

Open Access

مقاله پژوهش

## تأثیر یک دوره تمرین هوازی با شدت زیاد و مصرف مکمل کوئرتستین بر سطوح آدیپونکتین و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو

سیده ندا دلفانی<sup>۱</sup>، علی برزگری<sup>۲\*</sup>، سعید نقیبی<sup>۳</sup>، محمد حسن دشتی خویدکی<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۴ تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۱۰/۲۵

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به ویژگی‌های حفاظتی و آنتی اکسیدانی فعالیت ورزشی و اثرات متناقض آن بر متغیرهای وابسته مورد مطالعه در بیماری‌هایی که از دیابت و مصرف داروهای شیمیایی به مدت طولانی رنج می‌برند، هدف از این مطالعه تأثیر یک دوره تمرین هوازی با شدت زیاد و مصرف مکمل کوئرتستین بر سطوح آدیپونکتین و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت بود. **مواد و روشها:** بدین منظور ۵۰ سر رت نر و بیستار با میانگین وزنی  $237 \pm 23$  گرم بطور تصادفی در پنج گروه ۱۰ تایی شامل: کنترل سالم، دیابت، دیابت+مکمل، دیابت+تمرین و دیابت+مکمل+تمرین قرار گرفتند. پروتکل تمرینی شامل هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط، پنج جلسه در هفته و ۶۰ دقیقه در هر جلسه بود و گروه‌های مکمل نیز بصورت گاوژ روزانه به مقدار ۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن کوئرتستین دریافت کردند. تغییرات سطوح آدیپونکتین و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی با استفاده از روش الایزا مورد بررسی قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی استفاده شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که اختلاف معنی داری بین گروه‌های پژوهش در مقادیر آدیپونکتین و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی وجود دارد ( $P=0/001$ ). تغییرات آدیپونکتین و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی بین گروه‌های تمرین+مکمل، تمرین و مکمل با دیابت نیز تفاوت معنی داری داشت ( $P=0/001$ ). **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که استفاده از مکمل کوئرتستین و تمرینات تداومی شدید منجر به افزایش سطوح آدیپونکتین و VEGF در موش‌های دیابتی شده است و به طور کلی بیان کننده اهمیت آنها در کاهش عوامل خطر ساز در بیماری دیابت است.

**واژگان کلیدی:** تمرین هوازی با شدت متوسط، دیابت، آدیپونکتین، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی

۱. کارشناسی ارشد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵ تهران، ایران. ۲. دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵ تهران، ایران. ۳. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵ تهران، ایران. ۴. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵ تهران، ایران. \* نویسنده مسئول: [ali\\_barzegari@pnu.ac.ir](mailto:ali_barzegari@pnu.ac.ir)



## مقدمه

بیماری دیابت به عنوان پنجمین علت مرگ و میر در بسیاری از جوامع شناخته شده است که طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله نارسایی قلبی و آترواسکلروز را در بر می‌گیرد (۱، ۲). بیماری دیابت به دلیل شیوع بالا و عوارض متعدد متعاقب آن، حائز اهمیت است (۳). بطوریکه شیوع آن در سال ۲۰۱۲ حدود ۳۷۱ میلیون نفر در جهان بوده که پیش بینی می‌شود در سال ۲۰۳۰ به حدود ۵۵۲ میلیون نفر افزایش یابد که این افزایش می‌تواند با افزایش سن، تغییر شیوه زندگی، افزایش وزن بدن همراه با کاهش فعالیت بدنی متناسب باشد (۴). چندین پروسه پاتولوژیکی در پیشرفت دیابت دخیل است که می‌توان از تخریب سلول‌های بتا پانکراس که با کاهش سطوح انسولین و مقاومت به عملکرد انسولین همراه است، نام برد (۵). افزایش قند خون مزمن با آسیب طولانی مدت، اختلال در عملکرد و عدم عملکرد طبیعی اندام‌های مختلف، به ویژه چشم، کلیه، اعصاب، قلب و عروق خونی همراه است (۶). دیابت با افزایش بروز نارسایی قلبی بسیار مرتبط است و به طور مستقیم باعث افزایش هیپرتروفی قلب، فیبروز و آپوپتوز می‌شود (۷، ۸).

یکی از مواردی که پژوهشگران برای شناخت بیشتر بیماری‌های قلبی ناشی از دیابت مطالعه می‌کنند، تغییرات سایتوکاین‌های التهابی

است (۹). سایتوکین‌های التهابی به وسیله سلول‌های متفاوتی تولید و به داخل خون ترشح می‌شوند (۱۰). سایتوکین‌های مترشح از بافت چربی سبب تعدیل ترشح و عملکرد انسولین و نیز تعدیل وزن بدن می‌شوند و از طرفی ممکن است در ایجاد مقاومت به انسولین و پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی نقش کلیدی را ایفا نمایند (۱۱). در این میان، آدیپونکتین تنها سایتوکینی است که به وسیله سلول‌های بافت چربی تولید می‌شود (۱۲). این سایتوکین یک پروتئین شبه کلاژن VIII و X و فاکتور C19 کمپلمان می‌باشد و به مقدار زیادی در پلاسما در گردش است (۱۳). بیان آدیپونکتین و سطوح پلاسمایی آن در هنگام چاقی و مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد (۱۴). همچنین سطوح پایین آدیپونکتین خطر ابتلا به دیابت نوع دو را پیش بینی می‌کند (۱۵). نشان داده شده است که آدیپونکتین خاصیت آنتی آتروژنیک و ضدالتهابی داشته، به طوری که در آغاز و پیشرفت آترواسکلروز می‌تواند نقش محافظتی داشته باشد (۱۶).

از سوی دیگر، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) میانجی اصلی رگ‌زایی در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی است و نقش حیاتی در توسعه شکل‌گیری عروق خونی و تنظیم آنژیوژنز در بافت دچار هایپوکسی دارد (۱۷). در بیماران دیابتی، سطوح VEGF در قلب

جایگزین تمرینات پر حجم و کم شدت هوازی مورد توجه قرار گرفته است. مشخصه بارز این مدل تمرینی، دوره‌های فعالیت بدنی تکراری شدید و نسبتاً کوتاه با دوره‌های استراحت بین تکرارهاست (۲۳). در مطالعه‌ای تزریق هیدرودینامیک ژن آدیپونکتین به موش‌های دیابتی، افزایش غلظت پلاسمایی آدیپونکتین را به همراه داشته است (۲۴). روبین و همکاران (۲۰۰۸) نیز نشان دادند که فعالیت بدنی متوسط و منظم باعث افزایش سطوح آدیپونکتین شده است (۲۵) در حالی که جرج و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که پس از فعالیت بدنی هوازی و مقاومتی، تفاوت معنی‌داری بر سطوح آدیپونکتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نداشته است (۲۶). از سویی دیگر، ارکات و همکاران (۲۰۱۴)، از طریق مطالعه ایمونوهیستوشیمی بافت قلب رت‌های دیابتی نشان داد که تمرینات استقامتی روی تردمیل تنظیم منفی VEGF را به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود می‌دهد (۲۱). در حالی که فرناندز و همکاران (۲۰۱۳)، افزایش بیان VEGF را پس از تمرینات حاد مقاومتی گزارش کرد (۲۷). تغییرات متناقض در بیان VEGF در بیماری دیابت نوع دو، نشان دهنده تأثیر متفاوت بیماری دیابت نوع دو بر فرآیند آنژیوژنز در بافت قلب است (۱۸). علاوه بر انجام فعالیت بدنی، از مکمل‌های گیاهی نیز برای کاهش قند خون در بیماران

کاهش می‌یابد و به نظر می‌رسد نقش VEGF در فعال کردن فرآیند آنژیوژنزی بعد از ایسکمی میوکارد در افراد دیابتی نیز کاهش می‌یابد. دیابت به عنوان فاکتور مهاری بر رشد عروق قلبی عمل نموده و از طریق افزایش فشار اکسیداتیو باعث اختلال در آنژیوژنز می‌گردد (۱۸). 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 می‌گردد (۱۹). 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 (۲۰) و برعکس، طبیعی شدن تنظیم پایینی بیان ژن VEGF میوکارد سبب بهبود اختلال قلب در بیماران دیابتی می‌شود (۲۱). با توجه به مطالعات انجام شده، سازوکارهایی که بتوانند نحوه عملکرد آدیپونکتین و ارتباطش را با فاکتورهای خطرزای بیماری دیابت توضیح دهند، به درستی شناخته نشده اند؛ هرچند فعالیت هوازی یک راهبرد پذیرفته شده درمانی برای بهبود عملکرد قلبی-عروقی در افراد مبتلا به دیابت است (۲۲). افراد مبتلا به دیابت اغلب به دلیل کمبود وقت، یا به طور منظم فعالیت ورزشی انجام نمی‌دهند یا کمتر از میزان توصیه شده فعالیت می‌کنند. اخیراً تمرینات تناوبی شدید (HIIT) به عنوان

بافت قلب بیماران دیابتی به خوبی مشخص نشده است. همچنین نقش این پروتئین‌ها در انواع بیماری‌های مرتبط با چاقی از جمله دیابت نوع دو به همراه مصرف مکمل کوئرستین ناشناخته مانده است؛ بنابراین تحقیقات بیشتری بر روی آدیپونکتین و VEGF در سلول‌های بافت قلب مورد نیاز است. با توجه به ویژگی‌های حفاظتی و آنتی اکسیدانی فعالیت ورزشی و اثرات متناقض آن بر متغیرهای وابسته مورد مطالعه در بیمارانی که از دیابت و مصرف داروهای شیمیایی به مدت طولانی رنج می‌برند از یک سو و همچنین با توجه به اثر کوئرستین بر تغییرات سطوح التهابی ناشی از بیماری دیابت، سؤال تحقیق این است که آیا تمرین هوازی با شدت زیاد به همراه مکمل کوئرستین بر سطوح پلاسمایی آدیپونکتین و VEGF در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو تأثیر معنی‌داری دارد؟

### روش کار

#### محیط پژوهش و غذا

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه پیام نور با (کد No: IR.PNU.REC.1399.151) تایید شده است. در این طرح تجربی که در دانشگاه پیام نور استان البرز انجام شد، تعداد ۵۰ سر موش نر ویستار ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن بدن  $30 \pm 270$  گرم به عنوان نمونه تحقیق از

دیابتی استفاده می‌شود. امروزه گرایش به مصرف گیاهان دارویی بخاطر کم بودن عوامل خطرزا و گوناگونی ترکیبات موثر موجود در آنها افزایش یافته است (۲۸). یکی از مکمل‌های رایج کوئرستین می‌باشد که اثر مثبت بر روی متابولیسم دارد و سطوح چربی و گلوکز را کاهش می‌دهد و در نتیجه تحمل گلوکز را افزایش می‌دهد (۲۹). کوئرستین یک آنتی اکسیدان از خانواده فلاوونوئیدها می‌باشد که در مواد غذایی مانند سبزیجات، گوجه فرنگی و کلم بروکلی به وفور یافت می‌شود. کوئرستین با اثرات آنتی اکسیدانی خود به سلامت عروق کمک می‌کند و از این طریق سبب افزایش انتقال خون اکسیژن‌دار و مواد مغذی به عضلات درگیر حین ورزش می‌شود. فلاوونوئیدها نظیر کوئرستین می‌توانند به کاهش خطر آترواسکلروزیس کمک کنند (۳۰). مطالعه مرادی و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که کوئرستین می‌تواند از طریق کاهش رگ‌زایی به عنوان یک ماده درمانی سودمند در درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرد (۳۱). همچنین بانسوده و همکاران (۲۰۱۳) گزارش نمودند که آنتی اکسیدان‌ها سبب مهار آنژیوژنز در مسیرهای مربوط به پروتئین کیناز C و گیرنده‌های VEGF می‌شود، بنابراین تعادل در مصرف مکمل آنتی اکسیدان بسیار ضروری است (۳۲). از آنجا که اثرات نوع، شدت و مدت فعالیت ورزشی بر سطوح آدیپونکتین و VEGF در

القای دیابت با یکبار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (STZ) تهیه شده از شرکت سیگما کشور آلمان حل شده در بافر سیترات با  $PH=4/5$  و غلظت ۰/۱ مولار و با دوز ۵۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان انجام شد. تمامی تزریق ها پس از ۱۸ ساعت ناشتایی انجام شد. اندازه گیری گلوکز خون موش ها در سه مرحله پیش از تزریق STZ، ۴۸ ساعت پس از تزریق و پس از اتمام هشت هفته تمرین ورزش هوازی با شدت متوسط بعد از ۱۰ ساعت ناشتایی صورت گرفت. ملاک دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود (۳۳). تمامی موش های دریافت کننده STZ به دیابت دچار شدند. برای گروه کنترل نیز به منظور یکسان سازی اثر تزریق بافر سیترات ۰/۱ مولار با همان حجم مشابه به صورت درون صفاقی تزریق شد (۳۴).

### نحوه مصرف کوئرستین

مکمل کوئرستین دو هفته بعد از ایجاد مدل دیابت نوع دو، روزانه و به مدت هشت هفته به میزان ۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن به رت های گروه مکمل و گروه تمرین + مکمل به صورت گاواژ خورنده شد (۲۹).

انستیتو رازی خریداری شد. موش ها در گروه های ۱۰ تایی و در محیطی با میانگین دمای  $22/4 \pm 55$  درجه سانتی گراد، رطوبت  $4 \pm 55$  درصد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس های مخصوص از جنس پلی کربنات نگهداری شدند. وزن رت ها در ابتدا و پایان پژوهش اندازه گیری شد. شرایط نگهداری و کار با حیوانات براساس توصیه های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH) انجام گرفت. همچنین حیوانات در طی پژوهش از غذای پلت ساخت شرکت بهرور کرج روزانه به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (با توجه به وزن کشی هفتگی) تغذیه شدند و به صورت آزاد از طریق بطری هایی به آب مصرفی دسترسی داشتند. پوشال مصرفی جهت استفاده در بستر قفس نگهداری حیوانات، خاک اره درشت از جنس چوب نراد (با رنگ روشن بدون گرد و خاک) در نظر گرفته شد که به ارتفاع ۳ تا ۵ سانتی متر از کف قفس قرار داده شد و دو بار در هفته در تمام دوره پژوهش تعویض انجام شدند. آب مصرفی رت ها در طول دوره پژوهش بر اساس میانگین مایعات مصرفی هر چهار حیوان در یک قفس و در ۲۴ ساعت ثبت گردید.

### القای دیابت



## پروتکل تمرینی

نظر، به مدت دو هفته موش‌ها با یک برنامه افزایشی با سرعت ۱۶ متر در دقیقه به مدت ۲۴ دقیقه شروع و هر جلسه برای تمرین هوازی با شدت متوسط به مقدار یک متر در دقیقه به سرعت و چهار دقیقه به زمان اضافه شد تا به سرعت مورد نظر برسند. گروه‌های تمرین هوازی با شدت زیاد؛ ۵ جلسه در هفته به مدت ۸ هفته با زمان تمرین ۶۰ دقیقه و با سرعت ۳۴ متر در دقیقه روی نوارگردان جوندگان دویندند (۳۵). برنامه گرم کردن در ابتدای هر جلسه تمرینی به صورت دویدن به مدت سه دقیقه با سرعت هفت متر در دقیقه و سپس افزایش دو 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 نوارگردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد.

## جمع آوری نمونه‌ها

جهت حذف اثر حاد تمرین، نمونه‌برداری از حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه مداخله انجام گرفت. بدین منظور ابتدا حیوانات توسط ترکیبی از داروی کتامین و زایلازین (۷۵ به ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بی هوش شدند و سپس کشته شدند. پس از شکافتن قفسه سینه، بافت قلب جدا و با استفاده از ترازوی

پس از انتقال موش‌های صحرایی به آزمایشگاه، به مدت یک هفته با نحوه انجام فعالیت روی نوارگردان (شرکت روژان آزما ساخت ایران) 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. پس از سازگاری با محیط آزمایشگاه، روند دیابتی شدن صورت گرفت. ۹۶ ساعت پس از القاء دیابت، رت‌ها به طور تصادفی به پنج گروه و در هر گروه ۱۰ سر شامل: گروه‌های کنترل سالم، دیابت، دیابت+مکمل، دیابت+تمرین و مکمل+تمرین تقسیم شدند. برای برآورد حداکثر سرعت دویدن آزمون عملکرد ورزشی مدرج با شیب صفر درجه اجرا شد که با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه آغاز و به ازای هر یک دقیقه، یک متر بر سرعت تردمیل تا زمان واماندگی افزوده شد که این سرعت معادل با سرعت رسیدن به  $VO_{2max}$  در نظر گرفته شده و شدت تمرین بر اساس آن کنترل گردید. پس از برآورد حداکثر سرعت، گروه‌های تمرینی پنج جلسه در هفته و به مدت هشت هفته به فعالیت بر روی نوارگردان پرداخته شد. زمان سنج دیجیتالی و صفحه شوک مسی جهت اعمال شوک ۲۰-۱۰۰ ولت برق با شدت جریان آمپر تقویت گردید. کلیه تمرینات در صبح و بر اساس ترتیب مشخص انجام شد. برای رسیدن به شدت تمرینی مورد

SPSS نسخه ۲۶ و در سطح معنی داری  $P \leq 0/05$  انجام شد.

### یافته‌ها

نتایج بدست آمده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که اختلاف معنی داری بین ۵ گروه پژوهش در مقادیر آدیپونکتین وجود دارد (جدول ۱). به منظور تبیین بیشتر و درک بهتر این تغییرات در شکل ۱ نمایش داده شده است.

مقایسه بین گروهی با آزمون توکی انجام شد و نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری در تغییرات آدیپونکتین در رت های نر و بیستار میان گروه تمرین نسبت به گروه دیابتی وجود دارد ( $P \leq 0/001$ )، به طوری که در گروه تمرین به میزان  $3/04$  واحد نسبت به گروه دیابت افزایش داشته است. در حالی که این تغییرات نسبت به گروه کنترل سالم به میزان  $2/56$  واحد کاهش معنادار داشت ( $P \leq 0/002$ )، با این حال تفاوت معنی داری در تغییرات آدیپونکتین در گروه تمرین با مکمل و تمرین + مکمل مشاهده نشد (به ترتیب:  $P = 0/998$ ,  $P = 0/978$ ). از سویی دیگر اختلاف معنی داری نیز میان گروه مکمل و گروه دیابت مشاهده شد ( $P \leq 0/001$ )، به طوری که در گروه مکمل به

سارتوریوس بی ال ۱۱۵۰۰ با دقت  $0/001$  وزن و در تیوب‌های مخصوص در مایع نیتروژن قرار داده شد، سپس برای نگهداری به فریزر دمای  $-70$  درجه سانتیگراد منتقل شد. به منظور تهیه سرم و انجام تحلیل آزمایشگاهی  $100$  میلی گرم از بافت قلب با یک میلی لیتر بافر PBS  $100$  میلی مولار هموژنیزه و به مدت  $15$  دقیقه با سرعت  $6000$  دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول رویی به دست آمده برای سنجش شاخص‌های مورد نظر، پس از جداسازی با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. برای سنجش مقادیر شاخص‌های اندازه گیری شده در بافت قلب از روش الایزا استفاده گردید.

### روش آماری

نرمالیده داده های مورد مطالعه با روش آماری شاپیروویلک مورد بررسی قرار گرفت. پس از تایید نرمال بودن داده‌ها، برای مقایسه متغیرهای مورد مطالعه از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید. در صورت معنی دار بودن اختلاف بین گروه‌ها، از آزمون تعقیبی توکی برای مشخص کردن معناداری اختلاف این متغیرها بین گروه های مورد مطالعه دو به دو استفاده شده است. کلیه محاسبات با استفاده از نرم افزار آماری

میزان ۲/۶۵۲ واحد نسبت به گروه دیابت افزایش داشته است، در حالی که این تغییرات نسبت به گروه کنترل سالم به میزان ۲/۹۵ واحد کاهش معنادار داشت ( $P \leq 0/001$ )، در حالی که اختلاف معنی داری میان گروه مکمل نسبت به گروه های تمرین و تمرین+ مکمل مشاهده نشد (به ترتیب:  $P=0/998$ ،  $P=0/908$ )، همچنین بررسی آزمون تعقیبی در گروه های تمرینی نشان داد که اختلاف معنی داری در تغییرات آدیپونکتین میان گروه های تمرین+ مکمل و دیابت وجود دارد ( $P \leq 0/001$ )، در حالی که این تغییرات نسبت به گروه کنترل سالم به میزان ۱/۸۰ واحد کاهش معنادار داشت ( $P \leq 0/004$ ) به طوری که در گروه تمرین+ مکمل به میزان ۳/۷۹ واحد نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است، در حالی که اختلاف معنی داری میان گروه تمرین+ مکمل نسبت به گروه های تمرین و تمرین+ مکمل مشاهده نشد (به ترتیب:  $P=0/978$ ،  $P=0/908$ )، همچنین بررسی آزمون تعقیبی در گروه های تمرینی نشان داد که اختلاف معنی داری در تغییرات VEGF میان گروه های تمرین+ مکمل و دیابت وجود دارد ( $P \leq 0/001$ )، این تغییرات نسبت به گروه دیابت به میزان ۸۴/۳۷۴ واحد کاهش معنادار داشت، به طوری که در گروه تمرین+ مکمل دیابتی به میزان ۱۹/۹۳۶ واحد نسبت به گروه کنترل سالم افزایش غیرمعنادار داشته است ( $P \leq 0/06$ )، در حالی

میزان ۲/۶۵۲ واحد نسبت به گروه دیابت افزایش داشته است، در حالی که این تغییرات نسبت به گروه کنترل سالم به میزان ۲/۹۵ واحد کاهش معنادار داشت ( $P \leq 0/001$ )، در حالی که اختلاف معنی داری میان گروه مکمل نسبت به گروه های تمرین و تمرین+ مکمل مشاهده نشد (به ترتیب:  $P=0/998$ ،  $P=0/908$ )، همچنین بررسی آزمون تعقیبی در گروه های تمرینی نشان داد که اختلاف معنی داری در تغییرات آدیپونکتین میان گروه های تمرین+ مکمل و دیابت وجود دارد ( $P \leq 0/001$ )، در حالی که این تغییرات نسبت به گروه کنترل سالم به میزان ۱/۸۰ واحد کاهش معنادار داشت ( $P \leq 0/004$ ) به طوری که در گروه تمرین+ مکمل به میزان ۳/۷۹ واحد نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است، در حالی که اختلاف معنی داری میان گروه تمرین+ مکمل نسبت به گروه های تمرین و تمرین+ مکمل مشاهده نشد (به ترتیب:  $P=0/978$ ،  $P=0/908$ )،

نتایج بدست آمده از اجرای این آزمون نشان داد که اختلاف معنی داری بین ۵ گروه پژوهش در مقادیر سطوح پلاسمایی VEGF وجود دارد (جدول ۲). به منظور تبیین بیشتر و درک بهتر این تغییرات در شکل ۲ نمایش داده شده است.

مقایسه بین گروهی با آزمون توکی انجام شد و نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری در تغییرات VEGF در رت های نر و بیستار میان

آدیپونکتین را در مردان چاق دانشگاهی گزارش نمودند (۳۶). کردی و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که تمرینات با شدت زیاد منجر به افزایش قابل توجه سطح آدیپونکتین در زنان جوان کم تحرک شده است (۳۷). ترابی و همکاران (۲۰۲۲) نیز پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی دویدن روی تردمیل توسط رت‌های ویستار مبتلا به دیابت نوع دو، افزایش معنادار سطوح آدیپونکتین را گزارش کردند (۳۸). محققان در این مطالعات شدت برنامه تمرینی را به عنوان یک عامل مهم در پاسخ سطوح آدیپونکتین به فعالیت‌های ورزشی می‌دانند. در مقابل، کاستا و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که پس از هشت هفته تمرین تناوبی با شدت زیاد، تفاوت معنی داری در سطوح آدیپونکتین بافت چربی در رت‌های چاق مشاهده نشده است (۳۹). جیمenez مالدونادو و همکاران (۲۰۱۹) نیز پس از هشت هفته تمرین هوازی دویدن روی تردمیل با شدت متوسط و زیاد در رت‌های ویستار، کاهش سطوح پروتئین آدیپونکتین را در سرم و عضله پلانتاریس نشان دادند، درحالی‌که تغییری در پروتئین آدیپونکتین در عضله کف پا مشاهده نکردند (۴۰).

که اختلاف معنی داری میان گروه تمرین+ مکمل نسبت به گروه های تمرین و مکمل مشاهده نشد (به ترتیب:  $P = 0/999$ ،  $P = 0/826$ ).

### بحث و نتیجه‌گیری

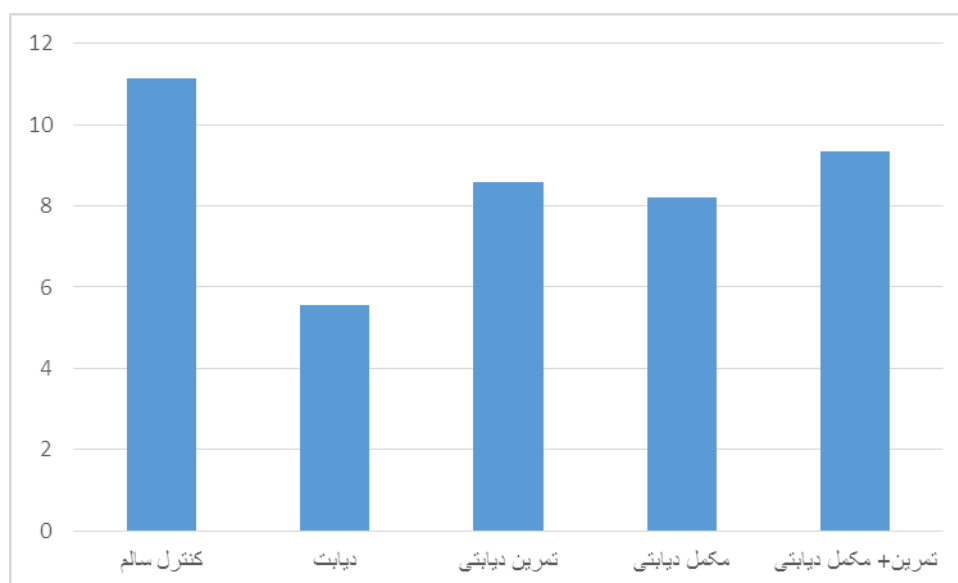
در تحقیق حاضر تأثیر یک دوره تمرین هوازی با شدت زیاد و مصرف مکمل کوئرتستین بر سطوح آدیپونکتین و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرینات هوازی با شدت زیاد سطوح آدیپونکتین را در بافت قلب رت-های مبتلا به دیابت به طور معناداری افزایش داده است. نتایج تحقیقات در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر سطوح آدیپونکتین به درستی مشخص نشده است. برخی از پژوهشگران در تحقیقات خود عدم تغییر در سطوح آدیپونکتین متعاقب فعالیت ورزشی را گزارش کردند و برخی دیگر نیز افزایش معنادار سطوح این نشانگر زیستی را گزارش کردند. این ناهمخوانی در یافته‌های گذشته می‌تواند به علت تفاوت در شدت، مدت و نوع تمرین ورزشی و وجود یا عدم وجود بیماری‌ها، سن و جنس آزمودنی‌ها باشد. همسو با نتایج تحقیق حاضر، پوروکار و همکاران (۲۰۱۷) متعاقب سه ماه تمرین تناوبی با شدت زیاد افزایش سطوح

جدول ۱. آزمون آماری تغییرات آدیپونکتین (ng/ml)

Table 1. Statistical test of adiponectin changes (ng/ml)

| متغیر | سطوح آدیپونکتین (انحراف معیار ± میانگین) | آماره P | آماره F |
|-------|------------------------------------------|---------|---------|
| گروه  | گروه کنترل سالم                          | * ۰/۰۰۸ | ۴/۶۵۷   |
|       | گروه دیابت                               |         |         |
|       | گروه تمرین دیابتی                        |         |         |
|       | گروه مکمل دیابتی                         |         |         |
|       | گروه تمرین + مکمل دیابتی                 |         |         |

\* نشانه اختلاف معنی دار است.



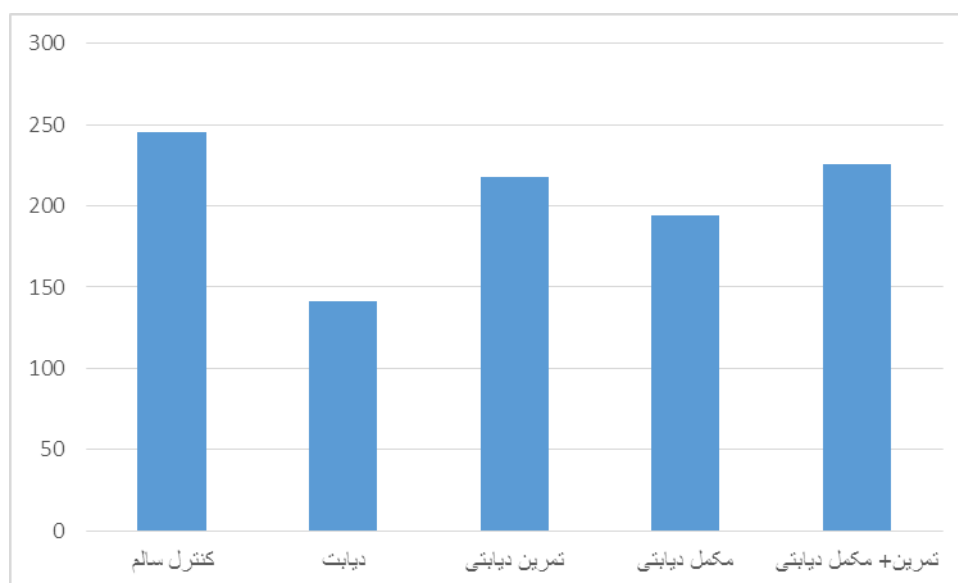
شکل ۱. تغییرات آدیپونکتین (ng/ml) در رت های نر ویستار در گروه های پژوهش

Figure 1. Changes in adiponectin (ng/ml) in male Wistar rats in research groups

Table 2. Statistical test of VEGF changes (pg/ml)

| آماره F | آماره P            | سطوح VEGF (انحراف -<br>معیار $\pm$ میانگین) | متغیر                    |
|---------|--------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| ۳/۶۲۳   | ۰/۰۲۲ <sup>*</sup> | ۲۴۵/۷۷۰ ۳۳ $\pm$ /۹۹۹                       | گروه کنترل سالم          |
|         |                    | ۱۴۱/۴۶۰ ۴۲ $\pm$ /۹۶۰                       | گروه دیابت               |
|         |                    | ۲۱۷/۹۳۰ $\pm$ ۳۲/۲۸۹                        | گروه تمرین دیابتی        |
|         |                    | ۱۹۴/۳۸۴ ۳۷ $\pm$ /۲۲۳                       | گروه مکمل دیابتی         |
|         |                    | ۲۲۵/۸۳۴ ۷۵ $\pm$ /۰۶۱                       | گروه تمرین + مکمل دیابتی |

\* نشانه اختلاف معنی دار است.



شکل ۲. تغییرات VEGF (pg/ml) در رت های نر ویستار

Figure 2. VEGF changes (pg/ml) in male Wistar rats

بیشتری برای تنظیم متابولیسمی بدن لازم است (۴۱). از سویی دیگر نشان داده شد که افزایش معنی‌داری در سطوح آدیپونکتین در گروه‌های مکمل+دیابت و تمرین+مکمل+دیابت نسبت به گروه دیابت وجود دارد. هم راستا با نتایج تحقیق حاضر، جانسون و همکاران (۲۰۰۷) متعاقب مصرف مکمل ویتامین C به میزان ۵۰۰ میلی گرم در روز و به مدت هشت هفته در افراد بالغ غیرسیگاری بیان کردند که سطوح آدیپونکتین پلاسمایی افزایش معنی‌داری داشته است (۴۲). اوامر و همکاران (۲۰۱۸) نیز افزایش سطوح آدیپونکتین را متعاقب یک دوره فعالیت ورزشی به همراه مصرف ویتامین D گزارش کردند. مطالعات نشان داده است که آنتی اکسیدان‌های طبیعی، با جلوگیری از استرس اکسیداتیو، خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن را کاهش داده و باعث ارتقای سلامت می گردند. با مصرف آنتی اکسیدان‌های طبیعی، ترشح آدیپونکتین بیشتر شده و سطح سرمی آن افزایش می یابد. بدین ترتیب مصرف این مواد می تواند در افراد دارای دیابت مؤثر باشد (۴۳). از آنجاییکه کوئرستین دارای خواص آنتی اکسیدانتی می باشد، بر این اساس مصرف این مکمل اثرات حفاظتی بر بافت‌های مختلف بدن دارد و در جهت کاهش استرس اکسیداتیو مؤثر

همچنین بشیری (۱۳۹۲) پس از یک جلسه فعالیت استقامتی بر سطوح آدیپونکتین تفاوت معنی‌داری در سطوح آدیپونکتین مشاهده نکرد (۴۱). به نظر می رسد نوع تمرین، شدت تمرین و جنس و سن آزمودنی‌ها از دلایل عمده تفاوت در یافته های تحقیق حاضر با دیگر مطالعات در رابطه با تغییر سطوح آدیپونکتین باشد. یکی از مکانیسم‌ها در خصوص افزایش سطوح آدیپونکتین می تواند این باشد که چاقی و توده چربی با افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی نظیر اینترلوکین ۶ و  $TNF-\alpha$  همراه است. سایتوکاین‌های نامبرده سبب کاهش ترشح آدیپونکتین و بیان آن از آدیپوسیت‌ها می شود. در آزمایشگاه نشان داده شده است که  $TNF-\alpha$  سبب کاهش بیان آدیپونکتین می شود. از سویی دیگر، تمرین با شدت متوسط می تواند سبب افزایش آزادسازی اینترلوکین ۶ از عضلات فعال شود و به دنبال آن می تواند سبب مهار سطوح  $TNF-\alpha$  شود که ممکن است با افزایش در سطوح آدیپونکتین همراه باشد. علاوه بر این، با توجه به ارتباط میان پروتئین کیناز فعال کننده AMP با توده عضلانی درگیر در فعالیت و از آنجا که در حین فعالیت با شدت بالا توده عضلانی بیشتری به کار گرفته می شود، به نظر می رسد نیاز به آدیپونکتین

ورزشی یک ساعت دویدن روی تردمیل در روز با سرعت ۲۱ متر در دقیقه و شیب سربالایی ۲.۵ درجه به مدت ۵ روز در هفته، سطوح VEGF-C و VEGF-D را چه در عضله سالم و چه در عضله دیابتی تغییر نداده است (۴۶). زارکوسکا و همکاران (۲۰۱۰) نیز به بررسی تأثیر یک جلسه تمرین استقامتی و مقاومتی بر سطوح VEGF در بافت چربی زیرجلدی سفید در موش های صحرایی پرداختند. آنها گزارش کردند که سطوح VEGF بدون تغییر باقی مانده است که نتایج این تحقیق نیز با تحقیق حاضر ناهمسو می باشد (۴۷). افزایش ماتریکس متالوپروتئینازها در نتیجه فعالیت می تواند سبب افزایش VEGF شود. افزایش فعالیت MMP-9 و MMP-2 سبب تخریب غشای پایه مویرگ ها و در نتیجه افزایش بیان VEGF و رها سازی بیشتر آن از سلول های اندوتلیال می شود. برای ایجاد سازگاری در اثر تمرینات استقامتی، فاکتورهای مختلفی باید بصورت موضعی و سیستمی با یکدیگر فعالیت کنند. هاپیوکسی موضعی ناشی از تمرینات استقامتی از ابتدایی ترین محرک ها برای ایجاد سازگاری های ماندن افزایش چگالی مویرگی و ظرفیت

عمل نموده و می تواند منجر به افزایش سطوح آدیپونکتین گردد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داده است که تمرینات هوازی با شدت زیاد سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را در بافت قلب رت های مبتلا به دیابت به طور معناداری افزایش داده است. اسمعیلی و همکاران (۲۰۱۸) نیز همسو با نتایج تحقیق حاضر به دنبال هشت هفته تمرین استقامتی، مقاومتی و ترکیبی به میزان پنج جلسه در هفته در رت های مبتلا به دیابت نوع دو، افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را گزارش کردند (۴۴). ارکات و همکاران (۲۰۱۴) نیز متعاقب دویدن موش های صحرایی مبتلا به دیابت نوع دو روی تردمیل با سرعت ۱۸ متر در دقیقه، ۴۰ دقیقه در روز و به مدت ۵ روز در هفته، افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را در بافت قلب موش های اسپراگ داوولی مشاهده کردند (۴۵). در حالیکه کیولا و همکاران (۲۰۰۷) بیان فاکتورهای رشد لنفانژوژنیک اصلی VEGF-C و VEGF-D را در پاسخ به تمرین دویدن حاد و تمرین تمرین استقامتی در عضلات اسکلتی موش های دیابتی مورد مطالعه قرار دادند. نتایج این محققین نشان داد که نه ورزش حاد یک جلسه ای و نه تمرین

دادند که سطوح VEGF در گروه های تحت درمان با متیل گالات و کوئرستین افزایش معنی داری داشته است (۵۰). مکانیسم اصلی رگ‌زایی ناشی از استرس اکسیداتیو شامل سیگنال‌دهی HIF/VEGF است. رگ‌زایی با واسطه ROS به شدت با بیان VEGF مرتبط است. علاوه بر این، ROS بر دیمیرزاسیون و اتوفسفوریلاسیون VEGFR2 تحریک‌شده با VEGF که برای فعال‌سازی VEGFR2 و رگ‌زایی بعدی مورد نیاز است، تأثیر می‌گذارد. افزایش رگ‌زایی توسط محصولات اکسیداسیون به فعال شدن مسیر HIF/VEGF نسبت داده شده است. مهار HIF-1 $\alpha$  اثر پیش رگ‌زایی محصولات اکسید شده را در داخل بدن خنثی نموده و نشان می‌دهد که مسیر HIF-1 $\alpha$  یک مکانیسم مولکولی احتمالی است که توسط آن رگ‌زایی را القا می‌کند (۵۰). در مطالعات حیوانی و بخصوص انسانی درباره اثرات مکمل کوئرستین بر التهاب نتایج ضد و نقیض است که ممکن است به دلیل تفاوت در فیزیولوژی گونه و وضعیت‌های مختلف سطوح التهابی، استرس اکسیداتیو، طول مدت متفاوت مداخله و دوزهای مختلف مکمل باشد. به طوری که مطالعات حیوانی به وضوح نشان داده‌اند که اثرات ضد التهابی کوئرستین وابسته به دوز

اکسیداتیو است (۴۷). تمرینات ورزشی شدید، اکسیژن مصرفی و تولید رادیکال‌های آزاد داخل سلولی را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد (۴۸). این امر به عدم تعادل در هموستاز اکسیدانی-آنتی اکسیدانی هنگام تمرینات شدید منجر می‌شود که سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، رادیکال‌های آزاد بدن را به مبارزه می‌طلبد. در صورتی که تولید رادیکال‌های آزاد از توان مقابله سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن فراتر رود، فشار اکسایشی ایجاد می‌شود. نتیجه این مقابله، کاهش ذخایر آنتی‌اکسیدانی و افزایش حساسیت بافت‌های بدن به آسیب اکسایشی است. بنابراین، به نظر می‌رسد ورزش شدید زیان بار بوده و پراکسیداسیون لیپیدی بافت عضله، سطوح VEGF را افزایش دهد (۴۹).

در پژوهش حاضر، مصرف مکمل کوئرستین نیز سبب افزایش معنی دار VEGF شد. نتایج بافت‌شناسی این مطالعه نشان داد که کوئرستین می‌تواند تغییرات پاتولوژیک ناشی از دیابت را کاهش دهد. همسو با نتایج تحقیق حاضر، عبدالحامد و همکاران (۲۰۲۱) به مطالعه اثر عصاره اقاقیا و ترکیبات جدا شده آن شامل متیل گالات و کوئرستین بر ایسکمی اندام‌های پشتی موش‌های صحرایی دیابتی پرداختند. آنها نشان

منجر به افزایش سطوح آدیپونکتین و VEGF در موش‌های دیابتی شده است و به طور کلی بیان کننده اهمیت این دسته از تمرینات با توجه میزان شدت و کافی بودن زمان اجرا در کاهش عوامل خطر ساز تهدید کننده در بیماری دیابت است. لذا، شاید بتوان این گونه استنباط کرد که تمرین تداومی شدید همراه با مصرف کوئرستین می‌تواند گامی موثر در جهت کنترل و کاهش بیماری دیابت باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از نتایج پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد است که مراتب قدردانی خود را از همکاران محترم مطالعه به سبب همکاری صمیمانه در اجرای این پژوهش اعلام می‌داریم.

**حامی مالی:** ندارد.

**تعارض منافع:** ندارد.

است. در این راستا، چن و همکاران (۲۰۱۷)، کاهش معنی‌دار VEGF را پس از تزریق داخل معده کوئرستین (۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در موش‌های صحرایی گزارش کردند (۵۱). هوانگ و همکاران (۲۰۰۵) نیز کاهش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF-1) را متعاقب ۱۲ هفته مصرف کوئرستین در بافت کلیه موش‌های دیابتی گزارش کردند (۵۲) که ناهمسو با نتایج تحقیق حاضر است. سازوکار اثر کوئرستین در افزایش سطوح مارکرهای رگ‌زایی به طور کامل مشخص نشده است. اخیراً چنگ و همکاران (۲۰۱۹) همکاران گزارش کرده اند که کوئرستین بیان سایتوکین‌های التهابی و رونویسی IL-1B را در ماکروفاژهای انسانی کشت داده شده که در آسیب‌های عضلانی ثانویه مشارکت دارند را تضعیف می‌کند. این محققان اعلام کرده اند که کوئرستین اثرات ضد التهابی خود را از طریق مهار NF-KB اعمال می‌کند (۵۳). برای دستیابی به اطلاعات بیشتر در زمینه آثار ضدالتهابی و رگ‌زایی کوئرستین نیاز به مطالعات بیشتری است.

نتایج این تحقیق نشان داد که استفاده از مکمل کوئرستین و تمرینات تداومی شدید

### منابع



1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):4-14.
2. Antosik K, Borowiec M. Genetic Factors of Diabetes. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2016;64(Suppl 1):157-60.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
4. Guariguata L. By the numbers: new estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;98(3):524-5.
5. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Italian journal of pediatrics*. 2012;38(1):1-7.
6. Nateghi Hardasht, N., Damirchi, A., Mehrabani, J., Piran, R. (2019). The Effect of Concurrent Training on Cardiovascular Inflammatory Factors, Lipid Profile, and Blood Pressure in Men with Hypertension. *Journal Of Metabolism and Exercise*, 2022; 12(1): 1-16. doi: 10.22124/jme.2021.15316.174. (in persian)
7. Mahdavi, A., Pouzesh Jadidi, R., Azali Alamdari, K. Effects of high-intensity interval training and curcumin supplementation on the amount of heat shock proteins 60 and 20 and the expression of microRNAs 21 and 30 in heart tissue of rats exposed to arsenic. *Journal Of Metabolism and Exercise*, 2022; 12(1): 35-58. doi: 10.22124/JME.2023.21057.223. (in persian)
8. Torabipellet Koleh, G., Abdi, A., Abbasi Dalouei, A. (2022). 'The Effect of Aerobic and Omega-3 Training on Heart Tissue Atrophy Indices in Elderly Rats Fed a High-Fat Diet', *Journal Of Metabolism and Exercise*, 12(1), pp. 73-87. doi: 10.22124/JME.2023.24010.271. (in persian)
9. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
10. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *American journal of physiology-Endocrinology and metabolism*. 2003;285(3):E527-E33.
11. Ekmekci H, Ekmekci OB. The role of adiponectin in atherosclerosis and thrombosis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2006;12(2):163-8.
12. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*. 2005;98(4):1154-62.
13. Kishore U, Reid KB. C1q: structure, function, and receptors. *Immunopharmacology*. 2000;49(1-2):159-70.
14. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(5):1930-5.
15. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *The Lancet*. 2003;361(9353):226-8.
16. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively

regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96(5):1723-32.

17. 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.

18. 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.

19. Sawada N, Arany Z. Metabolic regulation of angiogenesis in diabetes and aging. *Physiology*. 2017;32(4):290-307.

20. 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):918-30.

21. 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.

22. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(7):1334-59.

23. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology*. 2012;590(5):1077-84.

24. Fukushima M, Hattori Y, Tsukada H, Koga K, Kajiwarra E, Kawano K, et al. Adiponectin gene therapy of streptozotocin-induced diabetic mice using hydrodynamic injection. *The Journal of Gene Medicine: A cross-disciplinary journal for research on the science of gene transfer and its clinical applications*. 2007;9(11):976-85.

25. Rubin DA, McMurray RG, Harrell JS, Hackney AC, Thorpe DE, Haqq AM. The association between insulin resistance and cytokines in adolescents: the role of weight status and exercise. *Metabolism*. 2008;57(5):683-90.

26. Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60(9):1244-52.

27. Fernandez-Gonzalo R, Lundberg TR, Tesch PA. Acute molecular responses in untrained and trained muscle subjected to aerobic and resistance exercise training versus resistance training alone. *Acta Physiologica*. 2013;209(4):283-94.

28. Asgharpour F, Pouramir M, Moghadamnia A. Evaluation of viscosity of traditional medicinal antihyperglycemic plant extracts and relationship with glucose diffusion in vitro. *Journal of Medicinal Plants*. 2012;11(41):166-76.

29. Shi G-J, Li Y, Cao Q-H, Wu H-X, Tang X-Y, Gao X-H, et al. In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:1085-99.
30. Ebrahimipour S, Zakeri M, Esmaeili A. Crosstalk between obesity, diabetes, and alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. *Ageing research reviews*. 2020;62:101095.
31. Moradi E, Heidarian E, Gholami-Arjenaki M, Saffari-Chaleshtori J, Mardani G, Karimi-Taghanaki A, et al. Effect of Quercetin on Methotrexate-induced Hepatic and Renal Damages in Male Rats. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2015;25(127):25-37.
32. Bansode RR, Leung T, Randolph P, Williams LL, Ahmedna M. Cinnamon extract inhibits angiogenesis in zebrafish and human endothelial cells by suppressing VEGFR 1, VEGFR 2, and PKC-mediated MAP kinase. *Food science & nutrition*. 2013;1(1):74-82.
33. Mythili MD, Vyas R, Akila G, Gunasekaran S. Effect of streptozotocin on the ultrastructure of rat pancreatic islets. *Microsc Res Tech*. 2004;63(5):274-81.
34. Bugger H, Abel ED. Rodent models of diabetic cardiomyopathy. *Disease models & mechanisms*. 2009;2(9-10):454-66.
35. 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.
36. Pourvaghari M, Bahram M, Sayyah M, Khoshemehry S. The Effects of Three Months of HIIT on Plasma Adiponectin on Overweight College Men. *International Journal of Sport and Health Sciences*. 2017;11(8):448-51.
37. Kordi M, Choopani S, Hemmatinafar M, Choopani Z. The effects of the six week high intensity interval training (HIIT) on resting plasma levels of adiponectin and fat loss in sedentary young women. *J Jahrom Univ Med Sci*. 2013;11(1):20-7.
38. Torabi H, Eizadi M, Jalalvand A, Zarinkalam E. Anti-Diabetic Effect of Long-Term Aerobic Training in Type 2 Diabetic Rats with Emphasis on Adiponectin Expression in Subcutaneous Adipose Tissue. *Medical Laboratory Journal*. 2022;16(1):32-9.
39. Costa LR, Castro CAD, Marine DA, Fabrizzi F, Furino VdO, Malavazi I, et al. High-Intensity Interval Training Does Not Change Vasp and Omentin and Does Not Reduce Visceral Adipose Tissue in Obese Rats. *Front Physiol*. 2021;12.
40. Jiménez-Maldonado A, Virgen-Ortiz A, Lemus M, Castro-Rodríguez E, Cerna-Cortés J, Muñoz J, et al. Effects of Moderate- and High-Intensity Chronic Exercise on the Adiponectin Levels in Slow-Twitch and Fast-Twitch Muscles in Rats. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019;55(6).
41. Bashiri J. Effect of Acute Endurance Exercise on Serum Adiponectin Levels among Elderly Overweight Men. *Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services*. 2014;36(1):10-5.
42. Johnston CS, Beezhold BL, Mostow B, Swan PD. Plasma vitamin C is inversely related to body mass index and waist circumference but not to plasma adiponectin in nonsmoking adults. *J Nutr*. 2007;137(7):1757-62.

43. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(6).
44. Esmaeili S, Minasian V, Bayat M, Karami H. Effect of Exercise Training on Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor Gene Expression in Cardiac Tissue of Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2018;21(3):14-23.
45. 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.
46. Kivelä R, Silvennoinen M, Lehti M, Kainulainen H, Vihko V. Effects of acute exercise, exercise training, and diabetes on the expression of lymphangiogenic growth factors and lymphatic vessels in skeletal muscle. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007;293(4):H2573-9.
47. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Bartłomiejczyk 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 : international medical journal of experimental and clinical research*. 2010;16(5):Br147-53.
48. Haghshenas R, Jamshidi Z, Doaei S, Gholamalizadeh M. The Effect of HIIT on Serum Vitamin D Level and Anthropometric Measures in Male Adolescents with Obesity/Overweight. *North Khorasan University of Medical Sciences*. 2018;9(4):20-6.
49. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Canadian journal of diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S72-6.
50. Abdel-Hamed AR, Mehanna ET, Hazem RM, Badr JM, Abo-Elmatty DM, Abdel-Kader MS, et al. Plicosepalus acacia Extract and Its Major Constituents, Methyl Gallate and Quercetin, Potentiate Therapeutic Angiogenesis in Diabetic Hind Limb Ischemia: HPTLC Quantification and LC-MS/MS Metabolic Profiling. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021;10(11).
51. Chen B, He T, Xing Y, Cao T. Effects of quercetin on the expression of MCP-1, MMP-9 and VEGF in rats with diabetic retinopathy. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017;14(6):6022-6.
52. Huang H, Fu J, Tian H. [Effects of quercetin and enalapril on amount of PDGF-B and VEGF-1 in kidney of diabetic rats]. *Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi = Journal of biomedical engineering = Shengwu yixue gongchengxue zazhi*. 2005;22(4):791-4.
53. Cheng SC, Huang WC, JH SP, Wu YH, Cheng CY. Quercetin Inhibits the Production of IL-1 $\beta$ -Induced Inflammatory Cytokines and Chemokines in ARPE-19 Cells via the MAPK and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(12).



**Metabolism and Exercise**  
**A biannual journal**

**Vol 14, Number 2, 2024**



## **The effect of a period of high-intensity aerobic training and quercetin supplementation on the levels of adiponectin and vascular endothelial growth factor in the heart tissue of rats with type 2 diabetes**

Seyyede Neda Delfani Hossein<sup>1</sup>, Ali Barzegari\*<sup>2</sup>, Saeid Naghibi<sup>3</sup>, Mohammad Hassan Dashti Khoydaki<sup>4</sup>

Received: 22/03/2023

Accepted: 30/06/2024

Published: 15/03/2025

### **Abstract**

**Introduction:** Considering the protective and antioxidant properties of exercise training and its contradictory effects on the dependent variables studied in patients suffering from diabetes and taking chemical drugs for a long time, the aim of this study was the effect of a period of high-intensity aerobic exercise and quercetin supplementation on the levels of adiponectin and vascular endothelial growth factor in the heart tissue of diabetic rats. **Methods:** 50 male Wistar rats with an average weight of  $237 \pm 33$  grams were randomly divided into five groups of 10 including: healthy control, diabetes, diabetes+supplement, diabetes+exercise and diabetes+supplement+exercise. The protocol included eight weeks of moderate intensity aerobic exercise, five sessions per week and 60 minutes per session, and the supplement groups also received quercetin in the amount of 50 mg per kg of body weight by daily gavage. Changes in the levels of adiponectin and vascular endothelial growth factor were investigated using the ELISA. One-way analysis of variance and Tukey's test were used to analyze the data. **Findings:** The results showed that there is a significant difference between groups in the values of adiponectin and vascular endothelial growth factor ( $P=0.001$ ). The changes of adiponectin and vascular endothelial growth factor between exercise+supplement, exercise and supplement with diabetes groups were also significantly different ( $P=0.001$ ). **Conclusion:** It seems that the use of quercetin supplement and intense continuous training has led to an increase in the levels of adiponectin and VEGF in diabetic rats, and it indicates their importance in reducing risk factors in diabetes.

**Key words:** moderate intensity aerobic exercise, diabetes, adiponectin, vascular endothelial growth factor.

1. M.Sc., Department of Physical Education and Sports Science, Payame Noor University Tehran, Iran. 2. Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Science, Payame Noor University Tehran, Iran. 3. Saeid Naghibi Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran. 4. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Science, Payame Noor University Tehran, Iran \* **Corresponding author:** [ali\\_barzegari@pnu.ac.ir](mailto:ali_barzegari@pnu.ac.ir)

