

Research Paper

Effect of resistance-aerobic training and mix supplementantion on angiogenic factors (VEGF and HIF-1 α) in inactive obese males

Armin Farahnak¹, Javad Mehrabani^{*2}, Hamid Arazi^{3,4}

¹ PhD in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, University Campus2, University of Guilan, Rasht-Iran.

² Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Guilan, Rasht-Iran. *Corresponding Author: Javad Mehrabani . Email: mehrabanij@guilan.ac.ir

³ Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Guilan, Rasht-Iran.

⁴ Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.



10.22124/jme.2024.28697.379

Received:October 14,
2024**Accepted:**December 27,
2024**Available
online:**December 28,
2024**Keywords:**angiogenesis,
aerobic
training,
strength
training,
arginine,
caffeine**Abstract**

Introduction: The effect of exercise training on the energy requirements of muscle tissues is achieved through an adaptive increase in capillary density, resulting in greater blood supply. When combined with the consumption of specific supplements, this can improve cellular function. Combining supplements with concurrent training represents a novel and significant approach. Therefore, the present study aimed to determine the effects of resistance-aerobic training and mixed supplementation (L-arginine, caffeine, and L-carnitine) on vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) in inactive obese males.

Methodology: Twenty-eight inactive obese males from Rasht city (mean age: 37.02 \pm 3.89 years, height: 1.74 \pm 0.66 m, and BMI: 34.04 \pm 1.24 kg/m²) were randomly divided into three groups: resistance-aerobic training with combined supplementation (n = 10), resistance-aerobic training with placebo (n = 9), and combined supplementation without training (n = 9). Aerobic training (30 minutes at 55-75% maximum heart rate) and resistance training (30 minutes at 50-70% of one repetition maximum) were performed, along with a mixed supplement containing 1000 mg of L-arginine, 200 mg of caffeine, and 1000 mg of L-carnitine. This regimen continued for 10 weeks (3 sessions per week). Blood samples were collected before and after the training intervention.

Results: The results of the MANCOVA test showed that resistance-aerobic exercises performed at moderate intensity, along with the mixed supplement, significantly increased blood levels of VEGF (p = 0.001) and significantly decreased HIF-1 α (p = 0.0001) in inactive obese men.

Conclusions: In summary, the results of this study indicated that moderate-intensity resistance-aerobic training, when combined with mixed supplementation (L-arginine, caffeine, and L-carnitine), enhanced angiogenic and hypoxic stimulation factors in inactive obese males.

Cite : Armin. Farahnak, Javad. Mehrabani . Hamid . Arazi. Effect of resistance-aerobic training and mix supplementantion on angiogenic factors (VEGF and HIF-1 α) in inactive obese males. Journal of Metabolism and Exercise. ???; ?(?): ?-?.



Extended Abstract

Introduction

Obesity is one of the most important causes of chronic diseases such as diabetes, hypertension, cardiovascular diseases and various cancers. With the increase in fat mass, the process of tissue nutrition changes with the adaptation process caused by atherogenesis and angiogenesis. If fat weight is reduced and muscle mass is developed as a result of sports activities, this situation causes an increase in the capillary network. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the main mediator of angiogenesis (4). Exercise training is considered as a stimulus for the processes of angiogenesis and capillary density (9). Consumption of energy supplements such as arginine and caffeine also has an effect on this process. High-intensity exercise, by stimulating HIFs and compensating for cellular oxygen deficiency in fat cells, exacerbates diabetic phenotypes with inflammation and fibrosis of adipose tissue (10). Studies have shown the effectiveness of endurance training compared to resistance training; however, the effect of taking supplements is a new approach. The aim of the present study was to investigate the interactive effects of ten weeks of aerobic-resistance training and combined supplementation (L-carnitine, caffeine, and L-arginine) on blood HIF-1 α and VEGF in inactive obese men.

Methodology

In this study, 28 subjects (age 37.02 ± 3.89 y, height 1.74 ± 0.66 m, and BMI 34.04 ± 1.24 kg/m²) were divided into three groups: 1): combined exercise/supplement (n: 10), 2): exercise/placebo (n: 9), and 3): combined exercise (n: 9). A combined supplement capsule (caffeine 200 mg + L-carnitine 1000 mg + L-arginine 1000 mg) was prepared in Sobhan Pharmacy Laboratory, Rasht, and consumed with a glass of water, half an hour before the test. The training consisted of 10 weeks, 3 sessions per week, and each session consisted of 60 minutes consisting of 30 minutes of treadmill running at an intensity of 55-75% of maximum heart rate and 30 minutes of resistance training at an intensity of 50-70% of one repetition maximum. In the first two weeks (three sessions per week), the time and intensity of the activity were constant to allow adaptation to resistance training and to minimize muscle soreness and damage (14). In this preparation phase, the subjects performed 1 set of 10 repetitions of leg press, chest press, and shoulder press at 40% 1-RM. The intensity of aerobic exercise was based on a percentage of maximum heart rate (HRmax), and 1-RM was measured and calculated using the equation proposed in the Brzeski method. Serum VEGF and HIF-1 α concentrations were measured with an ELISA kit. For comparison between groups, MANCOVA and Bonferroni tests were used. Statistical analysis was performed at the $p < 0.05$ level using SPSS version 26.

Findings

Regarding changes in HIF-1 α ($p = 0.001$) and VEGF ($p = 0.021$) levels, the results of the effect (time/group) showed that there was a significant difference between the exercise/combined supplement and exercise/placebo groups in HIF-1 α levels ($p = 0.023$) and the exercise/combined supplement and combined supplement in VEGF levels ($p = 0.023$).

Conclusion

The change in VEGF and HIF-1 α levels in this study indicated that the vasodilatory effect of arginine, in addition to or in conflict with the stimulating effect of caffeine, was able to stimulate the angiogenesis process, increase blood flow to the tissues, and as a result, by activating the mechanism of nitric oxide action, meet the energy needs of muscle tissue, especially oxygenation, through lipolysis and beta-oxidation in interaction with L-carnitine. Combined exercises, in addition to the effects related to muscle growth of supplements that lead to sarcoplasmic hypertrophy, probably caused an increase in muscle mass because, in addition to aerobic exercises, a resistance training program was also implemented and its effect on increasing the cross-sectional area and hypertrophic adaptations of the muscle and increasing the resting metabolic rate has been confirmed (15). This point is in the change of angiogenic factors and indicators such as VEGF and HIF-1 α as a result of performing ten weeks of combined training and taking a mixture of supplements, which arginine consumption probably increased the level of NO⁻, and this nitric oxide plays a major and essential role in the proliferation of endothelial cells and is an important mediator for some substances that stimulate the growth of the endothelium such as VEGF and prostaglandins (17). According to the findings, simultaneous performance of aerobic-resistance training and taking a combined supplement of L-arginine-caffeine and L-carnitine can lead to an increase in VEGF and HIF-1 α levels in inactive obese adults. Performing resistance and aerobic training along with taking these supplements probably stimulated the endothelial membrane and increased intracellular aerobic function and capillary density during ten weeks of combination exercise training and ergogenic supplements.

Funding

This study received no funding from public, commercial, or non-profit Organizations.

Authors' Contribution

All authors contributed to the design, implementation, and writing of all parts of the present study.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the people who participated in this study and to their research staff.

مقاله پژوهشی

اثر تمرینات هوازی-مقاومتی و مکمل‌یاری ترکیبی بر عوامل رگ‌زایی (HIF-1 α و VEGF) در مردان چاق غیرفعال

آرمین فرحناک^۱، جواد مهربانی^{۲*}، حمید اراضی^{۳،۴}

^۱ دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، پردیس دانشگاهی دانشگاه گیلان، رشت - ایران.
^۲ دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت - ایران.
 *نویسنده مسئول: جواد مهربانی. ایمیل: mehrabanij@guilan.ac.ir
^۳ استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت - ایران.
^۴ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد- ایران.



10.22124/jme.2024.28697.379

چکیده

مقدمه: تاثیر تمرینات ورزشی بر نیازهای انرژی بافت‌های عضلانی از طریق افزایش سازگارانۀ تراکم مویرگی، موجب خون‌رسانی بیشتر و همراه با مصرف برخی مکمل‌ها، می‌تواند موجب بهبود عملکرد سلولی شود. ترکیب مکمل‌های ارگوژنیک همراه با تمرینات همزمان، رویکرد جدیدی است که مورد توجه قرار گرفته است. هدف پژوهش حاضر، تعیین اثر تمرینات مقاومتی-هوازی همراه با مکمل‌یاری (ال-آرژنین/کافئین/ال-کارنیتین) بر فاکتورهای رگ‌زایی و حساس به هایپوکسی (HIF-1 α و VEGF) در مردان چاق غیرفعال بود.

روش کار: تعداد ۲۸ مرد چاق غیرفعال شهر رشت (سن ۳۷/۰۲±۳/۸۹ سال، قد ۱/۷۴±۰/۶۶ متر و BMI ۳۴/۰۴±۱/۲۴ کیلوگرم/مترمربع) به‌صورت تصادفی در سه گروه تمرین مقاومتی-هوازی و مکمل ترکیبی (۱۰ نفر)، تمرین مقاومتی-هوازی و پلاسبو (۹ نفر) و مکمل-بی‌تمرین (۹ نفر) تقسیم شدند. تمرینات هوازی (۳۰ دقیقه با شدت ۷۵-۵۵ درصد حداکثر ضربان قلب) و تمرین مقاومتی (۳۰ دقیقه با شدت ۷۰-۵۰ درصد یک تکرار بیشینه) و مکمل ترکیبی شامل ۱۰۰۰ میلی‌گرم ال-آرژنین، ۲۰۰ میلی‌گرم کافئین و ۱۰۰۰ میلی‌گرم ال‌کارنیتین بود که طی ۱۰ هفته و هر هفته ۳ جلسه انجام شد. پیش و پس از تمرینات، نمونه‌های خونی جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: آزمون MANCOVA نشان داد تمرینات مقاومتی-هوازی با شدت متوسط و مصرف مکمل ترکیبی (ال-آرژنین/کافئین/ال-کارنیتین) افزایش معنی‌داری را در سطوح خونی VEGF (p=۰/۰۰۱) و کاهش سطوح HIF1-a (p=۰/۰۰۱) در مردان چاق غیرفعال به دنبال دارد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد اجرای تمرینات مقاومتی-هوازی با شدت متوسط همراه با مصرف مکمل ترکیبی (ال-آرژنین/کافئین/ال-کارنیتین) موجب افزایش در فاکتور موثر بر رگ‌زایی و کاهش در فاکتور حساس به هایپوکسی در مردان چاق غیرفعال می‌شود.

تاریخ دریافت:

۱۴۰۳/۰۷/۲۳

تاریخ پذیرش:

۱۴۰۳/۱۰/۰۷

تاریخ انتشار:

۱۴۰۳/۱۰/۰۸

کلیدواژه‌ها:

آنژیوژنز، تمرین هوازی،

تمرین قدرتی، آرژنین،

کافئین

نحوه ارجاع: فرحناک، آرمین؛ مهربانی، جواد؛ اراضی، حمید. "اثر تمرینات مقاومتی-هوازی و مکمل‌یاری ترکیبی بر عوامل رگ‌زایی (VEGF و HIF-1 α) در مردان چاق غیرفعال". نشریه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی. ؟: ؟ (؟)-؟.

مقدمه

چاقی و اضافه وزن که به صورت چربی مزاد بدن تعریف می‌شود، از مهمترین دلایل بروز بیماری‌های مزمن مانند دیابت، پرفشاری خون، بیماری‌های قلبی-عروقی و انواع سرطان‌هاست که با تاثیر از زندگی صنعتی و ماشینی شیوع پیدا کرده است (۱). با افزایش توده چربی، روند تغذیه بافتی با روند سلزگاری ناشی از آتروژنز و آنژیوژنز تغییر می‌کند. چنانچه در اثر فعالیت‌های ورزشی از وزن چربی کاسته شود و توده عضلانی توسعه پیدا کند، این وضعیت به نفع توسعه شبکه مویرگی تغییر می‌یابد. به عبارتی، با افزایش رشد بافتی، آنژیوژنز بیشتر می‌شود تا نیازهای بافت به منابع غذایی و اکسیژن، تامین شود (۲). آنژیوژنز روند رشد و تکثیر مویرگ‌های جدید از مویرگ‌های موجود است و شامل مراحل از جمله تحریک و تخریب غشای پایه مویرگ اصلی و تشکیل و ساخت غشای جدید است (۳). در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) به عنوان میانجی اصلی رگ‌زایی چه در وضعیت توسعه کلکردهای سلولی ناشی از تمرینات ورزشی و چه ابتلای به بیماری‌های مزمن مطرح است. تمرین ورزشی به عنوان یک محرک برای فرآیندهای آنژیوژنز، آتروژنز، رشد مویرگی، تراکم مویرگی و ظرفیت اکسایشی به شمار می‌رود. به ویژه تمرینات استقامتی در بروز چنین حالتی نقش ویژه‌ای دارد (۴). این وضعیت با اثرات نیروهای داینامیک ناشی از فشار برشی و فشار و کشش بر دیواره عروق منجر به مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود (۵). همچنین، به نظر می‌رسد مصرف مواد غذایی از جمله مکمل‌های انرژی‌تیک مثل آرژنین و کافئین که بتواند در تغییر جریان خون بافتی نقش داشته باشد، بر این روند، اثر دارد. همچنین، گزارش شده تمرین هوازی می‌تواند بر اثر مهار مصرف مکمل کوئرستین بر آنژیوژنز غلبه کند و افزایش تراکم مویرگی را به همراه دارد (۶). VEGF برای اولین بار، در دهه ۱۹۸۰ بر اساس مکانیسم عمل و اهداف سلولی آن در ابتدا به عنوان فاکتور نفوذپذیری عروقی نام گرفت (۷)، در سال ۱۹۸۸ میلادی به نام واسکوتروپین شناخته شد و در سال ۱۹۸۹ میلادی، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) نام‌گذاری شد (۸) که به عنوان یک محرک یا بازدارنده رشد سلول اندوتلیال عمل می‌کند (۷). اعضای خانواده VEGF به گیرنده‌های خود متصل می‌شوند که باعث دیمر شدن گیرنده و فسفوریلاسیون خودکار تیروزین کینازهای سیتوپلاسمی می‌شود و آبشارهای سیگنالینگ داخل سلول از جمله پاسخ‌های سه‌گانه ایسکمیک، هایپوکسیک و بروز التهاب را که برنامه‌های مختلف رگ‌زایی از جمله جوانه زدن و دو نیم شدن طولی را استخراج می‌کنند، فعال می‌کند (۹). این وضعیت تحت تاثیر متالوپروتئازهای غشای اندوتلیال که باعث تجزیه غشای پایه شده و همچنین اینترگرین‌ها به عنوان پروتئین‌های اتصال در تعامل با آنژیوپوئیتین قرار دارد (۸و۹). VEGF در واسکولوژنز، رگ‌زایی و لنفاژینوژنز در طی رشد جنینی و بعد از تولد و همچنین در عملکردهای مختلفی در طی روند بزرگسالی از جمله آنژیوژنز تخمدان، بازسازی بافت، بقای سلول‌های بنیادی خونساز و تنظیم اریتروپوئیتین برای تحریک روند خون‌سازی در اثر سلزگاری به تمرینات ورزشی طولانی مدت نقش دارد (۹).

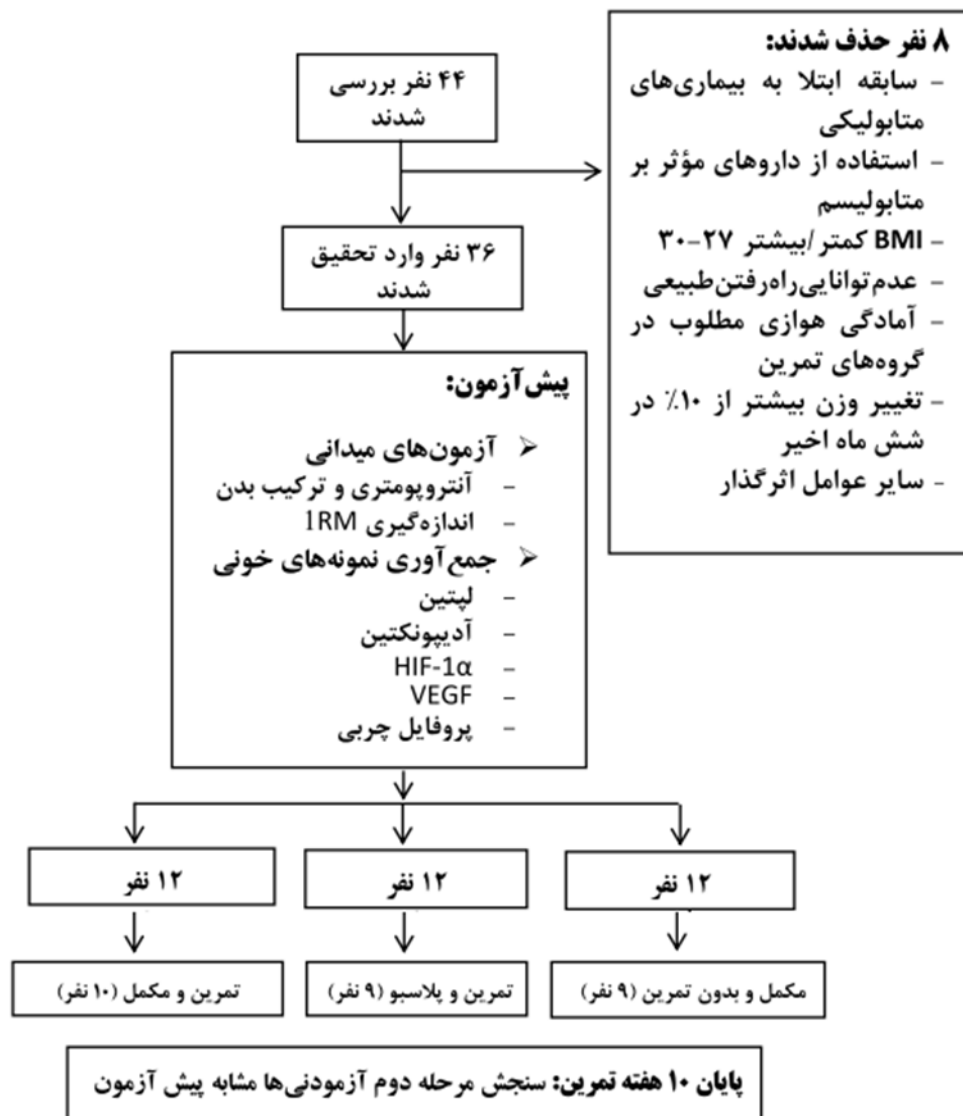
از سویی، فعالیت ورزشی به‌ویژه اگر با شدت بالا انجام شود، می‌تواند به عنوان یک عامل هایپوکسیک موجب اختلال در روند اکسیژن‌رسانی بافتی شود که مکانیزم دفاعی آن، تحریک آنژیوژنز و افزایش تراکم مویرگی در بافت‌های فعال است. در چنین شرایطی فاکتورهای حساس به هایپوکسی (HIFs) وارد عمل می‌شود. خانواده HIFs، تنظیم‌کننده‌های رونویسی حساس به اکسیژن و میانجی بازسازی کمبود اکسیژن سلولی و میکرو محیطی عمل می‌کند (۱۰). زیر واحد HIF- α حساس به اکسیژن است و در شرایط هایپوکسیک به سرعت تخریب می‌شود (۱۰). سه ایزوفرم عمده زیر واحد α وجود دارد: 1α ، 2α و 3α . HIF 1α و HIF 2α عمدتاً به عنوان فعال‌کننده رونویسی عمل می‌کنند و چندین فرآیند بیولوژیکی مانند آنژیوژنز، گلوکز، اسید چرب، کلسترول و متابولیسم و التهاب میتوکندری را تنظیم می‌کنند (۱۱).

در واقع، با کمبود اکسیژن، HIF- α به عناصر پاسخ‌دهنده هایپوکسی متصل می‌شود تا بیان ژن تنظیم شده با هایپوکسی را القا کند. در بروز این وضعیت، تمرینات ورزشی و استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد، نقش دارند. اخیراً، محققان با استفاده از سیستم‌های مدل حیوانی، گزارش کردند که بیان HIF- 1α مخصوص سلول‌های چربی، فنوتیپ‌های دیابتی را با التهاب و فیبروز بافت چربی تشدید می‌کند. علاوه بر این، از دست دادن HIF- 1α در سلول‌های چربی به طور قابل توجهی التهاب مرتبط با چاقی را کاهش می‌دهد و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (۱۰). در شرایط کمبود اکسیژن، HIF- 1α توسط پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن با فعال‌سازی مسیر MAPK در شرایط هایپراسموز و استرس اکسیداتیو، تثبیت و فسفوریله می‌شود. در واقع، مهار ژنتیکی انتخابی HIF- 1α در سلول‌های چربی منجر به کاهش فیبروز بافت چربی و التهاب و افزایش حساسیت انسولین در موش‌ها می‌شود (۱۲).

فعالیت‌های ورزشی منظم آثار متفاوتی به‌همراه دارد. تمرینات مقاومتی با ایجاد هایپوکسی موضعی، به نظر می‌رسد تاثیر بیشتری بر تغییرات سطوح HIF- 1α دارد، هرچند با توجه به اعمال فشار مکانیکی بر سطح مقطع عضلانی، احتمالاً می‌تواند بر عامل تکثیر مویرگی یعنی VEGF نیز موثر باشد (۱۳)؛ هرچند مطالعات گوناگون تاثیرگذاری بیشتر تمرینات استقامتی هوازی در مقایسه با تمرینات مقاومتی روی این عامل را نشان داده‌اند؛ اما این نکته که آیا مصرف مکمل‌هایی که روی جریان خون محیطی و عملکرد غشای اندوتلیال موثر هستند می‌توانند بر عوامل رشد و تکثیر عروقی و افزایش تراکم مویرگی تاثیرگذار باشند، یک رویکرد جدید درباره عملکرد سلولی است که مورد توجه پژوهشگران قرار دارد. بر این اساس و با توجه به این که مصرف کافئین، ال-آرژنین و ال-کارتین به‌طور همزمان در پژوهش‌های پیشین مورد ارزیابی و بررسی قرار نگرفته است، هدف پژوهش حاضر بررسی آثار تعاملی ده هفته تمرین مقاومتی-هوازی و مکمل‌یاری ترکیبی ال-کارتین، کافئین و ال-آرژنین بر HIF- 1α و VEDF خون در مردان چاق غیرفعال بود.

روش‌شناسی

در این پژوهش که با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون روی مردان چاق غیرفعال شهر رشت اجرا شد، پس از اعلام فراخوان شرکت، در یک جلسه خطرات و فواید احتمالی و مراحل اجرا تشریح شد و آزمودنی‌ها فرم رضایت‌نامه آگاهانه، پرسشنامه وضعیت تندرستی و پزشکی-ورزشی را دریافت کردند. سپس از بین ۴۴ فرد چاق داوطلب و با کمک نرم افزار G-Power تعداد ۳۶ آزمودنی که شرایط شرکت در پژوهش را داشتند، به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند که در پایان تعداد ۲۸ نفر مطالعه را به پایان رساندند: (۱): تمرین/مکمل ترکیبی (۱۰ نفر)، (۲): تمرین/پلاسبو (۹ نفر) و (۳): مکمل ترکیبی (۹ نفر) تقسیم شدند. معیارهای ورود شامل BMI بالاتر از ۳۰ (کیلوگرم/مترمربع)، عدم شرکت در برنامه‌های ورزشی منظم طی یک سال گذشته و عدم هرگونه سابقه مصرف الکل، سیگار، مواد مخدر، هورمون‌ها و مکمل‌های تغذیه‌ای طی سه ماه قبل از برنامه و سابقه ابتلا به بیماری‌های کبدی، کلیوی، فشار خون، دیابت و اختلالات جسمی-حرکتی بود. افرادی که بیش از سه جلسه در تمرینات حضور پیدا نکرده بودند یا به هر دلیلی تمایل به ادامه تمرینات نداشتند، از روند پژوهش خارج شدند. ترکیب بدن برای سنجش وزن، درصد چربی بدن، شاخص توده بدن با دستگاه ارزیاب InBody ۰.۳ ساخت کشور کره جنوبی مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. قد آزمودنی‌ها نیز با کمک قدسنج دیجیتال مدل Seca اندازه‌گیری شد.



شکل ۲. فلوچارت روند انتخاب آزمودنی‌ها و گروه‌بندی

تهیه مکمل‌ها

کپلت‌های هم‌رنگ حاوی کافئین خالص از شرکت مرک آلمان با شماره کالا ۲۵۸۴ و شماره کد ۹۴۷ ۹۴۶۳۸۴ k۱۳۱۷۶۳۸۴ (۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، ال-کارتنتین از شرکت کارنیبولیکسو با شماره کالا ۸۶۹۹۴۶۹۹۷۰۰۵۸ (۱۰۰۰ میلی‌گرم) و ال-آرژنین از شرکت مرک آلمان (۱۰۰۰ میلی‌گرم) خریداری شد. کپلت مکمل ترکیبی (کافئین ۲۰۰ میلی‌گرم + ال-کارتنتین ۱۰۰۰ میلی‌گرم + ال-آرژنین ۱۰۰۰ میلی‌گرم) در آزمایشگاه شرکت داروسازی سبحان رشت در شرایط استریل با استفاده از ترازوی دیجیتالی با حساسیت ۰/۰۰۱ تهیه شد. روز آزمون کپلت‌ها به همراه یک لیوان آب، نیم ساعت قبل از آزمون به شرکت‌کننده‌ها داده شد.

آزمودنی‌های گروه اول، به مدت ۱۰ هفته روزانه ۶۰ دقیقه قبل از تمرینات ورزشی، ۱ عدد مکمل ترکیبی که حاوی ۲۰۰ میلی‌گرم کافئین و ۱۰۰۰ میلی‌گرم ال-کارنتین و ۱۰۰۰ میلی‌گرم ال-آرژنین بود همراه با یک لیوان آب مصرف کرده و سپس تمرینات مقاومتی و هوازی تداومی روی تردمیل را انجام دادند. گروه دوم در همین مدت از پلاسبو (مالتودکسترین) استفاده کرده و تمرینات ترکیبی مقاومتی-هوازی مانند گروه اول انجام دادند. آزمودنی‌های گروه سوم، روزانه یک عدد مکمل ترکیبی مانند گروه اول مصرف کردند و هیچ‌گونه تمرین ورزشی انجام ندادند. ترکیب بدن با روش سنجش چگالی جکسون و پولاک و معادله سیری اندازه‌گیری و محاسبه شد. شدت تمرین هوازی بر اساس درصدی از ضربان قلب بیشینه (HRmax)^۱ بود و ۱-RM هم با معادله پیشنهادی در روش برزیسکی اندازه‌گیری و محاسبه شد:

$$1\text{-RM (kg)} = \frac{\text{وزنه (kg)}}{1 - (0.02 \times \text{تعداد تکرار های ممکن})}$$

تمرین مقاومتی-هوازی

تمرینات شامل ۱۰ هفته، ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه بود که متشکل از ۳۰ دقیقه تمرینات مقاومتی با شدت ۵۰-۷۰ درصد یک تکرار بیشینه و ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل با شدت ۷۵-۵۵ درصد حداکثر ضربان قلب (با استفاده از ضربان‌سنج پولار مدل HV ساخت کشور فنلاند) بود. در دو هفته اول (سه جلسه در هفته) زمان و شدت فعالیت ثابت بود تا با تمرینات مقاومتی سازگاری پیدا کنند و کوفتگی و آسیب عضلانی به حداقل برسد (۱۴). آزمودنی‌ها در این مرحله آماده‌سازی، ۱ ست ۱۰ تکراری پرس پا، پرس سینه، پرس سرشانه را با ۵۰٪ ۱-RM اجرا کردند.

هر جلسه تمرین با ۵ دقیقه حرکات کششی شروع شد. برنامه تمرین مقاومتی شامل ۹ حرکت به ترتیب پرس پا، زیربغل سیم‌کش از پشت، پشت ران ماشین خوابیده، پرس سینه هالتر، سرشانه با دستگاه از جلو، ساق پا ایستاده، جلو بازو سیم‌کش، دراز و نشست با دستگاه، فیله کمر دستگاه بود که در سه ست ۱۵-۱۰ تکراری، با فواصل استراحت یک دقیقه‌ای بین ست‌ها و ۳ دقیقه‌ای بین ایستگاه‌ها انجام شد. برای اعمال اصل اضافه بار، هر دو هفته آزمون‌های مربوط به عملکرد عضلات بر اساس حرکات انجام شده و عملکرد هوازی بر مبنای درصدی از ضربان قلب بیشینه، صورت می‌گرفت. پروتکل تمرینات مقاومتی-هوازی در جدول ۱ نشان داده شده است.

¹ Heart rate maximum

جدول ۱. پروتکل تمرین مقاومتی-هوازی

هفته	تمرین هوازی (۲)		تمرین مقاومتی (۱)	
	زمان (دقیقه)	شدت (MHR%)	شدت (1-RM%)	استراحت / تکرار بین ایستگاه
۱	۳۰ دقیقه دویدن تداومی روی تردمیل	۵۵	۵۰	۱۰/۱
۲		۵۵	۵۰	
۳		۶۰	۵۰	
۴		۶۰	۵۵	۱۲/۱
۵		۶۵	۶۰	
۶		۶۵	۶۰	
۷		۷۰	۶۵	
۸		۷۰	۶۵	۱۵/۱
۹		۷۵	۷۰	
۱۰		۷۵	۷۰	

خون گیری

در ۴۸ ساعت پیش از شروع برنامه و در پایان هفته دهم، از ورید بازویی آزمودنی‌ها در حالت نشسته نمونه خونی به میزان ۱۰ سی‌سی اخذ شد و پس از سانترفیوژ، نمونه‌ها برای انجام آزمایش به آزمایشگاه منتقل و تا زمان آنالیز در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد در نگهداری شد. برای اندازه‌گیری غلظت VEGF از کیت ELISA ساخت کمپانی باستر آمریکا با حساسیت یک پیکوگرم/میلی‌لیتر استفاده شد. سطح سرمی HIF-1 α به روش ایمونواسی آنزیمی و با استفاده از کیت ELISA (ساخت شرکت Cusabio چین) مخصوص نمونه‌های انسانی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. ضریب حساسیت ۱۵/۶ پیکوگرم/میلی‌لیتر بود.

روش آماری

در بخش آمار توصیفی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک تعیین شد. برای مقایسه درون و بین گروه‌ها از آزمون MANCOVA و بونفرونی استفاده شد. تحلیل آماری در سطح $p < 0.05$ و با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد.

یافته‌های پژوهش

ویژگی‌های آنتروپومتریک و ترکیب بدن آزمودنی‌ها در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. ویژگی‌های آنتروپومتریک و ترکیب بدن آزمودنی‌ها (میانگین±انحراف معیار)

مکمل ترکیبی (۹ نفر)	تمرین/مکمل ترکیبی (۱۰ نفر)	تمرین/پلاسبو (۹ نفر)
۳۶/۴۴±۸/۶۹	۳۶/۳±۴/۱۱	۳۸/۳۳±۸/۲
سن (سال)		
۱۷۴/۲۳±۵/۰۶	۱۷۵/۷۶±۴/۹۷	۱۷۴/۱۲±۴/۶۹
قد (سانتی‌متر)		
۱۱۳/۱۱±۱۵/۴۷	۱۰۰/۶۱±۱۱/۲۸	۹۹/۰۸±۱۱/۹۵
وزن (کیلوگرم)		
۳۶/۷۴±۵/۶۵	۳۳/۲۸±۲/۶۷	۳۲/۱±۱/۶۶
شاخص توده بدن (مترمربع/کیلوگرم)		
۳۳/۳۱±۴/۱۷	۳۲/۸۵±۳/۸۵	۳۳/۴۳±۳/۱۸
چربی بدن (درصد)		

در جدول ۳ اطلاعات توصیفی مربوط به سطوح HIF-1 α و VEGF در مردان چاق ارائه شده است.

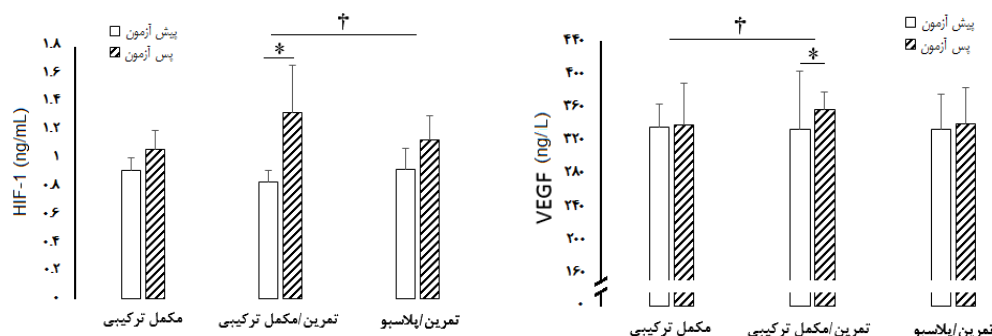
جدول ۳. سطوح HIF-1 α و VEGF (میانگین±انحراف معیار)

مکمل ترکیبی (۹ نفر)		تمرین/مکمل ترکیبی (۱۰ نفر)		تمرین/پلاسبو (۹ نفر)	
پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	پیش‌آزمون	پس‌آزمون
۰/۹۰۸±۰/۰۹۴	۱/۰۶۱±۰/۱۳۶	۰/۸۲۷±۰/۰۸۶	۱/۳۲۱±۰/۳۳۹	۰/۹۱۵±۰/۱۵۳	۱/۱۲۶±۰/۱۷۴
HIF-1 α (ng/mL)					
۳۳۵/۷۴±۲۸/۷۱	۳۳۹/۲۷±۴۹/۳۳	۳۳۳/۰۱±۴۱/۸۶	۳۵۶/۸۷±۲۱/۷۹	۳۳۳/۹۴±۳۷/۱۲	۳۴۰/۵۷±۴۲/۹۱
VEGF (ng/L)					

در خصوص تغییرات سطوح HIF-1 α ($p=0/001$) و VEGF ($p=0/021$)، نتایج درباره اثر (زمان - گروه) نشان داد بین آثار تمرین ورزشی و مصرف مکمل ترکیبی، تفاوت معنی‌داری وجود دارد (جدول ۴). محل تفاوت در شکل ۲، نشان داده شده است. نتایج بین گروه‌های تمرین/مکمل ترکیبی با تمرین/پلاسبو در سطوح HIF-1 α ($p=0/023$) و تمرین/مکمل ترکیبی با مکمل ترکیبی در سطوح VEGF ($p=0/023$) تفاوت معنی‌داری را نشان داد.

تغییرات	مجموع مجذورات	Df	میانگین مجذورات	F	P	اندازه اثر
زمان	۰/۱۱۵	۱	۰/۱۱۵	۴/۰۸	*۰/۰۴۵	۰/۱۴۵
تعامل زمان/گروه	۰/۲۰۳	۲	۰/۱۰۲	۳/۵۹	*۰/۰۴۳	۰/۲۳۰
خطا	۰/۶۷۹	۲۴	۰/۰۲۸	-	-	-
زمان	۱۶۵/۳۹	۱	۱۶۵/۳۹	۱/۷۲	*۰/۰۰۲	۰/۱۶۷
تعامل زمان/گروه	۸۷۵/۷۹	۲	۴۳۷/۸۹	۴/۵۵	*۰/۰۲۱	۰/۲۷۵
خطا	۲۳۰۸/۳۲	۲۴	۹۶/۱۸	-	-	-

*اختلاف معنی‌داری در سطح $p < 0/05$



شکل ۲. سطوح HIF-1α و VEGF (میانگین ± انحراف معیار). (*) تغییر معنی دار پس از ۷ هفته تمرین نسبت به پیش از تمرین؛ (†) تفاوت معنی دار بین گروه‌ها ($p < 0.05$)

بحث و نتیجه گیری

در این پژوهش اثر تعاملی تمرینات مقاومتی-هوازی و مکمل‌یاری ترکیبی ال-آرژنین، کافئین و ال-کارنیتین بر عوامل رگ‌زایی (VEGF و HIF-1α) در مردان چاق غیرفعال مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌ها نشان داد سطوح VEGF و HIF-1α پس از ده هفته اعمال مداخله و در اثر مصرف مکمل ترکیبی به‌طور معنی‌داری تغییر کرده بود. این نکته که مصرف آرژنین می‌تواند با افزایش باز شدگی عروق، جریان مواد غذایی و متابولیت‌ها به بافت عضلانی را تسهیل کند و در بلندمدت آنژیوژنز را تحریک کند، دارای اهمیت است. تغییر در سطوح VEGF و HIF-1α در این مطالعه نشان داد که احتمالاً اثر وازودیلاتوری آرژنین در کنار یا در تعارض با اثر تحریک‌کنندگی کافئین، توانسته روند آنژیوژنز را تحریک کرد، جریان خون به بافت‌ها را بیشتر کند و در نتیجه با فعال‌سازی مکانیزم اثر نیتریک اکساید، نیازهای انرژی بافت عضلانی به ویژه اکسیژن‌رسانی را از مسیر لیپولیز و بتا‌اکسیداسیون در تعامل با ال-کارنیتین تامین کند. در این بین HIF به عنوان فاکتور حساس به کمبود یا افزایش اکسیژن، واسطه بازسازی کمبود اکسیژن سلولی است که در فعالیت‌های هوازی و سازگاری به آن به‌طور ویژه‌ای نقش دارد (۱۰). از سویی، تمرینات ترکیبی در کنار آثار رشدی مکمل‌ها که منجر به هایپرتروفی سارکوپلاسمیک می‌شوند، احتمالاً موجب افزایش توده عضلانی شده چون در کنار تمرینات هوازی، برنامه تمرینات مقاومتی هم اجرا شده و تاثیر آن بر افزایش سطح مقطع و سازگاری‌های هایپرتروفیک عضله و افزایش میزان متابولیسم استراحتی، مورد تایید قرار گرفته است. گزارش شده مکمل ال-آرژنین با افزایش سطح نیتریک اکساید سبب افزایش قدرت و استقامت عضلانی شده است (۱۵). در چنین شرایط سازگارانه‌ای، افزایش در سطح مقطع عضلات به دلیل افزایش نیاز بافتی به منابع انرژی به ویژه اکسیژن‌رسانی و متعادل‌سازی متابولیت‌های تولیدی، نیاز به افزایش تراکم مویرگی در سطح غشای بافت‌ها دارد که با افزایش در مقادیر پایه می‌تواند دلیلی برای آنژیوژنز در بافت‌های تحریک شده برای رشد بیشتر از طریق تمرینات ورزشی منظم مقاومتی و هوازی و همچنین مصرف مکمل‌های ارگوژنیک که رشد سطح مقطع عضلات و نیاز میتوکندری به اکسیژن و افزایش روند خون‌رسانی به بافت‌ها را در پی دارند، مطرح کرد (۱۶). این نکته در تغییر عوامل و شاخص‌های آنژیوژنیک مانند VEGF و HIF-1α در اثر اجرای ده هفته تمرین ترکیبی و مصرف مخلوطی از مکمل‌ها وجود دارد که مصرف آرژنین احتمالاً موجب افزایش سطح NO⁻ شده و این

نیتریک اکساید است که نقش اصلی و اساسی در تکثیر سلول‌های اندوتلیال بازی می‌کند و میانجی مهمی برای برخی از مواد محرک رشد اندوتلیوم مانند VEGF و پروستاگلاندین‌ها به شمار می‌رود (۱۷).

یکی دیگر از دلایل افزایش فاکتورهای رشد اندوتلیال در این مطالعه، به همزمانی تمرینات مقاومتی و هوازی و افزایش تدریجی شدت آنها در طول ده هفته بر می‌گردد. مطالعات نشان داده‌اند تمرین منظم ممکن است موجب افزایش ظرفیت در سلول‌های اندوتلیوم مویرگ‌های انتهایی در تولید و ترشح VEGF شود (۱۸). با اجرای تمرینات ورزشی، به‌ویژه تمرینات مقاومتی، مقادیر فاکتورهای رشدی از جمله فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1)، فولیستاتین و کاهش بیان و ترشح مایوستاتین در فرایند رگ‌زایی موثر هستند (۱۹). این عوامل، احتمالاً در اثر افزایش سطح مقطع عضلانی، استرس هایپوکسیک ناشی از اثر تمرین مقاومتی به ویژه در فاز اکستنریک اجرای حرکت، گرسنگی سلولی و استرس متابولیکی ناشی از اسیدوز بافتی و نیاز به انرژی برای تولید انقباضات شدید و تکراری است. احتمالاً می‌توان اظهار کرد که آزاد سازی و تولید بیشتر VEGF در ورزشکارانی که تمرین مقاومتی انجام می‌دهند ممکن است موجب افزایش سطح مقطع و تعداد مویرگ‌ها در بافت عضلانی آنها شود. همچنین نتایج دیگر پژوهش‌ها نشان داده تراکم VEGF و HIF-1 α در نتیجه سازگاری به تمرینات ورزشی افزایش داشته است و احتمالاً تمرینات ورزشی به ویژه اگر به شکل ترکیبی انجام شود و همراه با آن مکمل‌هایی که می‌تواند بر خون رسانی به بافت‌ها موثر است و روند و چرخه متابولیسم را تغییر و افزایش می‌دهد، مصرف شود، در توسعه شبکه مویرگی، تعادل بین عوامل آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک را به سمت عوامل آنژیوژنیک و آنژیوژنیک تغییر می‌دهد (۲۰). دلیل این حالت می‌تواند آثار هایپوکسیک تمرینات هوازی برای تحریک HIF-1 α و افزایش سطح مقطع بافتی ناشی از تمرینات مقاومتی و هوازی باشد که تحت تاثیر افزایش VEGF قرار می‌گیرد.

تمرینات ورزشی سبب فعال شدن چندین سازوکار در بدن می‌شود که در اثر آن میزان سنتز، ترشح و افزایش فعالیت VEGF افزایش می‌یابد که نتیجه آن افزایش متابولیسم هوازی و تغییر و شیفت مسیر انرژی به سمت مصرف سازه‌های لیپیدی از جمله اسیدهای چرب می‌شود. روند رگ‌زایی و اکسیژن رسانی به بافت‌ها در این شرایط بهتر می‌شود. در وضعیت طبیعی VEGF در غشای پایه و در ماتریکس خارج سلولی زیر اندوتلیال عروق وجود دارد و با حضور پپتیدهای پیام‌رسان از غشا جدا می‌شود. احتمالاً اثر تحریکی این دو مدل تمرین در مطالعه حاضر یا ترکیب کافئین و آرژنین توانسته تحریک لازم را برای افزایش ظهور این عامل رشدی در عروق ایجاد کند. در چنین شرایطی افزایش سطح متابولیسم پایه موجب تغییر مسیر مصرف انرژی به سمت منابع چربی زیرجلدی می‌رود که نتیجه آن کاهش توده چربی و بهبود ترکیب بدن است (۲۱). این یک انتظار درست از تمرینات ترکیبی است. این نوع تمرینات در اثر نتایج بخش تمرینات مقاومتی، نیروی انقباضی عضله و میزان نیاز انرژی پایه را افزایش می‌دهد و در فاز هوازی موجب افزایش متابولیسم چربی، بایوژنز میتوکندری و مصرف بیشتر سوبسترای چربی است. در چنین حالتی، حفظ توده عضلانی و کاهش توده چربی می‌شود که بهبود ترکیب بدن را به همراه دارد. مصرف ال-کارنیتین و کافئین در بهبود ترکیب بدن نقش دارند. این مکمل‌ها با افزایش تحریک و انتقال سوبسترای چربی به بافت عضلانی و درون میتوکندری در کنار برنامه تمرین منظم ترکیبی، در روند بهبود ترکیب بدن نقش دارند (۲۲ و ۲۳).

نتیجه گیری

با توجه به یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که اجرای همزمان تمرینات مقاومتی-هوازی و مصرف مکمل ترکیبی ال-آرژنین-کافئین و ال-کارنتین می‌تواند منجر به افزایش در سطوح VEGF و HIF-1 α در افراد بزرگسال چاق غیرفعال گردد. اجرای تمرینات ورزشی مقاومتی و هوازی همراه با مصرف این مکمل‌ها احتمالاً موجب تحریک غشای اندوتلیال و افزایش کارکردهای هوازی و بی‌هوازی درون سلولی برای افزایش تراکم مویرگی طی ده هفته فشار تمرینی و اثر ارگوژنیک و آنژیوژنیک مکمل‌ها بوده است.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از همه کسانی که در این پژوهش شرکت کردند، قدردانی و تشکر می‌کنند.

تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسندگان اعلام می‌کنند هیچ‌گونه تعارض منافی در این مقاله وجود ندارد.

منابع

1. Damirchi A, Mehrabani J, Mousavi F. The relationship between obesity, overweight and demographic factors with physical activity in 18-69 year-old adults in Rasht City. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2013;15(4):378-386.
2. Corvera S, Solivan-Rivera J, Yang Loureiro Z. Angiogenesis in adipose tissue and obesity. *Angiogenesis*. 2022;25(4):439-453.
3. Ioannidou A, Fisher RM, Hagberg CE. The multifaceted roles of the adipose tissue vasculature. *Obes Rev*. 2022;23(4):e13403.
4. Tryfonos A, Tzanis G, Pitsolis T, Karatzanos E, Koutsilieris M, Nanas S, Philippou A. Exercise training enhances angiogenesis-related gene responses in skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *Cells*. 2021;10(8):1915.
5. Kretschmer M, Rüdiger D, Zahler S. Mechanical aspects of angiogenesis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4987.
6. Esteghlal S, Mokhtari MJ, Beyzaei Z. Quercetin can inhibit angiogenesis via the down regulation of MALAT1 and MIAT lncnas in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Prev Med*. 2021;12:59.

7. Shaw P, Dwivedi SKD, Bhattacharya R, Mukherjee P, Rao G. VEGF signaling: Role in angiogenesis and beyond. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2024;1879(2):189079.
8. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*. 1989;246(4935):1309-12.
9. Ho QT, Kuo CJ. Vascular endothelial growth factor: biology and therapeutic applications. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(7-8):1349-57.
10. McConell GK. Effects of L-arginine supplementation on exercise metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(1):46-51.
11. Poblete, J.M.S. Ballinger, M.N. Bao, Sh. Alghothani, M. et al. Macrophage HIF-1 α mediates obesity-related adipose tissue dysfunction via interleukin-1 receptor-associated kinase M. *Physiological Reports*. 2020;318(5):E689-E700.
12. Gaspar JM, Velloso LA. Hypoxia inducible factor as a central regulator of metabolism - implications for the development of obesity. *Front Neurosci*. 2018;1(12):813.
13. Sun K, Halberg N, Khan M, Magalang UJ, Scherer PE. Selective inhibition of hypoxia-inducible factor 1 α ameliorates adipose tissue dysfunction. *Mol Cell Biol*. 2013;33(5):904-1.
14. Vital TM, Stein AM, de Melo Coelho FG, Arantes FJ, Teodorov E, Santos-Galduróz RF. Physical exercise and vascular endothelial growth factor (VEGF) in elderly: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;59(2):234-9.
15. Gambardella J, Fiordelisi A, Spigno L, Boldrini L, Lungonelli G, Di Vaia E, Santulli G, Sorriento D, Cerasuolo FA, Trimarco V, Iaccarino G. Effects of chronic supplementation of l-arginine on physical fitness in Water Polo players. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;15:2021:6684568.
16. Burke R, Piñero A, Coleman M, Mohan A, Sapuppo M, Augustin F, Aragon AA, Candow DG, Forbes SC, Swinton P, Schoenfeld BJ. The effects of creatine supplementation combined with resistance training on regional measures of muscle hypertrophy: a systematic review with meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(9):2116.
17. Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodelling. *Cardiovasc Res*. 2010;86(2):236-42.
18. Ho TK, Abraham DJ, Black CM, Baker DM. Hypoxia-inducible factor 1 in lower limb ischemia. *Vascular*. 2006;14(6):321-7.
19. Rashti BA, Mehrabani J, Damirchi A, Babaei P. The influence of concurrent training intensity on serum irisin and abdominal fat in postmenopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(3):166-173.

20. Lindholm ME, Rundqvist H. Skeletal muscle hypoxia-inducible factor-1 and exercise. *Exp Physiol*. 2016;101(1):28-32.
21. Nantakool S, Punturee K, Konghakote S, Sitthichoke C, Phirom K, Chuatrakoon B. Immediate effects of aerobic exercise and whole-body vibration on fat oxidation, lipid mobilization, and cardiovascular response in individuals with obesity. *J Clin Med*. 2023;13(1):44.
22. Sousa-Silva R, Cholewa JM, Pessôa KA, Xia Z, Lauver JD, Rossi FE, Zanchi NE. Creatine supplementation combined with blood flow restriction training enhances muscle thickness and performance: a randomized, placebo-controlled, and double-blind study. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2023;48(6):417-426.
23. Karimi E., Mehrabani J., Mohammadi M. Effect of short-term caffeine supplementation on aerobic and anaerobic power, lactate and fatigue index during menstruation in athletic girls. *J Appl Exer Physiol*. 2024;19(38).

Preprint