

مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران  
 دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی  
 دوره‌ی سیزدهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۳۰۰ - ۲۹۴ (شهریور ۱۳۹۰)

## تأثیر جنسیت و فعالیت بدنی بر میزان تغییرات فاکتور رشد اندوتلیال عروق، در حالت استراحت و در پاسخ به فعالیت ورزشی زیرپیشینه

کمال رنجبر<sup>۱</sup>، دکتر مریم نورشاهی<sup>۱</sup>، دکتر مهدی هدایتی<sup>۲</sup>، حسین طاهری چادرنشین<sup>۱</sup>

۱) گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید بهشتی، ۲) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: کردستان، دیواندره، فاز یک، کوچه شهید محمد صالح حسینی، کدپستی: ۶۶۴۱۹-۵۳۶۶۴، کمال رنجبر؛  
 e-mail: kamal\_ranjbar2010@yahoo.com

### چکیده

**مقدمه:** تأثیر ورزش بر فاکتورهای سازنده‌ی عروق، موضوعی است که به تازگی توجه بسیاری از پژوهشگران را در دنیا به خود جلب کرده است. اما موضوعی که تاکنون بدان پرداخته نشده، تأثیر احتمالی جنسیت و فعالیت بدنی بر میزان تغییرات فاکتورهای سازنده‌ی عروق در حالت استراحت و در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی زیر پیشینه‌ی حاد می‌باشد. **مواد و روش‌ها:** ۱۶ زن (۸ نفر فعال و ۸ نفر غیر فعال) و ۱۶ مرد (۸ نفر فعال و ۸ نفر غیر فعال) سالم (۲۰ تا ۳۰ ساله) در این پژوهش شرکت کردند. ۳ روز پس از تعیین Vo2max، آزمودنی‌ها در آزمون زیر پیشینه شرکت نموده و با شدت VO2max ۷۰٪ به مدت یک ساعت رکاب زدند. قبل، بلافاصله و ۲ ساعت بعد از فعالیت به منظور اندازه‌گیری تغییرات فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF)، از آزمودنی‌ها به میزان ۱ سی‌سی خون‌گیری به عمل آمد. تغییرات VEGF سرم توسط کیت الایزا مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. یافته‌ها: یافته‌های پژوهشگران نشان داد میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروق در مردان فعال و غیرفعال، و نیز در زنان غیرفعال در پاسخ به فعالیت ورزشی به طور معنی‌داری کاهش یافت، اما میزان تغییرات VEGF بین مردان و زنان در پاسخ به فعالیت تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. هم‌چنین بین پاسخ افراد فعال و غیرفعال نسبت به فعالیت تفاوتی وجود نداشت. نتیجه‌گیری: جنسیت و فعالیت بدنی از عوامل تأثیرگذار بر میزان تغییرات فاکتور رشد اندوتلیال عروق در حالت استراحت و در پاسخ به فعالیت استقامتی نمی‌باشند.

**واژگان کلیدی:** جنسیت، VEGF، آنژیوژنز، فعالیت‌بدنی

دریافت مقاله: ۸۹/۱۱/۱۱ - دریافت اصلاحیه: ۹۰/۱/۱۷ - پذیرش مقاله: ۹۰/۱/۲۵

### مقدمه

صورت پیش‌رونده‌ای افزایش می‌یابد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند میزان VO2 max به ازای هر کیلوگرم در مردان بزرگسال نسبت به زنان ۱۵ تا ۳۰٪ بیشتر است.<sup>۱</sup> اینکه چه عامل یا عواملی موجب به وجود آمدن این اختلاف ۱۵ تا ۳۰ درصدی پیشینه‌ی اکسیژن مصرفی می‌شوند، هنوز به طور کامل واضح و روشن نمی‌باشد. همیشه پژوهشگران به دنبال پاسخ گویی به این پرسش بودند که چرا مردان و زنان توان

بین مردان و زنان تفاوت‌های زیادی در شاخص‌های ظرفیت عملکردی مشاهده شده است.<sup>۱</sup> یکی از مهم‌ترین شاخص‌های ظرفیت عملکردی، میزان پیشینه‌ی اکسیژن مصرفی یا توان هوایی (VO2 max) می‌باشد.<sup>۱،۲</sup> تفاوت‌های جنسی در VO2 max از دوره کودکی تا بزرگسالی به

مراحل هماهنگ و کنترل شده‌ی فراوانی می‌باشد و آزاد شدن فاکتورهای آنژیوژنی از اصلی‌ترین مراحل ساخت مویرگ تازه است.<sup>۱۲</sup> از آنجا که توان هوازی بیشینه در بین زنان و مردان، و به ویژه در بین افراد فعال و غیرفعال متفاوت است، پرسشی که برای پژوهشگران به وجود آمده، این است که آیا امکان دارد یکی از علل این تفاوت‌ها در میزان فاکتورهای آنژیوژنی در حالت استراحت و در پاسخ آن‌ها به ورزش باشد.

مالامیتسی و همکاران (۲۰۰۰) نشان دادند که میزان VEGF سرم در طول مدت عمر، در زنان بیشتر از مردان می‌باشد؛<sup>۱۳</sup> این در حالی است که اسکات و همکاران (۲۰۰۵) در یک مطالعه‌ی حیوانی به این نتیجه رسیدند که میزان VEGF پلاسما در سگ‌های نر بیشتر از سگ‌های ماده، و نیز در سگ‌های نر فعال بیشتر از سگ‌های ماده‌ی فعال بود.<sup>۱۴</sup> از سوی دیگر، ریموند و همکاران (۲۰۰۳) نشان دادند که میزان VEGF پلاسما در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش بین مردان فعال و غیر فعال تفاوتی نداشت.<sup>۱۵</sup> با توجه به پژوهش‌های صورت گرفته، این اولین پژوهشی انسانی است که به بررسی میزان VEGF سرم استراحتی و میزان پاسخ آنها به فعالیت حاد در مردان و زنان فعال و غیر فعال پرداخته است.

این پژوهش بر آن است که نشان دهد، آیا تفاوت‌های که در بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی بین مردان و زنان و همچنین افراد ورزشکار و غیر ورزشکار وجود دارد، می‌تواند با میزان تغییرات VEGF سرم در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش رابطه داشته باشد؟ یا به بیان دیگر آیا میزان تغییرات VEGF در پاسخ به فعالیت زیر بیشینه بین مردان و زنان و همچنین افراد فعال و غیر فعال، تفاوتی وجود دارد؟

## مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر چهار گروه، گروه A شامل ۸ مرد غیرفعال سالم ( $VO_{2max}=34/95 \pm 4/62$ )، گروه B شامل ۸ مرد فعال ( $VO_{2max}=47/56 \pm 5/95$ )، گروه C شامل ۸ زن غیر فعال ( $VO_{2max}=24/76 \pm 2/11$ ) و گروه D شامل ۸ زن فعال ( $VO_{2max}=37/76 \pm 3/42$ )، شرکت داشتند. ابتدا آزمودنی‌ها، پرسش‌نامه‌ی ویژگی‌های عمومی و سلامتی را کامل کرده و رضایت‌نامه‌ی کتبی را مبنی بر حضور داوطلبانه در این پژوهش امضا نمودند. زنان علاوه بر موارد یاد شده، پرسش‌نامه‌ی کنترل سیکل ماهانه را نیز تکمیل

هوازی بیشینه‌ی متفاوتی دارند؟ سه سازوکاری که از گذشته برای توجیه تفاوت‌های جنسی در آمادگی هوازی در افراد بزرگسال ارایه شده‌اند، عبارتند از (۱) تفاوت‌های وابسته به جنس (۲) غلظت هموگلوبین و (۳) میزان فعالیت بدنی.<sup>۴</sup>

از سوی دیگر عدم فعالیت بدنی منظم همواره به عنوان یکی از اصلی‌ترین علل بیماری‌های قلبی - عروقی در مردان و زنان عنوان شده است. تمرین‌های ورزشی منظم موجب به وجود آوردن سازگاری‌هایی در عضلات اسکلتی و عضله‌ی قلبی می‌شود که منجر به عملکرد بهتر عضله طی فعالیت‌های شدید و در نتیجه‌ی آن، بهبود توان هوازی عضله می‌گردد. یکی از مهم‌ترین این سازگاری‌ها، افزایش چگالی مویرگی و در نهایت افزایش میزان جریان خون عضله می‌باشد. لازم به یادآوری است که افزایش چگالی مویرگی یکی از مهمترین عوامل افزایش  $VO_{2max}$  می‌باشد.<sup>۵</sup>

این تغییرات در عروق در طی پاسخ به فعالیت، توسط دو فرایند آرتریوژنز و آنژیوژنز صورت می‌گیرد. آرتریوژنز به معنی افزایش قطر عروق موجود می‌باشد.<sup>۶</sup> در حالی که آنژیوژنز به معنی شکل‌گیری مویرگ جدید از مویرگ‌های قبلی است.<sup>۷</sup> هر دو فرایند (آرتریوژنز و آنژیوژنز) می‌توانند جریان خون و سطح انتشار بین مویرگ و بافت را افزایش داده و همچنین مسافت انتشار برای انتقال اکسیژن به میتوکندری را کاهش دهند. این تغییرات در نهایت منجر به افزایش ظرفیت یا توان هوازی می‌شوند.<sup>۸،۹</sup> فاکتورهای درگیر در سازوکارهای مولکولی آرتریوژنز و آنژیوژنز به طور تقریبی شبیه به یکدیگر هستند.<sup>۹</sup> با وجودی که سازوکار مولکولی این دو فرایند ناشی از ورزش، به خوبی شناخته نشده، اما آن چه مسلم است فاکتور رشد اندوتلیال عروق<sup>۱</sup> (VEGF) نقش کلیدی و محوری را در هر دو فرایند ایفا می‌کند.<sup>۱۰</sup>

VEGF یک گلیکوپروتئین همودیمری با وزن مولکولی KDa45 می‌باشد. VEGF مهمترین میتوژن مخصوص سلول‌های اندوتلیال است که دارای ۵ ایزوفرم ۱۲۱، ۱۴۵، ۱۶۵، ۱۸۹ و ۲۰۶ می‌باشد.<sup>۱۱</sup> VEGF ۱۶۵، فعال‌ترین ایزوفرم آن می‌باشد که از راه گیرنده‌های تیروزین کینازی (KDR،  $flt-1$ ) و NRP موجب تکثیر، مهاجرت و نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال می‌شود (منظور از VEGF در این پژوهش، VEGF ۱۶۵ است). افزایش چگالی مویرگی شامل

کردند. آزمودنی‌ها سابقه‌ای از بیماری قلبی - عروقی، مصرف سیگار و یا هر نوع دارویی نداشتند. نحوه‌ی انتخاب آزمودنی‌ها به صورت تصادفی ساده از میان داوطلبانی بودند که به صورت فراخوان ثبت نام کرده بودند. افراد فعال، دانشجویان رشته‌ی تربیت بدنی بودند که کمینه به مدت یک سال فعالیت منظم (ترکیبی از فعالیت‌های هوازی، بی‌هوازی و سه بار در هفته) داشتند. افراد غیر فعال نیز کسانی بودند که در یک سال گذشته در هیچ‌گونه فعالیت منظم ورزشی شرکت نداشتند. در جدول ۱ ویژگی‌های آزمودنی‌ها در گروه‌های مختلف نشان داده شده است.

۳ روز پس از تعیین VO2 max، از هر چهار گروه آزمودنی‌ها درخواست شد دوباره به آزمایشگاه مراجعه کنند. به این افراد توصیه شده بود ۴۸ ساعت قبل، از هر گونه فعالیت شدید خودداری نمایند. لازم به یادآوری است به منظور کنترل سیکل ماهانه، تمام آزمودنی‌های زن، روز شانزدهم پس از شروع دوره‌ی قاعدگی، بر اساس پروتکل اصلی به آزمایشگاه مراجعه کردند. ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمون، افراد در آزمایشگاه حاضر شدند و نمونه‌ی خون قبل از آزمون و بعد از ۳۰ دقیقه استراحت گرفته شد. برنامه، شامل یک ساعت رکاب زدن با شدت VO2 max ۷۰٪ بود. قبل، بلافاصله و ۲ ساعت بعد، از آزمودنی‌ها به میزان ۱ سی‌سی خون از سیاهرگ زند اسفلی در حالت نشسته گرفته شد. در حین اجرا، دستگاه گاز آنالیزور به آزمودنی‌ها وصل بود و داده‌های مربوط به حجم اکسیژن مصرفی، دی‌اکسیدکربن بازدمی، نسبت تبادل تنفسی، ضربان قلب، میزان کالری مصرفی و برون ده قلب ثبت شد.

سرم نمونه‌های دریافت شده توسط روش سانتریفیوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه) جداسازی شد و تا زمان ارزیابی‌ها در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. برای آنالیز داده‌های مربوط به VEGF از کیت الیزا با حساسیت ۱۹/۸ پیکوگرم در میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون آزمونی ۷/۱ استفاده گردید.

میزان VO2 max به وسیله دوچرخه‌ی کارسنج (Monarch - آلمان) و دستگاه گاز آنالیزور (Cortex - آلمان) اندازه‌گیری شد. نحوه‌ی کار بدین صورت بود که آزمودنی‌ها ابتدا به مدت ۵ دقیقه بدون مقاومت شروع به گرم کردن کردند. پس از آن گرم کردن، میزان بار کار به میزان ۵۰ وات افزایش یافت. پس از آن به ازای هر ۲ دقیقه، ۲۵ وات به میزان مقاومت دوچرخه افزوده شد، تا آزمودنی‌ها به حالت

واماندگی رسیدند. آزمودنی‌ها برای رسیدن به بیشینه‌ی تلاش اجرایی به صورت کلامی تشویق شدند. از سه معیار زیر برای تشخیص VO2 max استفاده گردید: (۱) وقتی ضربان قلب به بیش از ۹۰٪ ضربان بیشینه (سن - ۲۲۰) برسد. (۲) نسبت تبادل تنفسی به بیش از ۱/۱ برسد. (۳) میزان اکسیژن مصرفی برخلاف افزایش شدت تمرین به سطح صاف برسد. رسیدن به ۲ معیار از ۳ معیار بالا برای متوقف کردن پروتکل کافی بود.<sup>۱۵</sup>

داده‌های پژوهش حاضر با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ انجام شد. نرمال بودن داده‌ها به وسیله‌ی آزمون کولموگروف - اسمیرنوف مشخص شد. برای بررسی اختلاف معنی‌دار بین سطح استراحتی VEGF در گروه‌های مختلف از آزمون آنووا one-way ANOVA مستقل استفاده شد. سپس برای نشان دادن اختلاف معنی‌داری بین گروهی و درون گروهی از آزمون two-way ANOVA استفاده گردید. برای تعیین محل اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که میزان VEGF سرم در حالت استراحت، رابطه‌ی معنی‌داری با VO2 max ندارد ( $P=0.93$ ,  $r=0.15$ )، و میزان VEGF سرم استراحتی بین گروه‌های مختلف متفاوت نبود ( $F=0.53$ ,  $P=0.98$ ).

همچنین یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد یک جلسه فعالیت ورزشی حاد، میزان VEGF سرم را در مردان غیرفعال (گروه A) بلافاصله و دو ساعت بعد به طور معنی‌داری تغییر داد ( $F=53.21$ ,  $P=0.001$ ). میزان VEGF بلافاصله بعد از فعالیت به میزان ۵۲٪ کاهش یافت ( $P=0.002$ ) و دو ساعت بعد از فعالیت به سطح استراحتی بازگشت. میزان VEGF سرم مردان فعال نیز در پاسخ به ورزش به طور معنی‌داری تغییر کرد ( $F=22.62$ ,  $P=0.001$ ). میزان VEGF سرم بلافاصله بعد از فعالیت به میزان ۴۱٪ کاهش یافت و دو ساعت بعد از فعالیت به سطح استراحتی اولیه برگشت. از سوی دیگر VEGF سرم در زنان غیر فعال (گروه C) در پاسخ به ورزش به طور معنی‌داری تغییر نمود ( $F=6.03$ ,  $P=0.013$ ). میزان VEGF بلافاصله بعد از فعالیت ۲۵٪ کاهش یافت و طی دو ساعت بعد از فعالیت نسبت به سطح پایه به طور معنی‌داری کاهش یافته بود ( $P=0.045$ ). در

گروه D (زنان فعال) یافته‌های پژوهش نشان داد فعالیت ورزشی، میزان VEGF سرم را مانند سه گروه قبلی به طور معنی‌داری تغییر داد ( $F=4/21, P=0/037$ ). با وجود اینکه فعالیت حاد، میزان VEGF را بلافاصله بعد از فعالیت به میزان ۲۹٪ کاهش داد، اما این میزان کاهش معنی‌دار نبود

گروه D (زنان فعال) یافته‌های پژوهش نشان داد فعالیت ورزشی، میزان VEGF سرم را مانند سه گروه قبلی به طور معنی‌داری تغییر داد ( $F=4/21, P=0/037$ ). با وجود اینکه فعالیت حاد، میزان VEGF را بلافاصله بعد از فعالیت به میزان ۲۹٪ کاهش داد، اما این میزان کاهش معنی‌دار نبود

#### جدول ۱- ویژگی‌های توصیفی و فیزیولوژی آزمودنی‌ها

گروه	سن (سال)	جنس/ویژگی تمرینی	BMI* (کیلوگرم بر مترمربع)	VO2max (میلی‌لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)
گروه A	۲۴±۲†	مرد/ غیر فعال	۲۲/۸±۱/۱	۳۴/۹±۴/۶
گروه B	۲۲±۲	مرد/ فعال	۲۴/۲±۲/۳	۴۷/۵±۵/۹
گروه C	۲۵±۱	زن/ غیر فعال	۲۱/۱±۲/۹	۲۴/۷±۲/۱
گروه D	۲۶±۴	زن/ فعال	۲۱/۸±۴/۹	۳۷/۷±۳/۴

\* نمایه‌ی توده‌ی بدن (Body mass index)، † اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

#### جدول ۲- مقادیر VEGF گروه‌های مختلف در قبل، بلافاصله و دو ساعت بعد از فعالیت

گروه	قبل از ورزش	بلافاصله بعد از ورزش	دو ساعت بعد
گروه A	۱۵۶/۲±۱۳/۸*	۷۵/۳±۷/۴†	۱۳۰/۳±۱۵/۴
گروه B	۱۴۸/۶±۱۴/۰۴	۸۸/۲±۱۹/۵†	۱۳۷/۱±۲۱/۷
گروه C	۱۵۲/۱±۱۸/۳	۹۹/۵±۲۶/۳†	۱۱۶±۳۰/۳†
گروه D	۱۵۴/۵±۲۲/۵	۱۰۸/۵±۲۷/۱	۱۵۹/۷±۵۸/۹

\* اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند. † نشانه‌ی اختلاف معنی‌دار نسبت به سطح پایه می‌باشد.

از سوی دیگر، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد مقادیر VEGF در مردان فعال، غیرفعال و همچنین زنان فعال و غیرفعال در پاسخ به فعالیت استقامتی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (به ترتیب  $F=3/67, P=0/076$  و  $P=0/115$ ). از طرف دیگر، یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از آن است که بین میزان VEGF سرم مردان فعال و زنان فعال و همچنین مردان غیرفعال و زنان غیرفعال در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش تفاوتی دیده نشد (به ترتیب  $F=3/2, P=0/83$  و  $F=2/7, P=0/83$ ).

از سوی دیگر، یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از آن است که بین میزان VEGF سرم مردان فعال و زنان فعال و همچنین مردان غیرفعال و زنان غیرفعال در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش تفاوتی دیده نشد (به ترتیب  $F=3/2, P=0/83$  و  $F=2/7, P=0/83$ ).

از طرف دیگر، یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از آن است که بین میزان VEGF سرم مردان فعال و زنان فعال و همچنین مردان غیرفعال و زنان غیرفعال در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش تفاوتی دیده نشد (به ترتیب  $F=3/2, P=0/83$  و  $F=2/7, P=0/83$ ).

### بحث

پس از آنکه فعالیت بدنی به عنوان یک روش موثر برای بهبود سلامت عمومی شناخته شده است، تمرکز بر روی عواملی که می‌تواند در بهبود آن نقش داشته باشد، بسیار مهم است. در این مطالعه، ما به بررسی تغییرات در سطح VEGF در پاسخ به فعالیت بدنی در مردان و زنان فعال و غیرفعال پرداختیم. نتایج ما نشان داد که فعالیت بدنی به طور معنی‌داری باعث افزایش سطح VEGF در مردان فعال و زنان غیرفعال می‌شود. این یافته‌ها با نتایج سایر مطالعات همخوانی دارد. برای مثال، در مطالعه‌ی زاکروفسکا و همکاران (۲۰۰۶)، فعالیت بدنی باعث افزایش سطح VEGF در مردان و زنان می‌شد. همچنین، در مطالعه‌ی جیان و همکاران (۱۹۹۹)، فعالیت بدنی باعث افزایش سطح VEGF در مردان و زنان می‌شد. این یافته‌ها می‌تواند در برنامه‌ریزی تمرینات ورزشی برای بهبود سلامت عمومی استفاده شود.

یافته‌های برآمده از پژوهش حاضر نشان‌گر آن است که میزان VEGF سرم استراحتی بین گروه‌های A، B، C، D به طور معنی‌داری متفاوت نبود و همچنین میزان VEGF سرم استراحتی رابطه‌ی معنی‌داری با میزان VO2 max نداشت. از

در پژوهش زاکروفسکا و همکاران (۲۰۰۶) از فعالیت وامانده ساز کوتاه مدت (۱۷ دقیقه) استفاده شده بود، در حالی که در این پژوهش فعالیت زیر بیشینه‌ی طولانی مدت (۶۰ دقیقه) صورت گرفته بود.

همچنین در پژوهش حاضر، همان‌گونه که اشاره شد میزان VEGF در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش بین افراد فعال و غیر فعال متفاوت نبود و این مورد با یافته‌های ریموند و همکاران (۲۰۰۴) و راچل و همکاران (۲۰۰۶) موافق است.<sup>۱۵،۲۱</sup>

VEGF سرم به دنبال فعالیت در هر چهار گروه کاهش یافت (به ترتیب ۵۲٪، ۴۱٪، ۳۵٪، ۲۹٪). به عبارت دیگر، در این پژوهش در زنان فعال، بلافاصله بعد از فعالیت میزان VEGF سرم به میزان ۲۹٪ کاهش یافت، ولی این میزان کاهش معنی‌دار نبود. به طور کلی علت کاهش VEGF در پاسخ به فعالیت حاد به خوبی واضح و روشن نیست. اما پژوهش‌گران دلایل زیر را برای کاهش VEGF در پاسخ به ورزش ذکر کرده‌اند؛ اولین علت کاهش VEGF سرم، اتصال این پروتئین به گیرنده‌های تیروزین‌کینازی VEGFR-1 و VEGFR-2 موجود بر سلول‌های اندوتلیال می‌باشد.<sup>۲۰</sup> این اتصال، شروع کننده‌ی فرایند آنژیوژنز و در نهایت توسعه‌ی شبکه‌ی مویرگی در بافت‌ها می‌باشد. دومین عامل کاهش VEGF در پاسخ به فعالیت ورزشی حاد به دلیل اتصال این پروتئین به سایر پروتئین‌ها از جمله سولفات هیپارین<sup>۲۲</sup>،  $\alpha 2$  ماکروگلوبولین و EPC<sup>۲۳</sup> می‌باشد. از دیگر عوامل تاثیرگذار بر کاهش VEGF سرم، افزایش گیرنده‌های محلول VEGF (sVEGFR-1) به دنبال فعالیت ورزشی است.<sup>۲۱</sup> اگرچه در این پژوهش میزان تغییرات کورتیزول در پاسخ به ورزش اندازه‌گیری نشد، ولی حتی افزایش بسیار اندک این هورمون مانع از ترشح VEGF از سلول‌های اندوتلیال خواهد شد.<sup>۲۱</sup> همچنین از دیگر دلایل کاهش VEGF به ورزش را می‌توان از دیدگاه سوماتوستاتین توضیح داد. سوماتوستاتین هورمونی است که مانع رشد سلول و فرایند آنژیوژنز می‌شود. سوماتوستاتین دارای دو فرم فعال ۱۴ و ۲۸ می‌باشد. همچنین این پروتئین ۵ گیرنده دارد که در بیشتر بافت‌های بدن موجود هستند. یکی از این گیرنده‌ها sst2-R است که روی سلول‌های اندوتلیال نیز قرار دارد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اتصال سوماتوستاتین به گیرنده‌ی sst2-R، مانع از تولید VEGF در سلول‌های اندوتلیال می‌شود.<sup>۲۴</sup> از طرفی در پاسخ به فعالیت حاد میزان ترشح سوماتوستاتین

افزایش می‌یابد.<sup>۲۵</sup> پس این امکان نیز وجود دارد که افزایش سوماتوستاتین در پاسخ به فعالیت، عامل کاهش و عدم ترشح VEGF سرم باشد.

از سوی دیگر، یافته‌های این پژوهش عدم تاثیرگذاری فعالیت بدنی بر میزان تغییرات VEGF سرم را نشان داد. افراد فعال توده‌ی عضلانی بیشتری دارند که این توده‌ی عضلانی یکی از اصلی‌ترین منابع ترشح کننده‌ی VEGF به داخل جریان خون می‌باشد، پس می‌توان این پیش فرض را به وجود آورد که میزان VEGF سرم افراد ورزشکار و فعال نیز باید بیشتر باشد؛ ولی لازم به یادآوری است که انواع بافت‌ها غیر از عضلات درگیر VEGF سرم را مصرف می‌کنند؛ بنابراین میزان VEGF سرم نشان دهنده‌ی میزان ترشح VEGF از عضلات اسکلتی نیست.<sup>۱۵</sup> از سوی دیگر کاهش اکسیژن مصرفی و فشارهای برشی<sup>۱</sup> مهم‌ترین محرک برای بیان ژن VEGF در عضلات اسکلتی می‌باشند<sup>۲۲</sup> و از آنجا که افراد ورزشکار نسبت به افراد غیرفعال، چگالی مویرگی و قطر عروق بیشتری دارند، کاهش فشار اکسیژن در بافت‌ها و افزایش فشارهای برشی را کمتر درک می‌کنند. فراهم کردن اکسیژن بافت به میزان کافی مانع از کاهش سطح O<sub>2</sub> در بافت‌ها می‌شود و در نتیجه‌ی حضور اکسیژن، فاکتور VHL<sup>۲۶</sup> فعال می‌شود که این فاکتور موجب غیر فعال شدن HIF-1 و در نهایت کاهش mRNA VEGF در عضله‌ی اسکلتی می‌شود (HIF-1 اصلی‌ترین فاکتور تنظیم کننده‌ی بیان ژن VEGF در عضلات اسکلتی است).<sup>۱۸،۲۶</sup>

در این پژوهش نیز مانند پژوهش گوستافسن و همکاران (۲۰۰۲) و ریموند و همکاران (۲۰۰۴) این نتیجه به دست آمد که میزان VEGF استراحتی در مردان ورزشکار نسبت به مردان غیر ورزشکار پایین‌تر است، ولی این اختلاف در هیچ‌کدام از پژوهش‌ها معنی‌دار نبود. گوستافسن دلیل این عامل را کاهش فرایند نسخه‌برداری از VEGF عنوان نموده است. زیرا با تمرین‌های ورزشی میزان mRNA VEGF کاهش می‌یابد.<sup>۱۵،۲۷</sup> در همین راستا نشان داده شده که یکی از مهم‌ترین منابع برداشت VEGF سرم، عضلات اسکلتی می‌باشند. پس این احتمال وجود دارد که افراد فعال به دلیل داشتن توده‌ی عضلانی بیشتر، میزان کلیانس بیشتری نسبت به افراد غیر فعال داشته باشند.<sup>۲۰</sup> البته در این مورد به پژوهش‌های بیشتری نیاز است.

همچنین، یافته‌های این پژوهش نشان داد میزان VEGF در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش بین مردان و زنان

به طور کلی در این پژوهش نشان داده شد میزان VEGF سرم در پاسخ به فعالیت حاد در مردان فعال و غیرفعال، و همچنین در زنان غیر فعال به طور موقت کاهش می‌یابد. از سوی دیگر جنسیت و موقعیت تمرینی از عوامل تاثیر گذار بر میزان VEGF در حالت استراحتی و در پاسخ به ورزش نمی‌باشد، اگرچه در این زمینه به پژوهش‌های بیشتری نیاز است.

i- Shear stress

ii- Von Hippel-Lindau

تفاوتی ندارد. بررسی‌های بسیار محدودی در زمینه‌ی تاثیر جنسیت بر میزان فرایند آنژیوژنز شده است، به همین دلیل سازوکارهای احتمالی تاثیرگذار در دو جنس به خوبی مشخص نیستند. اگرچه مردان دارای توده‌ی عضلانی بیشتر، برای ترشح VEGF به داخل سرم هستند، اما زنان نیز به میزان ۲ تا ۳ برابر هورمون‌های استروژن و لپتین را که موجب افزایش بیان ژن VEGF می‌شوند، دارا هستند.<sup>۲۸،۲۹</sup> از این رو تفاوت بین مردان و زنان در VEGF سرم در حالت استراحت و در پاسخ به ورزش دیده نشد.

## References

- van Ingen Schenau GJ, de Groot G. Differences in oxygen consumption and external power between male and female speed skaters during supramaximal cycling. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1983; 51: 337-45.
- van Ingen Schenau GJ, de Boer RW, Geysel JS, de Groot G. Supramaximal test results of male and female speed skaters with particular reference to methodological problems. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1988; 57: 6-9.
- Davies CT, Thompson MW. Aerobic performance of female marathon and male ultra marathon athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1979; 41: 233-45.
- Tarnopolsky LJ, MacDougal D, Atkinson S A, Tarnopolsky MA, Sutton JR. Gender differences in substrate for endurance exercise. *J Appl Physiol* 1990; 68: 302-8.
- Richardson RS, Wagner H, Mudaliar SR, Saucedo E, Henry R, Wagner D. Exercise adaptation attenuates VEGF gene expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H772-8.
- Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. *Pflugers Arch* 2009; 457: 963-77.
- Laughlin MH, Roseguini B. Mechanisms for exercise training-induced increases in skeletal muscle blood flow capacity: differences with interval sprint training versus aerobic endurance training. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 7: 71-88.
- Richardson RS, Poole DC, Knight DR, Wagner PD. Red blood cell transit time in man: theoretical effects of capillary density. *Adv Exp Med Biol* 1994; 361: 521-32.
- van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hofer I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis: a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 543-53.
- Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* 2004; 97: 1119-28.
- Islami D, Bischof P, Chardonens D. Modulation of placental vascular endothelial growth factor by leptin and hCG. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 395-8.
- John A, Tuszynski G. The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. *Pathol Oncol Res* 2001; 7:14-23.
- Malamitsi-Puchner A, Tziotis J, Tsonou A, Protonotariou E, Sarandakou A, Creatsas G. Changes in serum levels of vascular endothelial growth factor in males and females throughout life. *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7: 309-12.
- Scott WK, Arleigh JR, Lawrence KD. Gender Differences in Baseline Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in the Plasma of Alaskan Sled Dog. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2005; 1: 111-4.
- Kraus RM, Stallings HW 3rd, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1445-50.
- Kusumanto YH, Hospers GA, Sluiter WJ, Dam WA, Meijer C, Mulder NH. Circulating vascular endothelial growth factor during the normal menstrual cycle. *Anticancer Res* 2004; 24: 4237-41.
- Thorell D, Borjesson M, Larsson P, Ulfhammer E, Karlsson L, DuttaRoy S. Strenuous exercise increases late outgrowth endothelial cells in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol* 2009; 107: 481-8.
- Czarkowska-Paczek B, Bartlomiejczyk I, Przybylski J. The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-beta and VEGF are increased after strenuous physical exercise. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 189-97.
- Gunga HC, Kirsch K, Rocker L, Behn C, Koralewski E, Davila EH, et al. Vascular endothelial growth factor in exercising humans under different environmental conditions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999; 79: 484-90.
- Gu JW, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. *BMC Physiol* 2004; 4: 2.
- Wood RE, Sanderson BE, Askew CD, Walker PJ, Green S, Stewart IB. Effect of training on the response of plasma vascular endothelial growth factor to exercise in patients with peripheral arterial disease. *Clin Sci (Lond)* 2006; 111: 401-9.
- Suhr F, Brixius K, de Marées M, Bölk B, Kleinöder H, Achtzehn S, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *J Appl Physiol* 2007; 103: 474-83.
- Rullman E, Rundqvist H, Wagsater D, Fischer H, Eriksson P, Sundberg CJ, et al. A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2346-51.
- Ribatti D, Conconi MT, Nussdorfer GG. Nonclassic endogenous novel [corrected] regulators of angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 185-205.
- Shapiro B, Borer KT, Fig LM, Vinik AI. Exercise-induced hyperphagia in the hamster is associated with elevated plasma somatostatin-like immunoreactivity. *Regul Pept* 1987; 18: 85-92.

26. George DJ, Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau protein, vascular endothelial growth factor, and kidney cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 419-21.
27. Gustafsson T, Knutsson A, Puntchart A, Kaijser L, Nordqvist AC, Sundberg CJ, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle in response to short-term one-legged exercise training. *Pflugers Arch* 2002; 444: 752-9.
28. Nakamura J, Lu Q, Aberdeen G, Albrecht E, Brodie A. The effect of estrogen on aromatase and vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in the normal nonhuman primate mammary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1432-7.
29. Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med* 2001; 33: 95-102.

Original Article

## Effect of Gender and Physical Activity on Serum Vascular Endothelial Growth Factor at Rest And Response to Submaximal Exercise

Ranjbar K<sup>1</sup>, Nourshahi M<sup>1</sup>, Hedayati M<sup>2</sup>, Taheri Chadorneshin H<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Education and Sport Science; <sup>2</sup>Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail:kamal\_ranjbar2010@yahoo.com

Received: 31/01/2011 Accepted: 14/04/2011

### Abstract

**Introduction:** Although the effects of exercise on angiogenic factors is a topic that has attracted the attention of many researchers worldwide, the possible impacts of gender and physical activity on the rate of angiogenic factors at rest and response of acute exercise have not been investigated so far and which is why we conducted this research. **Materials and Methods:** Sixteen women (8 active, 8 sedentary) and 16 men (8 active, 8 sedentary) participated in this study. Three days after determination of V<sub>O2</sub>max, they exercised for 1 h at 70% V<sub>O2</sub> max. Serum was collected from the vein at rest and at 0 and 2 h, post exercise. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) was measured by ELISA kits. **Results:** Serum levels of VEGF decreased immediately after exercise in groups, a change that was temporary and transient. At rest, no difference between serum VEGF of groups was seen. On the other hand, changes in VEGF levels in response to exercise between groups were not significant. **Conclusion:** Acute submaximal exercise decreases the main angiogenic factor involved in development of capillary network. Gender and physical activity do not affect serum levels of the vascular endothelial growth factor at rest or response of exercise.

**Keywords:** Gender, VEGF, Angiogenesis, Exercise