

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان پروتئین‌های آنژیواستاتین و کیناز چسبندگی کانونی بطن چپ قلب رت‌های مدل دیابتی

قاسم ترابی پلت کله^{۱،۲}، عباس صادقی^{۱*}، محمد جواد ملکی^۳، احمد عبدی^۴

چکیده

مقدمه: دیابت با تغییر تعادل بین عوامل تحریک کننده و مهار کننده‌ی آنژیوژنز می‌تواند باعث افزایش بیماری‌های قلبی و عروقی شود. در این مطالعه اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر بیان پروتئین آنژیواستاتین و کیناز چسبندگی کانونی (FAK-1) بطن چپ قلب رت‌های دیابتی بررسی شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، تعداد ۲۴ سر رت نر ویستار به‌طور تصادفی به سه گروه مساوی ($n=8$): کنترل-سالم (C)، دیابت (D) و دیابت-تمرین (D+T) تقسیم شدند. دیابت با تزریق استرپتوزوتوسین در رت‌های نر القا شد. گروه تمرین به مدت هشت هفته برنامه‌ی HIIT را روی تردمیل انجام دادند. در پایان هفته‌ی هشتم نمونه بافت بطن چپ قلب جمع‌آوری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری ANOVA و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که القای دیابت باعث افزایش بیان آنژیواستاتین ($P=0/006$)، گلوکز سرمی ($P=0/001$) و کاهش بیان FAK-1 ($P=0/001$) شد. HIIT در رت‌های دیابتی باعث کاهش معنی‌داری در بیان آنژیواستاتین ($p=0/006$) و میزان گلوکز ($P=0/001$) شد. همچنین افزایش معنی‌داری در بیان FAK-1 در گروه D+T مشاهده شد ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: HIIT باعث کاهش در بیان پروتئین آنژیواستاتین و میزان گلوکز و همچنین افزایش بیان FAK-1 بطن چپ قلب شد. به نظر می‌رسد تمرین HIIT با تغییر در این شاخص‌های مؤثر بر رگ‌زایی و گلوکز خون می‌تواند عوارض قلبی عروقی ناشی از دیابت را در رت‌های نر کاهش دهد.

واژگان کلیدی: فعالیت ورزشی، آنژیواستاتیک، آنژیوژنیک، دیابت

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، مؤسسه‌ی آموزش عالی علامه قزوینی، قزوین، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد آیت‌الله آملی، آمل، ایران

۳- گروه علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم اجتماعی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران

۴- مرکز پزشکی ورزشی دکتر جواد ملکی، تهران، ایران

* **نشانی:** قزوین، بلوار شهید سردار سلیمانی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، دانشکده‌ی علوم اجتماعی، گروه علوم ورزشی، گدپستی: ۳۴۱۴۸۹۶۸۱۸،

تلفن: ۰۲۸۳۳۹۰۱۷۸۲، نامبر: ۰۲۸۳۳۷۸۰۰۸۴، پست الکترونیک sadeghi@soc.ikiu.ac.ir

مقدمه

برآورد شده که تا سال ۲۰۳۰ دیابت، هفتمین علت مرگ‌ومیر باشد [۱]. دیابت صرفاً اختلال در متابولیسم قند خون نیست، بلکه عوارض مزمنی را در ساختار و عملکرد عروق خونی به همراه دارد [۲]. گزارش‌ها بیانگر این است که افزایش سیستماتیک قند خون در دیابت می‌تواند ضایعات شدیدی را در رگ‌های کوچک ساختار قلب و عروق القا کند و سبب افزایش قابل‌توجه مرگ سلول‌های قلبی شود [۳]. افراد مبتلا به دیابت در معرض افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی به‌ویژه بیماری‌های عروق کرونری هستند. حدود ۸۰ درصد از مرگ‌ومیرهای ناشی از دیابت را بیماری‌های قلبی عروقی تشکیل می‌دهد [۴]. دیابت علاوه بر تأثیر بر کاردیومیوسیت‌ها، می‌تواند بر سلول‌های اندوتلیال کرونر که در حفظ عملکرد عروق کرونر، هموستاز بطنی و عملکرد قلب مهم نقش دارند، تأثیر بگذارد [۵]. گزارش‌ها نشان داده که افزایش قند خون ناشی از بیماری دیابت می‌تواند اختلالات شدیدی را در ساختار رگ‌های کوچک قلب القا کرده و سبب افزایش مرگ سلول‌های قلبی شود [۳]. دیابت باعث کاهش قطر مویرگ‌ها، نسبت مویرگ‌ها به فیبرها و ظرفیت انتشار مویرگ‌ها و همچنین اختلال در تنظیم همودینامیک عروق شده و بر فاکتورهای پروآنژیوتیک و آنتی‌آنژیوتیک تأثیر می‌گذارد. این اثر باعث تغییر تعادل بین عوامل تحریک‌کننده و مهارکننده آنژیوژنز شده و در نتیجه با تغییر آنژیوژنز، بیماری‌های قلبی و عروقی افزایش می‌یابد [۶]. مهم‌ترین محرک‌های فیزیولوژیکی رگ‌زایی ایسکمی بافتی، هیپوکسی و التهاب هستند و علاوه بر آن برخی از فاکتورهای اختصاصی از قبیل فاکتور رشد رگی، سایتوکاین‌های التهابی، کیناز چسبندگی کانونی Focal adhesion Kinase (FAK-1) و نیتریک اکساید رگ‌زایی را تحریک و یا مهار می‌کنند [۷]. آنژیوژنز زمانی آغاز می‌شود که بیان موضعی فاکتورهای محرک آنژیوتیک نسبت به فاکتورهای آنتی آنژیوتیک افزایش یابد [۸].

تعدادی از فاکتورهای تنظیمی از جمله VEGF، ماتریکس متالوپروتیناز و آنژیوستاتین در فرآیند آنژیوژنز درگیر می‌شوند. VEGF جزو فاکتورهای تنظیم‌کننده مثبت است و افزایش بیان آن برای آنژیوژنز کمک‌کننده خواهد بود. درحالی‌که افزایش بیان

فاکتورهای تنظیم‌کننده منفی مثل آنژیوستاتین سبب مهار آنژیوژنز می‌شود [۹]. آنژیوستاتین فاکتور مهارکننده آنژیوژنز شناخته می‌شود و جزئی از پروتئین پلاسمینوژن است که اولین بار در سال ۱۹۹۴ توسط اریلی و همکاران کشف شد. آنژیوستاتین متعاقب عمل فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی روی پلاسمینوژن و تبدیل آن به پلاسمین و مشارکت سرین پروتئینازها و متالوپروتئینازها ساخته می‌شود. آنژیوستاتین با جلوگیری از تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و جلوگیری از تخریب غشای پایه مانع آنژیوژنز می‌شود [۱۰]. آنژیوستاتین با بلاک کردن تشکیل VEGF از طریق مهار فعالیت MAP کیناز P42/44، منجر به مهار رگ‌زایی می‌شود [۱۱]. در بیماران دیابتی، بیان VEGF با بیان آنژیوستاتین همبستگی منفی داشته که نشان‌دهنده نقش آنژیوستاتین به‌عنوان تنظیم‌کننده کلیدی در سیگنال‌دهی VEGF است [۱۲]. از جمله سازکارهای عمل آنژیوستاتین، اتصال مستقیم به آنزیم ATP سنتاز موجود بر روی سطح سلول‌های اندوتلیال است. این عمل ممکن است منجر به کاهش pH درون یاخته‌ای شده و ایجاد وقایع آپوپتوزی در سلول‌های اندوتلیال شود [۹].

کیناز چسبندگی کانونی (FAK) یک تیروزین کیناز سیتوپلاسمی است که واسطه‌ی اصلی انتقال سیگنال توسط اینتگرین است و همچنین در سیگنال‌دهی توسط گیرنده‌های فاکتور رشد مانند گیرنده‌های VEGF در EC شرکت می‌کند [۱۳]. نشان داده شده که FAK در تنظیم مهار مهاجرت، تکثیر و بقای EC نقش دارد [۱۴].

در دهه‌های اخیر فعالیت‌های ورزشی به‌عنوان راهکار مناسب برای مدیریت دیابت توصیه شده است. فعالیت‌های ورزشی به‌طور مستقیم از طریق بهبود در وضعیت سلول‌های میوکارد و همچنین به‌طور غیرمستقیم از طریق کاهش در هیپرگلیسمی دارای اثرات مفید قلبی-عروقی در بیماران دیابتی هستند [۱۵]. علاوه بر این فعالیت ورزشی عملکرد عروقی را با بهبود فرآیند رگ‌زایی بهبود می‌بخشد. در این راستا، در مورد تأثیر فعالیت‌های استقامتی و مقاومتی بر فرآیند آنژیوژنز، پیش‌تر مطالعات گسترده‌ای انجام شده که اغلب آنها به تأثیر مثبت این گونه فعالیت‌ها بر آنژیوژنز اذعان دارند [۱۶، ۱۷]. برودریک و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که تمرین ورزشی منظم می‌تواند باعث بهبود رگ‌زایی، مقاومت به انسولین و همچنین بهبود

مصوب کمیته‌ی اخلاق در پژوهش‌های پزشکی رعایت شده است. همچنین این پژوهش با تأیید کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه تبریز با کُد BZMED.VCR.REC.1397.389 به تصویب رسیده است. با توجه به شرایط مناسب مدل حیوانی برای مطالعه‌ی حاضر، ۲۴ سر رت نر سفید سه ماهه‌ی ویستار از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه و به‌طور تصادفی به سه گروه مساوی ۸ تایی به شرح زیر گروه‌بندی شدند: کنترل-سالم (C)، دیابتی (D)، و دیابت-تمرین (D+T). رت‌های گروه تمرین، یک برنامه‌ی هشت هفته‌ای (۵ روز هفته) HIT را اجرا کردند، درحالی‌که دو گروه دیگر در هیچ برنامه‌ی تمرینی شرکت داده نشدند.

روش القای دیابت

پس از گذشت دو هفته از شرایط سازگاری رت‌ها با محیط آزمایشگاه، برای القای دیابت، طبق روش مطالعات موجود، دو هفته مصرف غذای پُرچرب (۴۵ درصد چربی، ۲۱ درصد پروتئین و ۳۴ درصد کربوهیدرات) که توسط محققان و با همکاری شرکت خوراک‌سازان اصفهان تهیه گردید و سپس تزریق درون صفاقی (IP) ۱ استرپتوزوسین (شرکت سیگما آلدريج، آمریکا) در یک دوز ۳۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن حل شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار (PH=۴/۵) بعد از شش ساعت ناشتایی به‌صورت تک وهله‌ای اعمال شد [۲۳]. یک هفته پس از روش دیابتی کردن، میزان گلوکز نمونه‌ی خونی از ورید دمی حیوان جمع‌آوری و با استفاده از روش آنزیمی گلوکز اکسیداز بررسی و غلظت گلوکز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر به‌عنوان رت‌های دیابتی ناشی از استرپتوزوسین وارد تحقیق شدند.

پروتکل تمرینی

قبل از اجرای پروتکل تمرینی، حیوانات گروه D+T به‌مدت یک هفته با نحوه‌ی انجام فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند، برنامه‌ی آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر

اختلال عملکرد اندوتلیال در رت‌های دیابتی شود [۱۸]. همچنین نشان داده شده که تمرین ورزشی با کاهش سطوح مهارکننده‌های رگ‌زایی از قبیل آنژیواستاتین می‌تواند باعث بهبود روند آنژیوژنز شود [۱۹]. در مطالعه‌ی نشان داده شد که تمرینات ورزشی سطح mRNA آنژیواستاتین را در عضلات پای رت‌ها ناشی از انفارکتوس میوکارد کاهش داد [۲۰]. با این وجود مطالعه‌ی دیگر نشان داد که تمرین هوازی با شدت پایین تأثیر معنی‌داری بر بیان آنژیواستاتین ندارد [۲۱]. علی‌رغم اهمیت فعالیت ورزشی در بهبود دیابت، بحث‌های زیادی درباره‌ی نوع تجویز برنامه‌ی ورزشی برای سلامت این افراد وجود دارد و بسیاری نداشتن زمان کافی را به‌عنوان مانعی برای شرکت در این تمرینات می‌دانند. تمرین تناوبی شدید (HIIT) یکی از پروتکل‌های تمرینی است که اخیراً مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. تحقیقات نشان داده که با توجه به کمبود زمان، HIIT نسبت به تمرین تداومی با شدت متوسط برتری داشته و معمولاً نتایج مطلوب‌تری را در زمان کوتاه‌تری حاصل می‌کند و می‌توان ادعان داشت که استفاده از HIIT به‌عنوان بخشی از برنامه‌ی تمرینی برای بیماران مبتلا به دیابت مناسب است [۲۲]. چنین به نظر می‌رسد که در راستای بهبود و تعدیل جریان خون کرونر تمرینات تناوبی شدید بسیار مؤثرتر از تمرینات مداوم با شدت متوسط در مدل‌های دیابتی باشد. با این وجود اثر HIIT بر شاخص‌های مهارکننده‌ی رگ‌زایی بطن چپ به خوبی نشان داده نشده است. لذا در این پژوهش سعی شده تا اثر فعالیت HIIT بر بیان آنژیواستاتین و FAK-1 در بطن چپ قلب رت‌های دیابتی مورد بررسی قرار گیرد.

روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع مطالعات حیوانی بالینی-مداخله‌ای و بخشی از یک پروژه تحقیقاتی است. کلیه مراحل تیمار رت‌ها و آزمایش‌های تجربی در محل آزمایشگاه مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام گردید. در این مطالعه اصول و کدهای اخلاق در پژوهش و مفاد بیانیه هلسینکی و کلیه ی موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق قوانین

¹ Intra Protaneal (IP)

بر روی نوار گردان الکترونیکی هوشمند حیوانی قرار گرفتند. روش HIIT شامل سه مرحله‌ی گرم کردن، تمرین و سرد کردن بود. مرحله‌ی گرم و سرد کردن به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه (برابر با شدت ۴۰-۳۰ درصد VO₂max) برای رت‌ها در نظر گرفته شد. تمرین نیز برابر با شدت ۹۰-۸۵ درصد سرعت بیشینه در ۶ تا ۱۲ وهله بود که هر هفته یک نوبت به وهله‌های فعالیتی حیوانات اضافه می‌شد. به‌علاوه، تناوب‌های یک‌دقیقه‌ای استراحت فعال که شامل دویدن‌های ادامه‌دار روی نوار گردان با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بود در میان وهله‌های فعالیتی اعمال شد (جدول ۱) [۲۴، ۲۵]. همچنین به‌منظور تحریک رت‌ها برای دویدن نیز از محرک الکتریکی با ولتاژ کم که در قسمت عقبی نوار گردان تعبیه شده بود استفاده شد [۲۵].

در دقیقه و شیب صفر درصد و به‌مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه بود. همچنین برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان با گروه تمرینی، گروه‌های C و D، ۵ روز در هفته هر جلسه به‌مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه برای سازگاری با محیط بر روی نوار گردان بی‌حرکت قرار داده شدند. قبل از اجرای پروتکل تمرینی، آزمون رسیدن به واماندگی برای محاسبه‌ی بیشینه سرعت رت‌ها انجام گرفت. به‌طوری‌که سرعت دویدن با ۱۰ متر بر دقیقه شروع شد و تا زمان واماندگی رت‌ها ادامه یافت. در هر دو دقیقه یک‌بار، سرعتی معادل با سه متر بر دقیقه به آن اضافه شد. زمان خستگی با عدم توانایی رت‌ها در دویدن روی نوار گردان با وجود ایجاد شوک الکتریکی مشخص شد. آزمودنی‌های گروه تمرینی تحقیق حاضر برای ۵ روز در هفته (شنبه، یکشنبه، سه‌شنبه، چهارشنبه و پنجشنبه) و به‌مدت ۸ هفته در محدوده‌ی ساعت ۱۶-۱۸ عصر

جدول ۱- پروتکل تمرین تناوبی شدید (HIIT)

هفته	تعداد تکرار تناوبی (۲ دقیقه‌ای)	میانگین سرعت نوار گردان (متر/دقیقه)	سرعت نوار گردان در زمان برگشت به حالت اولیه (متر/دقیقه)
اول	۶	۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه	۱۰
دوم	۷	۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه	۱۰
سوم	۸	۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه	۱۰
چهارم	۹	۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه	۱۰
پنجم	۱۰	۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه	۱۰
ششم	۱۱	۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه	۱۰
هفتم	۱۲	۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه	۱۰
هشتم	۱۲	۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه	۱۰

در دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم آنها جدا شد. سپس سرم حاصل تا زمان آزمایش‌های بیوشیمیایی در فریزر و در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. بافت مورد نظر بلافاصله پس از جداسازی و شست و شو با سالین فوراً در تیوب‌های حاوی RNA later جهت جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه‌روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰

نمونه‌گیری خونی و بافتی و آنالیز پارامترهای بیوشیمیایی پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی) با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین ۱ (۹۰ mg/kg) و زایلازین ۲ (۱۰ mg/kg) به روش بدون درد توسط متخصصین کارآزموده بی‌هوش و جراحی شدند. خونگیری به‌طور مستقیم از بطن چپ قلب انجام شد و به‌منظور تهیه‌ی سرم با دستگاه سانتریفیوژ به‌مدت ۱۵ دقیقه با ۳۰۰۰ دور

² Xylazine

¹ Ketamine

دمای اتاق انکوبه شد. غشاها در معرض فیلم رادیوگرافی قرار گرفته و دانسیته‌ی باندهای پروتئینی با استفاده از نرم‌افزار Image J 1.62 محاسبه شد. دانسیته‌ی باندهای پروتئین هدف نیز در مقابل لودینگ کنترل بتا اکتین نرمالیزه شدند و نتایج به صورت دانسیته‌ی نسبی (نسبت به گروه کنترل) ارائه گردیدند.

تحلیل آماری

پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک و همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لون، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۴ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین وزن گروه‌ها قبل و بعد از القای دیابت (قبل از قربانی کردن) در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین میانگین تغییرات گلوکز سرمی در گروه‌های مختلف تمرین تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=137/169$ و $P=0/001$). نتایج نشان داد که القای دیابت باعث افزایش معنی‌داری در گلوکز سرمی شد ($P=0/001$). همچنین آزمون تعقیبی نشان داد که گلوکز سرمی در گروه D+T نسبت به گروه D کاهش معنی‌داری داشت ($P=0/001$) (شکل ۱ و ۲).

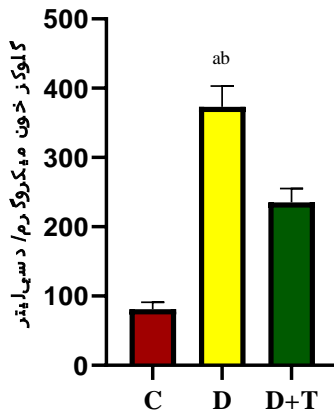
به اتمام رسید. میزان گلوکز ناشتا با روش گلوکزآکسیداز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت یاخته پژوهان سارای-ایران) مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. بیان آنژیواستاتین-۱ و کیناز چسبندگی کانونی-۱ (FAK-1) به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد.

وسترن بلات

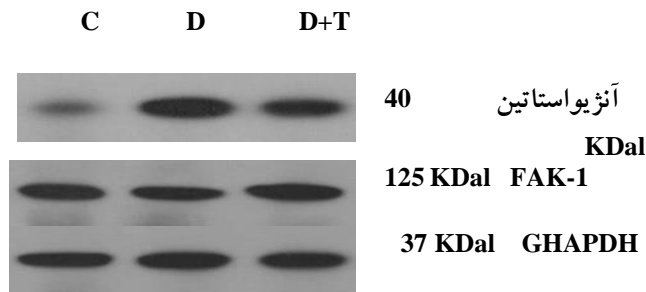
بعد از بی‌هوشی و جراحی رت‌ها بخشی از بافت آپیکس بطن چپ آنها با دقت برداشته شده و پس از شستشو با سرم نرمال سالین در نیتروژن مایع در دمای (۱۹۶- سانتی‌گراد) منجمد و در دمای (۸۰- سانتی‌گراد) نگاه‌داری شد. برای سنجش بیان آنژیواستاتین به روش وسترن بلات، بافت‌های منجمد بطن چپ در ۱ میلی‌لیتر بافر لیز RIPA حاوی ۱ درصد مهارکننده‌ی پروتئاز کوکتیل (سیگما) لیز و به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۱۳۰۰۰ سانتریفیوژ شدند و سپس مایع رویی جمع‌آوری شد. غلظت پروتئین‌ها در مایع رویی به دست آمده با استفاده از کیت سنجش برادفورد تعیین شد. پس از آن، مقدار مساوی پروتئین (۶۰ میکروگرم) روی ژل پلی‌آکریل‌آمید ۱۰ درصد حاوی سدیم دودسیل سولفات با دستگاه الکتروفورز (شرکت Rad Bio، آمریکا) تفکیک گردید. و بر روی غشاء پلی وینیلیدین دی فلوراید (PVDF) منتقل شد. بعد از استفاده از بافر بالکینگ برای پوشش دادن نواحی خالی از پروتئین غشاء از آنتی‌بادی اولیه خرگوشی ضد پروتئین‌های مورد نظر ساخت شرکت سانتا کروز آمریکا با کُد 398822-sc به مدت ۱/۵ ساعت با تکان دادن در

جدول ۲- مقایسه‌ی میانگین وزن اولیه و ثانویه گروه‌های پژوهش

شاخص	گروه		
	کنترل- سالم (C)	دیابتی (D)	دیابت-تمرین (D+T)
وزن اولیه (گرم)	۲۹۹/۱۲±۱۵/۸۸	۳۰۸/۸۵±۲۷/۶۱	۳۰۱/۸±۲۷/۱۵
وزن نهایی (گرم)	۳۲۹/۲۵±۲۴/۰۴	۲۹۶/۱۴±۱۸/۴۹	۳۱۲/۸۵±۳۹/۰۳



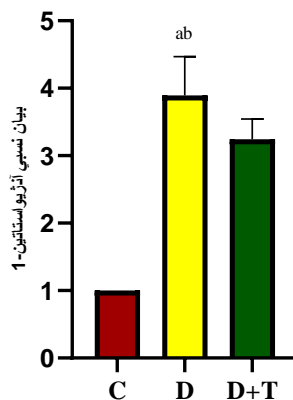
شکل ۱- تغییرات گلوکز خون در گروه‌های C: کنترل؛ D: دیابت؛ D+T: دیابت-تمرین
a تفاوت با گروه C، b تفاوت با گروه D+T ($P>0/05$)



شکل ۲- باند وسترن بلات آنژیواستاتین، کیناز چسبندگی کانونی-۱ (FAK-1) و GHAPDH بطن چپ قلب در گروه‌های C: کنترل؛ D: دیابت؛ D+T: دیابت-تمرین

معنی‌داری در بیان پروتئین آنژیواستاتین شد ($P=0/001$). همچنین آزمون تعقیبی نشان داد که بیان پروتئین آنژیواستاتین-۱ در گروه D+T نسبت به گروه D کاهش معنی‌داری داشت ($P=0/006$) (شکل ۲ و ۳).

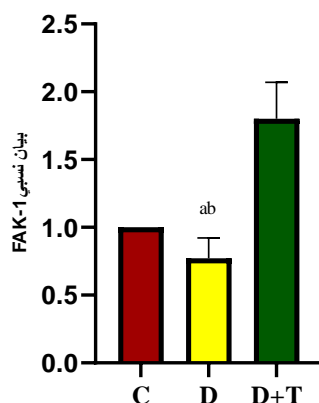
علاوه بر این نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که بین میانگین تغییرات بیان پروتئین آنژیواستاتین در گروه‌های مختلف تمرین تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=130/614$ و $P=0/001$). نتایج نشان داد که القای دیابت باعث افزایش



شکل ۳- بیان نسبی آنژیواستاتین بطن چپ قلب در گروه‌های C: کنترل؛ D: دیابت؛ D+T: دیابت-تمرین
a تفاوت با گروه C، b تفاوت با گروه D+T ($P>0/05$)

پروتئین FAK-1 شد ($P=0/046$). همچنین آزمون تعقیبی نشان داد که بیان پروتئین FAK-1 در گروه D+T نسبت به گروه D افزایش معنی داری داشت ($P=0/001$) (شکل ۴ و ۵).

در نهایت نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین میانگین تغییرات بیان پروتئین FAK-1 در گروه‌های مختلف تمرین تفاوت معنی داری وجود دارد ($F=73/456$ و $P=0/001$). نتایج نشان داد که القای دیابت باعث کاهش معنی داری در بیان



شکل ۴- بیان نسبی کیناز چسبندگی کانونی (FAK-1) بطن چپ قلب در گروه‌های C: کنترل؛ D: دیابت؛ D+T: دیابت-تمرین
a تفاوت با گروه C، b تفاوت با گروه D+T ($P>0/05$)

بحث

ایسکیمی در انسان و مدل‌های حیوانی می‌شود [۲۷]. در بیماران دیابتی آنژیوستاتین به‌عنوان عاملی ضد آنژیوژنیک نقش مهمی را ایفا می‌کند [۲۸]. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پلاسمین ردوکتاز درگیر در فرآیند پلاسمین، یک فسفوگلیسرات کیناز (PGK) است که یک آنزیم گلیکولیتیکی است. فعالیت این آنزیم در دیابت افزایش می‌یابد و همراه با آن آنژیوستاتین نیز افزایش می‌یابد. احتمالاً ارتباط افزایش آنژیوستاتین با فعالیت آنزیم PGK به این دلیل باشد که احیای پلاسمین، اولین مرحله از شکل‌گیری آنژیوستاتین است [۲۸]. کاهش سطح VEGF قلب و متعاقب آن عدم شکل‌گیری کافی عروق جانبی و افزایش هم‌زمان آنژیوستاتین را می‌توان به‌عنوان یک توضیح مولکولی برای افزایش خطر مرگ‌ومیر و مشکلات قلبی و عروقی در بیماران مبتلا به مقاومت انسولینی و دیابت دانست [۲۹]. از سوی دیگر، نشان داده شده که بعد از تمرین تناوبی شدید بیان آنژیوستاتین نیز کاهش می‌یابد. ثابت شده است که آنژیوستاتین سبب مهار VEGF شده و آنژیوژنز را کاهش می‌دهد آنژیوستاتین فعالیت،

با توجه به شیوع اختلالات نارسایی ایسکیمیک قلبی در بیماران دیابتی و نقش فعالیت‌های بدنی در تعدیل آن، اغلب این سؤال مطرح است که کدام نوع از تمرینات ورزشی فواید بیشتری برای بیماران مبتلا به دیابت دارد. در این مطالعه القای دیابت سبب افزایش معنی‌دار بیان آنژیوستاتین در قلب رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم شد. از این‌رو، مطالعه‌ی حاضر گزارش‌های پیشین در ارتباط با کاهش معنی‌دار بیان آنژیوستاتین در قلب نمونه‌های دیابتی را نسبت به قلب آزمودنی‌های سالم تأیید می‌کند. نتایج تحقیق ما همسو با نتایج گزارش‌های پیشین است که تنظیم بالای آنژیوستاتین در دیابت و وضعیت مقاومت به انسولین را نشان داده و هایپرگلیسمیا را به‌دلیل افزایش بیان آنژیوستاتین مطرح کرده بودند. Ghorbanalipour و همکاران (۱۳۹۷) در پژوهشی نشان دادند که القای دیابت با افزایش در بیان ژن آنژیوستاتین و eNOS بافت قلب همراه است [۲۶]. براساس مطالعات انجام شده، دیابت باعث کاهش رگ‌زایی و تشکیل عروق جانبی در قلب و عضلات اسکلتی در زمان

Ranjbar و همکاران (۲۰۱۶) نیز بیان کردند که ۱۰ هفته تمرین ورزشی با سرعت ۱۷ متر بر ثانیه برای ۱۰ تا ۵۰ دقیقه از طریق کاهش سوح بیان ژن آنژیواستاتین و کاسپاز-۳ موجب افزایش دانسیته‌ی مویرگی و شریانچه‌های رت‌های مبتلا به انفارکتوس قلبی می‌شود [۲۰]. از دیگر نتایج پژوهش حاضر به دنبال تمرینات HIIT افزایش معنی‌دار در بیان پروتئین FAK-1 بود. متأسفانه با توجه به جستجوی محققین مطالعه‌ای که به بررسی اثر تمرین ورزشی بر بیان FAK-1 در بطن چپ قلب پرداخته باشد، مشاهده نشد. با این وجود Franchi و همکاران (۲۰۱۸) در پژوهشی بیان کردند که هشت هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار در بیان FAK-1 عضلانی می‌شود [۳۶]. Huang و همکاران (۲۰۲۱) نیز نشان دادند که بیان VEGF و رگ‌زایی تحت تأثیر مسیر سیگنالینگ FAK قرار گرفته و مهار FAK با کاهش بیان VEGF همراه است [۳۷]. هنگامی که تمرین با شدت بالا و یا در برابر یک مقاومت خارجی انجام می‌شود، مسیرهای مولکولی کشش مکانیکی را حس می‌کنند و آن را به سیگنال‌های مولکولی منتقل می‌کنند. یکی از پروتئین‌های حساس به سیگنال‌های مکانیکی اینتگرین $\alpha 7\beta 1$ است که غشای سلولی را می‌پوشاند و ماتریکس خارج سلولی (ECM) را به اسکلت سلولی متصل می‌کند. پس از برهم‌کنش اینتگرین $\alpha 7\beta 1$ با ECM، FAK فعال شده و باعث فعال‌شدن مسیر PI3K/AKT می‌شود [۳۸]. مسیر سیگنالینگ PIK3/Akt/eNOS به‌عنوان مسیر پایین دستی در رگ‌زایی می‌باشد [۳۹]. که تحت تأثیر فعالیت ورزشی قرار می‌گیرد. از آنجا که دیابت منجر به اختلال در عملکرد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال می‌شود و این اختلال منجر به کاهش ظرفیت ساخت عروق جدید خونی و رگ‌زایی در میوکارد رت‌های دیابتی می‌شود، می‌توان فعالیت ورزشی را به‌عنوان یک راه‌کار مناسب برای مهار فاکتورهای آنژیواستاتیکی در نظر گرفت. از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری شاخص‌های آنژیوژنیک به خاطر هزینه‌های مالی نام برد. اندازه‌گیری این شاخص‌ها می‌تواند درک بهتری از تعادل بین شاخص‌های آنژیوژنیک و آنژیواستاتیکی را به دنبال یک دوره تمرین HIIT فراهم سازد. همچنین استفاده از تکنیک‌های دیگر ارزیابی رگ‌زایی از قبیل تکنیک‌های عکس برداری نیز می‌تواند مؤثر باشد. در نهایت

P42/P44 MAP Kinase مسیر انتقال سیگنالی VEGF را مهار و فرایند تشکیل VEGF را مختل می‌کند [۳۰]. از دیگر نتایج پژوهش حاضر به دنبال القای دیابت، افزایش معنی‌دار در بیان پروتئین FAK-1 بود. در پژوهش Clark و همکاران (۱۹۹۵) نیز نشان داده شده که دیابت باعث کاهش بیان FAK-1 در بافت کلیه می‌شود [۳۱]. مطالعه‌ای نشان داده که قرار گرفتن کوتاه مدت سلول‌های β در معرض گلوکز، باعث کاهش فسفوریلاسیون FAK شده و نقش احتمالی این پروتئین‌ها را در عملکرد سلول‌های β نشان می‌دهد [۳۲]. به‌نظر تحریک سلول‌های β توسط گلوکز منجر به افزایش Ca^{2+} داخل سلولی شده که به‌عنوان محرک اصلی برای ترشح انسولین شناخته شده است. افزایش Ca^{2+} داخل سلولی یکی از عوامل اصلی کاهش فعالیت FAK شناخته شده است [۳۳]. به‌طور کلی پیشنهاد شده که تغییرات FAK با افزایش غلظت‌های Ca^{2+} داخل سلولی ایجاد می‌شود [۳۲]. همچنین بیان شده که بین مسیر FAK و مسیر سیگنال‌دهی انسولین تداخل وجود دارد [۳۴]. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان پروتئین آنژیواستاتین به دنبال تمرینات تناوبی کاهش معنی‌داری داشت. در این راستا نشان داده شده که تمرین ورزشی استقامتی می‌تواند بیان ژن آنژیواستاتین و eNOS بافت قلب را در رت‌های دیابتی کاهش دهد [۲۶]. همچنین Zarezadehmehrizi و همکاران (۲۰۲۱) بیان کردند که تمرینات ورزشی باعث کاهش سطح بیان mRNA آنژیواستاتین در هیپوکامپ رت‌های تزریق شده با A β می‌شود. در این تحقیق بیان شد که تمرین ورزشی احتمالاً از طریق افزایش سیگنال‌دهی VEGF و کاهش آنژیواستاتین می‌تواند بر افزایش رگ‌زایی تأثیر داشته باشد [۳۵]. با این وجود، در پژوهش دیگری که تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان آنژیواستاتین در هیپوکامپ رت‌های سالم بررسی شد، نشان داده شد که تمرین تأثیر معنی‌داری بر آنژیواستاتین ندارد [۲۱]. شاید تفاوت در نتایج مربوط به برنامه‌ی تمرینی و یا مدل حیوانات (سالم در مقابل دیابتی) باشد. که به نظر کاهش در بیان پروتئین آنژیواستاتین می‌تواند ناشی از کاهش سطوح گلوکز پلاسمایی به دنبال تمرین HIIT باشد که در پژوهش حاضر رخ داده است. مطالعات قبلی نشان داده که بین سطوح گلوکز و بیان آنژیواستاتین رابطه‌ی مثبتی برقرار است [۲۸].

سیاسگزاری

بدین وسیله از مساعدت و همکاری صمیمانه‌ی مسئولین موسسه‌ی آموزش عالی علامه قزوینی و کلیه‌ی عزیزانی که در انجام این پژوهش نویسندگان را یاری نموده‌اند، به‌ویژه از کلینیک یاخته پژوهان سارای برای آنالیز نمونه‌ها قدردانی به عمل می‌آید.

تعارض منافع

در این پژوهش هیچ‌گونه تضاد منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

منابع مالی

منابع مالی در این پژوهش توسط نویسندگان تهیه شد.

می‌توان به دوره‌ی کوتاه مدت تمرین ورزشی هشت هفته‌ای اشاره کرد که درک دقیقی از اثرات طولانی مدت تمرینات ورزشی را بر این شاخص‌ها نشان نمی‌دهد.

نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که القای دیابت با افزایش در بیان پروتئین آنژیواستاتین و میزان گلوکز و همچنین کاهش بیان پروتئین FAK-1 بطن چپ قلب همراه بود. با این وجود، HIIT توانست این روند را معکوس کند. به نظر می‌رسد HIIT با تغییر در شاخص‌های مؤثر بر رگ‌زایی و گلوکز خون می‌تواند عوارض عروقی ناشی از دیابت را در رت‌ها کاهش دهد.

مآخذ

- Mathers CD, Loncar DJ. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11):e442.
- Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *The Journal of physiology* 2020;598(14):2977-93.
- Lee MMY, McMurray JJ, Lorenzo-Almorós A, Kristensen SL, Sattar N, Jhund PS, et al. Diabetic cardiomyopathy. *Heart* 2019;105(4):337-45.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff Jr DC. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3):699-703.
- Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. 2014;32(3):439-55.
- Okonkwo UA, DiPietro LA. Diabetes and wound angiogenesis. *International journal of molecular sciences* 2017;18(7):1419.
- Kirsch M, Schackert G, Black PM. *Angiogenesis in Brain Tumors*. Springer New York, NY, 2004: 285-304.
- Otrock ZK, Mahfouz RA, Makarem JA, Shamseddine AI. Understanding the biology of angiogenesis: review of the most important molecular mechanisms. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2007; 39(2):212-20.
- Liang Y-Z, Zeng Z-L, Hua L-L, Li J-F, Wang Y-L, Bi X-Z. Expression and significance of angiostatin, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in brain tissue of diabetic rats with ischemia reperfusion. *Asian Pacific journal of tropical medicine* 2016;9(6):587-91.
- O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *cell* 1994;79(2):315-28.
- Liang Y-Z, Zeng Z-L, Hua L-L, Li J-F, Wang Y-L, Bi X-Z. Expression and significance of angiostatin, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in brain tissue of diabetic rats with ischemia reperfusion. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2016; 9(6):587-91.
- Chung AW, Hsiang YN, Matzke LA, McManus BM, van Breemen C, Okon EBJ. Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased angiostatin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and-9 in human type 2 diabetic arterial vasculature. *Circ Res* 2006; 99(2):140-8.
- Schlaepfer DD, Mitra SK. Development. Multiple connections link FAK to cell motility and invasion. *Curr Opin Genet Dev* 2004; 14(1):92-101.
- Sun S, Wu H-J, Guan J-L. Nuclear FAK and its kinase activity regulate VEGFR2 transcription in angiogenesis of adult mice. *Sci Rep* 2018; 8(1):1-11.
- Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes care* 2010; 33(12):e147-e67.
- Van Hinsbergh VW, Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix

- metalloproteinases in the lead. *Cardiovascular research* 2008; 78(2):203-12.
17. Dastah S, Tofighi A, Bonab SB. The effect of aerobic exercise on the expression of mir-126 and related target genes in the endothelial tissue of the cardiac muscle of diabetic rats. *Microvascular Research* 2021;138:104212.
 18. Broderick TL, Sennott JM, Gutkowska J, Jankowski M. Anti-inflammatory and angiogenic effects of exercise training in cardiac muscle of diabetic mice. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: *targets and therapy* 2019;12:565.
 19. Brixius K, Schoenberger S, Ladage D, Knigge H, Falkowski G, Hellmich M, et al. Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic endostatin signalling in overweight men aged 50–60 years. *British journal of sports medicine* 2008; 42(2):126-9.
 20. Ranjbar K, Rahmani-Nia F, Shahabpour EJJop, biochemistry. Aerobic training and l-arginine supplementation promotes rat heart and hindleg muscles arteriogenesis after myocardial infarction. *Comparative Study* 2016; 72(3):393-404.
 21. Zarezadehmehrizi A, Rajabi H, Gharakhanlou R, Naghdi N, Azimidokht SMA. Effect of 8 weeks of Aerobic Training on Genes Expression of Hypoxia Inducible Factor HIF-1 α , Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Angiostatin in Hippocampus of Male Rats with Wistar Model. *The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences* 2020; 27(11):2063-75.
 22. SherafatiMoghadam M, Salesi M, Daryanoosh F, HematiNafar M, Fallahi A. The Effect of 4 Weeks of High Intensity Interval Training on the Content of AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in Soleus Skeletal Muscle of Rats with Type 2 Diabetes: An Experimental Study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2018; 17(9):843-54.
 23. Sasidharan SR, Joseph JA, Anandakumar S, Venkatesan V, Madhavan A, Nair C, et al. An experimental approach for selecting appropriate rodent diets for research studies on metabolic disorders. *BioMed research international* 2013;2013.
 24. Asgari Hazaveh D, Riyahi Malayeri S, Babaei S. Effect of Eight Weeks High Intensity Interval Training and Medium Intensity Interval Training and Aloe vera Intake on Serum Vaspain and Insulin Resistance in Diabetic Male Rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences* 2018; 20(11):67-75.
 25. Thomas C, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2007; 293(4):E916-E22.
 26. Ghorbanalipour AA, Motamedi P, Rajabi H, Karami HJJJoAUoMS. The Effect of Endurance Training on Angiostatin and Enos Gene Expression of Cardiac Tissue in Type 2 Diabetic Male Wistar Rats. *J Arak Uni Med Sci* 2019; 21(7): 112-122.
 27. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circulation research* 2010; 107(6):810-7.
 28. Sodha NR, Clements RT, Boodhwani M, Xu S-H, Laham RJ, Bianchi C, et al. Endostatin and angiostatin are increased in diabetic patients with coronary artery disease and associated with impaired coronary collateral formation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2009; 296(2):H428-H34.
 29. Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation* 2002; 105(3):373-9.
 30. Liang Y-Z, Zeng Z-L, Hua L-L, Li J-F, Wang Y-L, Bi X-Z. Expression and significance of angiostatin, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in brain tissue of diabetic rats with ischemia reperfusion. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2019; 9(6):568-72.
 31. Clark S, Muggli E, La Greca N, Dunlop MJD. Increased phosphorylation of focal adhesion kinase in diabetic rat kidney glomeruli. *Diabetologia* 1995; 38(10):1131-7.
 32. Rondas D, Tomas A, Halban PAJD. Focal adhesion remodeling is crucial for glucose-stimulated insulin secretion and involves activation of focal adhesion kinase and paxillin. *Diabetes* 2011;60(4):1146-57.
 33. Giannone G, Rondé P, Gaire M, Beaudouin J, Haiech J, Ellenberg J, et al. Calcium rises locally trigger focal adhesion disassembly and enhance residency of focal adhesion kinase at focal adhesions. *J Biol Chem* 2004; 279(27):28715-23.
 34. Wilburn DT, Macheck SB, Cardaci TD, Willoughby DSJN. Carbohydrate-induced insulin signaling activates focal adhesion kinase: a nutrient and mechanotransduction crossroads. *Nutrients* 2020; 12(10):3145.
 35. Zarezadehmehrizi A, Hong J, Lee J, Rajabi H, Gharakhanlu R, Naghdi N, et al. Exercise training ameliorates cognitive dysfunction in amyloid beta-injected rat model: possible mechanisms of Angiostatin/VEGF signaling. *Metab Brain Dis* 2021; 36(8):2263-71.
 36. Franchi MV, Ruoss S, Valdivieso P, Mitchell KW, Smith K, Atherton PJ, et al. Regional regulation of focal adhesion kinase after concentric and eccentric loading is related to remodelling of human skeletal muscle. *Acta physiologica* 2018; 223(3):e13056.
 37. Huang C-C, Tseng T-T, Liu S-C, Lin Y-Y, Law Y-Y, Hu S-L, et al. S1P Increases VEGF Production in Osteoblasts and Facilitates Endothelial Progenitor

- Cell Angiogenesis by Inhibiting miR-16-5p Expression via the c-Src/FAK Signaling Pathway in Rheumatoid Arthritis. *Cells* 2021; 10(8):2168.
38. Klossner S, Durieux A-C, Freyssenet D, Flueck M. Mechano-transduction to muscle protein synthesis is modulated by FAK. *European journal of applied physiology* 2009; 106(3):389-98.
39. Silva Jr NDDA, Fernandes T, Soci U, Monteiro A, Phillips MI, EM DO. Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis. *Medicine and science in sports and exercise* 2012; 44(8):1453-62.

The Effect of Eight- Week High-Intensity Interval Training on the Expression of Cardiac Angiostatin and Focal adhesion Kinase Proteins at Left Ventricle in Diabetic Rats

Ghasem Torabi Palat Kaleh^{1,2}, Abbas Sadeghi^{3*}, Mohammad Javad.Maleki⁴, Ahmad Abdi²

1. Department of Sport Sciences ,Allameh Gazvini Institute, Qazvin, Iran

2. Department of Sport Sciences ,Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

3. Department of Sport Sciences, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

4. The Sports Medicine Center of Dr. Javad Maleki, Tehran Iran

ABSTRACT

Background: Diabetes can increase cardiovascular disease by altering the equilibrium between angiogenic stimulants and inhibitors of angiogenesis. In this study, we investigated the effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) on angiostatin and focal adhesion kinase (FAK-1) in left ventricle cardiomyocytes in diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 24 male Wistar rats were randomly divided into three equal groups (n=8): Control-Normal (C), Diabetes (D), and Diabetes-training (D+T). Diabetes was induced by the injection of streptozotocin in male rats. The Training group has performed a HIIT program on a motor-driven treadmill for eight weeks. At the end of eight weeks-- heart tissue samples were collected. Data were analyzed using ANOVA and Tukey post hoc at $P < 0.05$.

Results: The results showed that induction of diabetes increased the expression of angiostatin ($P=0.006$), and serum glucose ($P=0.001$) and decreased FAK-1 ($P=0.001$). HIIT significantly reduced the level of angiostatin ($P=0.006$) and glucose ($P=0.001$) in diabetic rats. There was also a significant increase in FAK-1 in the D+T group ($P=0.001$).

Conclusion: HIIT decreased the protein expression of angiostatin and glucose and increased FAK-1 in cardiomyocytes. HIIT seems to reduce the vascular complications of diabetes in rats by altering these parameters that affect angiogenesis and blood glucose.

Keywords: Exercise, Angiostatic, Angiogenic, Diabetes

* Imam khomeini international university, Qasem Soleimani Blvd, Qazvin, Iran. Postal Code: 34148-96818, Tel: +98 (28) 3390 154, Fax: +98 (28) 3378 6579, Email: sadeghi@soc.ikiu.ac.ir

