تأثیر تمرین هوازی بر میزان بیان mir126 عضله قلبی در رت‌های دیابتی و سالم

حمداله هادی: دانشکده علوم پایه انتظامی نصر، گروه تربیت بدنی، دانشگاه علوم انتظامی امین، تهران، ایران. (نویسنده مسئول). amir.hadi1@gmail.com
عباسعلی گائینی: دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
پژمان معتمدی: دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.
حمید رجبی: دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: تمرین هوازی به‌عنوان جزء سودمند برنامه تمرینی می‌تواند به منظور بهبود استقامت قلبی عروقی و ظرفیت عملکردی در افراد به کار برده شود. به نظر می‌رسد تمرینات هوازی می‌توانند از طریق افزایش آنژیوژنز، بیماران دیابتی را تحت تأثیر قرار دهند؛ بنابراین هدف از مطالعه حاضر تعیین تأثیر تمرین هوازی بر میزان بیان mir126 بافت قلبی در موش‌های صحرایی دیابتی و سالم بود.

روش کار: مطالعه حاضر از نوع آزمایشگاهی می‌باشد که به صورت تجربی با طرح پس آزمون با گروه کنترل انجام شد. ۳۵ رأس رت به دو دسته دیابتی و سالم تقسیم شدند. دیابت از طریق ترکیب تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین و مصرف غذای پرچرب ایجاد شد. هر دسته به دو گروه تمرین هوازی به مدت هشت هفته و بدون تمرین تقسیم شدند. ۴۸ ساعت پس از اتمام دوره تمرینی عضله قلبی آن‌ها تحت شرایط استریل جدا گردید. میزان بیان mir126 به وسیله روش Real-Time PCR اندازه گیری شد. تجزیه تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌سویه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد که دیابت موجب کاهش معنی‌دار میزان بیان mir126 در بافت قلبی شد. هم چنین، تمرین هوازی به مدت هشت هفته موجب افزایش معنی‌دار میزان بیان mir126 در دو گروه تمرین دیابتی و تمرینی سالم گردید.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین هوازی می‌تواند از طریق فعال سازی مسیر آنژیوژنیکی بافت قلب از اثرات مخرب بیماری دیابت جلوگیری کند. لذا فرایندهای تنظیمی به وسیله mir126 که به وسیله تمرین هوازی تحت تاثیر قرار می‌گیرند، می‌تواند استراتژی بسیار باارزشی در توسعه روش‌های درمانی جدید در بیماری دیابت باشد.

کلیدواژه‌ها: تمرین هوازی، آنژیوژنز، mir126، دیابت

مقدمه

دیابت قندی ازنظر بالینی یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برخی اختلال‌ها نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌شود (۱). به‌علاوه، دیابت با ناهنجاری‌هایی در آنژیوژنز نیز همراه است، به‌گونه‌ای که علت بسیاری از تظاهرات بالینی در افراد دیابتی مثل نقص در ترمیم زخم، افزایش خطر رد پیوند، ناهنجاری‌های جنینی در مادران دیابتی، تشکیل ناقص عروق جانبی کرونر و ... با اختلال در آنژیوژنز ارتباط دارد (۲، ۳). به‌هرحال دیابت ازنقطه‌نظر عروقی و آنژیوژنز یک بیماری متناقض می‌باشد، چرا که از یک طرف باعث افزایش آنژیوژنز در اندام‌هایی مانند کلیه و چشم می‌شود و از طرف دیگر موجب مهار آنژیوژنز و تشکیل عروق جانبی در قلب و عروق محیطی در انسان و مدل‌های حیوانی می‌شود (۴ و ۵). در تأیید این موضوع، اباسی (Abaci) و همکاران با مطالعه‌ای که در ۴۱۰ فرد مبتلا به بیماری عروق کرونر انجام دادند (۲۰۵ فرد دیابتی و ۲۰۵ فرد غیردیابتی) مشاهده کردند بیماران دیابتی میزان عروق جانبی کرونر کمتری دارند (۴). مطالعات ورنر (Werner) و همکاران نیز از کاهش رشد و توسعه‌ی عروق جانبی کرونر در بیماران دیابتی، حمایت کردند (۵). به‌علاوه، نشان داده شده است دیابت باعث کاهش قطر مویرگ‌ها، کاهش نسبت مویرگ‌ها به فیبرها، کاهش ظرفیت انتشار مویرگ‌ها و هم‌چنین اختلال در تنظیم همودینامیک عروق عضلات می‌شود (۶).

باوجود افزایش آگاهی از اثرات تخریبی دیابت در

مورد آنژیوژنز بافت قلبی، سازوکارهای مولکولی درگیر در این پدیده به‌طور دقیق شناخته نشده‌اند. مطالعات اخیر نقش مهم microRNA ها را در پاسخ دستگاه قلبی عروقی به آسیب، التهاب و استرس نشان داده‌اند (۷). microRNA ها RNAهای کوچک رمزگذاری نشده (۲۱-۲۲ نوکلئوتید) هستند که با mRNAهای هدف، پیوند شده و ترجمه‌ی آن‌ها را سرکوب می‌کنند. تاکنون بیش از ۷۰۰ microRNA در ژنوم انسان شناسایی شده است(۸). نشان داده شده است که بیش از ۱/۳ همه ژن‌های انسانی توسط microRNAها تنظیم شوند. یکی از این microRNAهای ویژه، mir126 است که بیشتر در بافت قلب بیان می‌شود. هم‌چنین، Mir126 به‌عنوان یک miRNA ویژه اندوتلیال شناخته می‌شود، زیرا مهم‌ترین و بهترین نقش را در کنترل آنژیوژنز و یکپارچگی عروقی بازی می‌کند (۸). Mir126 به‌صورت مستقیم دو تنظیم‌کننده منفی مسیر VEGF را سرکوب می‌کند. این دو مسیر عبارتند از: Sprouty-related protein 1 (Spred-1) که یک سرکوب‌کننده درون‌سلولی مسیر Ras/MAPK می‌باشد و زیرواحد تنظیمی ۲ فسفو اینوزیتول تری کیناز (phosphoinositol-3 kinase regulatory subunit 2) (PIK3R2) که به‌صورت منفی فعالیت مسیر PIK3/Akt/eNOS را تنظیم می‌کند.

هرچند، بررسی‌های مختلف نشان داده‌اند تمرین ورزشی، باعث افزایش آنژیوژنز در افراد سالم و بیماران دیابتی می‌شود. با این وجود تنها یک مطالعه تاکنون، اثرات تمرین هوازی را بر miRNA درگیر در آنژیوژنز بررسی کرده است. ناتان (Natan) و همکاران، نقش تمرین هوازی شنا را بر بیان mir126، مورد مطالعه قرار دادند. این مطالعه نشان داد تمرین هوازی، باعث افزایش بیان mir126 می‌شود و این امر می‌تواند با آنژیوژنز قلبی ناشی از فعالیت ورزشی بوسیله‌ی تنظیم مستقیم مسیر VEGF و تنظیم غیرمستقیم اهداف آن مانند MAPK, PI3K/Akt/eNOS مرتبط باشد (۸).

به نظر می‌رسد بیان mir126 در افراد دیابتی کاهش می‌یابد و فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق افزایش mir126، به بهبود عملکرد عروقی در قلب این بیماران کمک کند. با این وجود، هیچ مطالعه‌ای در داخل و خارج از کشور، اثرات هم زمان تمرین ورزشی و دیابت را بر mir126 و هیچ‌کدام از miRNAهای درگیر در آنژیوژنز قلبی بررسی نکرده است؛ بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی اثر تمرین هوازی بر میزان بیان mir126 در بافت قلبی موش‌های سالم و دیابتی انجام شد تا به برخی از ابهامات موجود پاسخ دهد.

روش کار

روش تحقیق حاضر از نوع تحقیقات بنیادی-توسعه‌ای می‌باشد که به‌صورت تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل انجام شد. تعداد ۴۰ رت نژاد ویستار در سن ۴ هفتگی با میانگین وزنی ۱۱/۹± ۹۸/۵ گرم، از انستیتو پاستور ایران تهیه و در شرایط دمایی ۲۲^{oC}-۲۰، رطوبت ۵۰ درصد و کم سر و صدا و چرخه روشنایی – تاریکی ۱۲ ساعته به‌صورت انفرادی در هر قفس نگه‌داری شدند. وزن بدن به‌طور روزانه ثبت و رت‌ها با غذای مخصوص رت و آب تغذیه شدند. بعد از گذشت دو هفته (سازگاری با محیط آزمایشگاه و رسیدن به وزن مطلوب) رت‌ها با میانگین وزنی ۱۰/۸۵± ۱۹۱/۹ به‌طور تصادفی به چهار گروه کنترل سالم (n=۱۰)، تمرینی سالم (n=۱۰)، کنترل دیابتی (n=۱۰) و تمرینی دیابتی (n=۱۰) تقسیم و گروه‌ها بر اساس وزن همسان‌سازی شدند. در نهایت به دلیل عدم دیابتی شدن (غلظت گلوکز پایین‌تر از ۳۰۰ mg/dl) و مرگ موش‌ها در طول دوره تمرین، در تجزیه و تحلیل داده‌ها، جهت سنجش بیان ژن از گروه کنترل سالم ۹ راس، تمرینی سالم ۱۰ راس، کنترل دیابتی ۸ راس و تمرینی دیابتی ۸ راس باقی ماند.

نحوه ایجاد دیابت نوع ۲: دیابت در این تحقیق از طریق ترکیب مصرف غذای پرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین ایجاد شد. غذای مورد استفاده شامل ۵۸ درصد چربی، ۲۵ درصد پروتئین و ۱۷ درصد کربوهیدرات بود. این ترکیب غذایی به‌وسیله محقق به‌صورت دست‌ساز تهیه گردید. رت‌های گروه دیابتی به مدت دو هفته

جدول ۱- شمای کلی طرح تحقیق

مراحل	نگه داری و رسیدن به وزن مطلوب	مصرف غذای پرچرب	تزریق STZ	انجام تست تایید دیابت	آشنا سازی	اعمال پروتکل تمرینی	تشریح و استخراج بافت
مدت	۲ هفته	۲ هفته		۴۸ ساعت بعد از تزریق STZ	۵ روز	۸ هفته	۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی
کنترل سالم	*	–	–	–	–	–	*
تمرین سالم	*	–	–	–	*	*	*
کنترل دیابتی	*	*	*	*	–	–	*
تمرین دیابتی	*	*	*	*	*	*	*

جدول ۲- پروتکل تمرین استقامتی با شدت متوسط بر روی نوار گردان

		سرعت	شیب	مدت تمرین
هفته اول	روز اول	۱۰ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۱۰ (min)
	روز دوم	۱۱(m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۱۵ (min)
	روز سوم	۱۲ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۲۰ (min)
	روز چهارم	۱۳(m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۲۵ (min)
	روز پنجم	۱۴ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۳۰ (min)
	روز ششم	۱۵ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۳۵ (min)
هفته دوم	روز اول	۱۶ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۴۰ (min)
	روز دوم	۱۷ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۴۰ (min)
	روز سوم	۱۸ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۴۵ (min)
	روز چهارم	۱۹ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۵۰ (min)
	روز پنجم	۲۰ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۵۵ (min)
	روز ششم	۲۱ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۶۰ (min)
هفته سوم		۲۲ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۶۰ (min)
هفته چهارم		۲۳ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۶۰ (min)
هفته پنجم		۲۴ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۶۰ (min)
هفته ششم		۲۵ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۶۰ (min)
هفته هفتم		۲۶ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۶۰ (min)
هفته هشتم		۲۶ (m/min)	۱۰٪ (۶ درجه)	۶۰ (min)

تحت مصرف غذای پرچرب قرار گرفتند، درحالی‌که گروه‌های سالم غذای طبیعی مصرف می‌کردند. بعد از آن تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین به میزان ۳۵mg/Kg حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد بعد از ۶ ساعت ناشتایی در دو گروه دیابتی انجام گرفت (۹). ۴۸ ساعت بعد از تزریق دارو، نمونه خونی از چشم حیوان جمع‌آوری و جداسازی سرم انجام و غلظت گلوکز با روش آنزیماتیک گلوکز اکسیداز با کیت شرکت پارس آزمون اندازه‌گیری گردید. غلظت گلوکز بالاتر از ۳۰۰ mg/dl به‌عنوان دیابت تعریف و رت‌های واجد شرایط وارد تحقیق شدند.

پروتکل تمرینی: تمرین استقامتی به مدت هشت هفته و شش جلسه در هفته بر روی نوار گردان موتوردار انجام شد (جدول ۲) (۱۰).

سنجش متغیرهای وابسته: پس از ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرین و پس از ناشتایی شبانه نمونه‌گیری انجام شد. موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۵ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلوزین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته شد و برای اطمینان از کمترین آزار، خون مستقیم از قلب گرفته شد. عضله قلبی آن‌ها تحت شرایط استریل جدا شد. بافت مورد نظر بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد. نمونه‌های خون که مستقیماً از قلب گرفته شده، در لوله‌های فالکون

جمع‌آوری و داخل یخچال نگه‌داری شد. پس از انعقاد نمونه‌های خون با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید و سرم آن جداسازی و جهت مراحل بعدی تحقیق به فریزر با دمای منفی ۷۰ درجه سانتی گراد انتقال یافت.

آماده‌سازی نمونه‌های بافتی: ابتدا نمونه‌ها از حالت فریز خارج شدند و مدتی در دمای اتاق قرار گرفتند. سپس نمونه‌ها وزن شده و مقدار ۵۰-۱۰۰ میلی گرم از هر نمونه در میکروتیوب ۱/۵ کدگذاری شده قرار داده شدند. نمونه‌ها روی یخ گذاشته شدند تا دیگر مراحل کار انجام گیرد.

میزان بیان mir126 به‌وسیله روش Real-Time PCR مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. برای کمی سازی مقادیر بیان ژن مورد نظر از فرمول $2^{-\Delta\Delta ct}$ (۲ به توان منفی ΔΔct) استفاده شد. در این فرمول اندازه‌های لازم از طریق مراحل زیر به دست آمد و در فرمول قرار داده شد و مقادیر flod change محاسبه گردید.

ΔCt =Ct (ژن هدف) -Ct (مرجع)

ΔΔCt = ΔCt (نمونه تجربی) - ΔCt (نمونه کنترل)

میزان تغییرات بیان نسبت به گروه کنترل= $2^{-\Delta\Delta ct}$

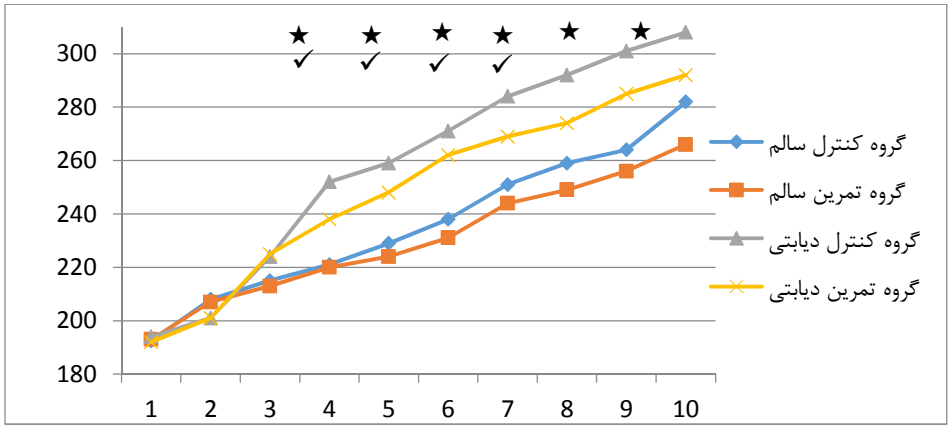
برای نرمالیتی داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و برای آزمون آنالیز داده‌های بین گروه‌ها نیز از تحلیل واریانس یک سویه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS19 در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها

تغییرات وزن: همان‌گونه که در شکل ۱ ملاحظه می‌شود، کاهش اندک در وزن بدن در هفته بعد از القای دیابت در گروه‌های دیابتی مشاهده و پس از آن روند افزایش وزن در تمامی گروه‌ها به‌صورت طبیعی ادامه یافت. بعد از گذشت چهار هفته از زمان شروع مصرف غذای پرچرب توسط گروه‌های دیابتی، اختلاف وزن بین گروه کنترل دیابتی و تمرین دیابتی با سایر گروه‌ها معنی‌دار شد و این اختلاف تا پایان تحقیق برای گروه کنترل و دو هفته قبل از اتمام تمرین برای گروه تمرین دیابتی ادامه داشت.

مقادیر گلوکز سرمی: مقادیر گلوکز سرمی موش‌های صحرایی پس از القای دیابت و پس از هشت هفته تمرین استقامتی در شکل ۲ ارائه شده است. القای دیابت موجب افزایش معنی‌دار گلوکز سرمی در گروه‌های دیابتی و تمرین دیابتی گردید. هم‌چنین هشت هفته تمرین استقامتی باعث کاهش معنی‌دار گلوکز سرمی در گروه تمرین دیابتی گردید.

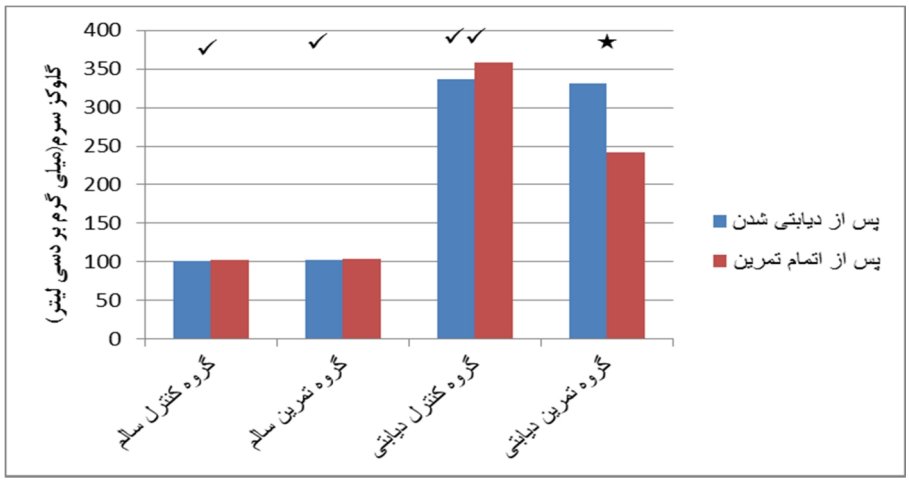
شکل ۳ میانگین مقادیر mir126 عضله قلبی در چهار گروه کنترل، تمرین، دیابت و دیابت تمرین را



شکل ۱- تغییرات وزن بدن در گروه های مختلف تحقیق

★ تفاوت معنی دار بین گروه کنترل دیابتی با گروه های سالم

✓ تفاوت معنی دار بین گروه دیابتی تمرین با گروه های سالم



شکل ۲- تغییرات گلوکز سرمی در چهار گروه مورد مطالعه پس از دیابتی شدن و پس از اتمام ۸ هفته تمرین استقامتی

★ تفاوت معنی دار پس از القای دیابت و پس از اتمام ۸ هفته تمرین استقامتی

✓ تفاوت معنی دار بین گروه های سالم و گروه های دیابتی قبل و پس از اتمام ۸ هفته تمرین هوازی

✓✓ تفاوت معنی دار بین گروه کنترل دیابتی و گروه تمرین دیابتی پس از ۸ هفته تمرین هوازی

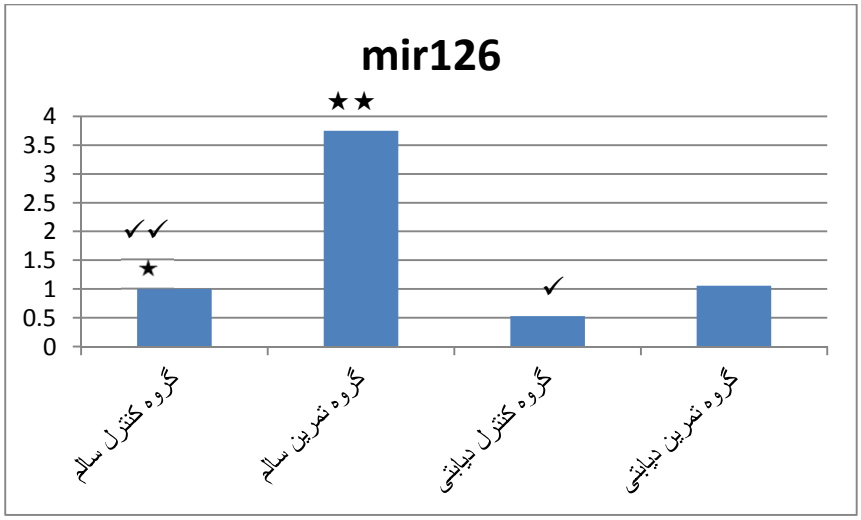
جدول ۳- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک سویه برای میزان mir126 عضله قلبی

متغیر		مجموع مجذورات	درجه آزادی	مجذور میانگین	F	Sig
Mir126	بین گروهی	۶۰/۸۹۹	۳	۲۰/۳۰۰	۴۱۵/۹۷۲	۰/۰۰۱
	درون گروهی	۱/۵۱۳	۳۱	۰/۰۴۹		
	کل	۶۲/۴۱۱	۳۴			

نشان می‌دهد. هم‌چنین جدول ۳ نتایج مربوط به آزمون تحلیل واریانس یک سویه، برای مقادیر mir126 عضله قلبی را در چهار گروه کنترل، تمرین، دیابت و دیابت تمرین نشان می‌دهد. نتایج تحلیل واریانس یک سویه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین چهار گروه مورد مطالعه وجود دارد (p<۰/۰۰۰۵ و F=۴۱۵,۹۷۲). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و تمرین، به نفع گروه تمرین (p<۰/۰۰۰۵)، کنترل و دیابت، به نفع گروه کنترل (p=۰/۰۰۱) و دیابت و تمرین، به نفع گروه تمرین (p<۰/۰۰۰۵) و هم‌چنین دیابت و دیابت تمرین به نفع گروه دیابت تمرین (p<۰/۰۰۰۵) وجود دارد، درحالی‌که تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و دیابت تمرین (p=۰/۹۳۰) مشاهده نشد.

بحث و نتیجه‌گیری

هدف مطالعه حاضر، تعیین تأثیر تمرین هوازی بر میزان بیان mir126 در بافت قلبی موش‌های سالم و دیابتی بود. اولین یافته این مطالعه بیان‌گر این بود که دیابت موجب کاهش معنی‌دار میزان بیان mir126 بافت قلبی موش‌های صحرایی شد. گزارش‌های قبلی بر نقش mir126 در سلول‌های اندوتلیال نرمال تمرکز کرده بودند (۱۱، ۱۲). مطالعات انجام شده بیان کرده بودند که حذف mir126، موجب کاهش انسجام عروقی شده و موجب اختلال‌هایی در تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و آنژیوژنز می‌شود. با این وجود بررسی‌های اخیر، تأثیر سودمند mir126 در موارد رگ زایی پاتولوژیک را نشان داده‌اند (۱۳). Mir126 به‌عنوان یک ژن سرکوب‌کننده تومور در سلول‌های سرطان ریوی با تأثیر مهاری بر بیان VEGF شناخته شده است (۱۴). اخیرا نشان داده شده است که mir126 در خون بیمارانی با بیماری سرخرگ کرونری (۱۵) و هم‌چنین در سلول‌های پیش ساز اندوتلیال در بیماران دیابتی (۱۶) تنظیم



شکل ۳- میانگین مقادیر بیان mir126 بافت قلبی گروه‌های مورد مطالعه پس از دوره تمرینی

تغییرات به صورت چند برابری(fold change) نسبت به گروه کنترل می‌باشد و واحد خاصی ندارد

★ نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه کنترل سالم و تمرین سالم

★★ نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه تمرین سالم و تمرین دیابتی

✓ نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه کنترل دیابتی و تمرین دیابتی

✓✓ نشان دهنده تفاوت معنی دار بین گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی

منفی می‌شود. یافته‌های مطالعه حاضر (دیابت موجب کاهش معنی‌دار میزان بیان mir126 بافت قلبی موش‌های صحرایی شد) هم‌راستا با مطالعه پان پان یه (Panpan ye) و همکاران (۱۷)، یانگ لی (Yang lin)، زامپتاکی (Zampetaki) و همکاران (۱۸ و ۱۹) می‌باشد. پان پن یه و همکاران (۱۷)، در مطالعه خود نشان دادند که mir126 در سلول‌های تحت شرایط هایپوکسی در مقایسه با شرایط نورموکسی، کاهش معنی‌داری یافت. هم‌چنین بیان mir126 در بافت رتینای موش‌های دیابتی کاهش یافته بود. بیان پروتئین‌های VEGF و MMP-9 نیز در سلول‌های RF/6A تحت شرایط هایپوکسی افزایش یافته بود. نتایج این مطالعه بیان‌گر این بود که mir126 تحت شرایط هایپوکسی در هر دو وضعیت آزمایشگاهی و طبیعی، تنظیم منفی می‌شود و ممکن است رگ‌زایی ناشی از هایپوکسی را به‌وسیله به تعویق انداختن پیشرفت چرخه سلولی و مهار بیان VEGF و MMP-9 متوقف سازد (۱۷). زامپتاکی و همکاران نیز کاهش بیان mir126 پلاسمایی را در بیمارانی با دیابت نوع دو گزارش کردند. آن‌ها تنظیم منفی ۱۲ miRNA پلاسما را در آزمودنی‌های دیابتی گزارش کردند (mir 24, 21, 28-3p, 191,197,223,320,126,150, 15a, 20b).

این محققان بیان کردند که در میان این miRNA ها، mir126 به‌عنوان یک پیش بین دیابت ملیتوس عمل می‌کند (۱۸). یانگ لی و همکاران در مطالعه خود که از ۱۸۲ آزمودنی با اختلال تحمل گلوکز (IGT)، ۷۵ آزمودنی با اختلال در گلوگز ناشتایی (IFG)، ۱۶۰ بیمار با دیابت نوع دوم تازه تشخیص داده شده و ۱۳۸ فرد سالم استفاده کردند، به این نتیجه رسیدند که mir126 سرمی در آزمودنی‌های IGT/IFG و بیماران دارای دیابت نوع دوم نسبت به آزمودنی‌های سالم به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود. پس از شش ماه درمان (کنترل رژیم غذایی و فعالیت ورزشی در آزمودنی‌های IGT/IFG، کنترل انسولین و رژیم غذایی و فعالیت ورزشی در بیماران دیابت نوع دوم)، mir126 سرمی به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد. این نتایج، استفاده از mir126 سرمی را به‌عنوان یک بیومارکر برای شناسایی زودهنگام بیماران دیابتی و هم‌چنین تشخیص پاسخ‌های درمانی، توصیه می‌کند (۱۹).

در تناقض با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر کارولینا (Karolina) و همکاران، افزایش mir144, 192 و 29a را در خون تام بیماران دیابتی گزارش کردند، درحالی‌که هیچ تغییری در مقدار mir126 یافت

نشد (۲۰). دلیل تناقض یافته‌های مطالعه کارولینا با یافته‌های حاضر، ممکن است به نمونه‌های متفاوت اندازه‌گیری (خون در برابر بافت قلبی) و هم‌چنین نحوه دیابتی کردن آزمودنی‌ها (تزریق STZ به تنهایی در برابر مصرف غذای پرچرب به همراه تزریق STZ در مطالعه حاضر) مرتبط باشد. یانگ لیو (Yang liu) و همکاران، نیز در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که mir126 ادراری، در بیمارانی با دیابت نوع دوم همراه با نفروپاتی دیابتی به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. همچنین بیان کردند که درمان دارویی و ورزش، mir126 ادراری را در بیماران دیابت نوع دوم همراه با نفروپاتی دیابتی کاهش داد. در کل این محققان عنوان کردند که mir126 در ادرار پایدار است و می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر نفروپاتی دیابتی و هم‌چنین نشانگر پاسخ درمانی مورد استفاده قرار گیرد (۲۱). یکی از دلایل احتمالی این تناقض، می‌تواند وجود نفروپاتی دیابتی علاوه بر دیابت نوع دوم در آزمودنی‌های یانگ و همکاران باشد. درحالی‌که در مطالعه ما، وجود نفروپاتی دیابتی مشخص نشده است. دومین دلیل تناقض یافته‌های یانگ و همکاران با مطالعه حاضر را می‌توان به نوع نمونه برداری مرتبط دانست. به‌طوری که در مطالعه یانگ، mir126 ادراری مورد بررسی قرار گرفته است، درحالی‌که در مطالعه حاضر، mir126 در بافت قلبی بررسی شده است. بر اساس نتایج مطالعه یانگ و همکاران، این احتمال وجود دارد که mir126 ادراری از سلول‌ها منشأ می‌گیرد (به‌وسیله اگزوزوم‌ها ترشح می‌شود). هنگام ترک سلول ها، miRNAها با مولکول‌های دیگر ارتباط پیدا کرده و بنابراین از تخریب آن‌ها جلوگیری می‌شود. احتمالاً، miRNAها از سلول‌های آسیب دیده اپی تلیال کلیه یا سلول‌های آسیب دیده اندوتلیال عروق گلومرولی به داخل ادرار، نشت پیدا کند؛ بنابراین این موضوع می‌تواند میزان mir126 ادراری پایین‌تر مطالعه یانگ لیو و همکاران را توصیف کند.

چانگ لی دو (Chengli du) و همکاران، مطالعه‌ای را با عنوان "mir126-3p متاستاز تومور و آنژیوژنز سرطان سلول کبدی را به‌وسیله هدف قرار دادن LRP6 و PI3KR2 مهار می‌کند" انجام دادند. در این مطالعه، محققان برای نخستین بار، تنظیم منفی بیان mir126-3p در سرطان سلول کبد نشان دادند و ارزیابی‌های عملکردی آن‌ها نشان داد که mir126-3p نقش حیاتی در فرایند آنتی متاستاز و آنتی آنژیوژنز در شرایط آزمایشگاهی بازی می‌کند. این محققان در نتایج خود عنوان کردند که mir126-3p، متاستاز و آنژیوژنز را به ترتیب به‌وسیله هدف قرار دادن LRP6 و PI3KR2 مهار می‌کند. آن‌ها نشان دادند که مقدار mir126-3p همبستگی معکوسی با LRP6 و PI3KR2 در بافت‌های سرطانی سلول کبدی دارد. با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان بیان کرد که مسیر mir126-PI3KR2-Akt ممکن است به‌عنوان یک هدف درمانی محتمل، حداقل بر اساس آنژیوژنز عمل کند. Mir126 به‌صورت مستقیم دو تنظیم‌کننده منفی مسیر VEGF را سرکوب می‌کند. این دو مسیر عبارتند از: Sprouty-related protein 1 (Spred-1) که یک سرکوب‌کننده درون‌سلولی مسیر Ras/MAPK می‌باشد و زیرواحد تنظیمی ۲ فسفو اینوزیتول تری کیناز (PIK3R2) که به‌صورت منفی فعالیت مسیر PIK3/Akt/eNOS را تنظیم می‌کند (۱۰). فیش و همکاران نیز در مطالعه خود دریافتند که فسفوریلاسیون ERK1/2 و AKT ناشی از VEGF در سلول‌هایی که mir126 در آن‌ها مختل شده است، تضعیف می‌شود (۲۲). مطالعه ناتان و همکاران نیز ارتباط بین mir126، VEGF و PI3KR2 را نشان دادند(۸).

نتایج مطالعه حاضر هم‌چنین نشان داد که میزان بیان mir126 بافت قلبی در گروه‌های سالم و دیابتی پس از ۸ هفته تمرین هوازی افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. اگرچه مشخص شده است تمرین ورزشی آنژیوژنز را از طریق سازوکارهای گوناگونی افزایش می‌دهد، با این وجود تنها یک مطالعه اثرات تمرین هوازی را بر miRNA درگیر در آنژیوژنز (mir126) بررسی کرده است. در این راستا، ناتان و همکاران، نقش تمرین هوازی شنا را بر بیان mir126 که با آنژیوژنز ارتباط دارد، مطالعه کرده اند. در این

مطالعه موش‌های ماده ویستار در سه گروه دسته بندی شدند: بی تحرک (s)، تمرین ۱(t1 تمرین با حجم متوسط) و تمرین ۲ (t2 تمرین با حجم بالا). T1 شامل تمرین شنا به مدت ۶۰ دقیقه در روز، ۵ جلسه در هفته به مدت ۱۰ دقیقه با ۵٪ اضافه بار بدن بود. T2 دارای پروتکل مشابه با T1 تا هفته هشتم بود ولی در هفته نهم، دو جلسه در روز و در هفته دهم ۳ جلسه در روز تمرین انجام شد. این مطالعه نشان داد که نسبت مویرگ تار قلبی در T1 (۵۸٪) و T2 (۱۰۱٪) نسبت به گروه بی تحرک افزایش یافت. بیان پروتئین VEGF ۴۲٪ در گروه T1 و ۱۰۸٪ در گروه T2 افزایش یافت. بیان mir126 قلبی، ۲۶٪ در گروه T1 و ۴۲٪ در گروه T2 در مقایسه با گروه بی تحرک افزایش نشان داد. مقدار پروتئین SPRED-1 که یکی از اهداف mir126 می‌باشد، ۴۱٪ در گروه T1 و ۳۹٪ در گروه T2 کاهش یافت. از سوی دیگر، بیان ژن PI3KR2، هدف دیگر mir126، ۳۹٪ در گروه T1 و ۷۸٪ در گروه T2 کاهش یافته بود و هم‌چنین افزایش در بیان پروتئین مولفه‌های مسیر پیام رسان PI3K/Akt/eNOS در گروه‌های تمرینی مشاهده شد. این مطالعه نشان داد تمرین هوازی، باعث افزایش بیان mir126 می‌شود و این امر می‌تواند با آنژیوژنز قلبی ناشی از فعالیت ورزشی از راه تنظیم غیرمستقیم مسیر VEGF و تنظیم مستقیم اهداف آن که با افزایش در مسیرهای آنژیوژنز مانند MAPK, PI3K/Akt/eNOS هم گرا می‌شود، مرتبط باشد (۸). فاکتور رشد اندوتلیال عروق و گیرنده‌های آن به‌عنوان مهمترین فاکتورها در طی فرآیند آنژیوژنز شناخته شده اند VEGFR1 و VEGFR2 به ترتیب به‌عنوان فاکتورهای ضد آنژیوژنیک و آنژیوژنیک می‌باشد.

تأثیر فعالیت بدنی بر روی فاکتور رشد اندوتلیال عروق خون نیز دارای نتایج متناقض است. برخی مطالعات نشان دادند که فعالیت تمرینی حاد (استفاده از چرخ کارسنج با بار ۴۰ واتی و افزایش ۲۰ واتی در هر دقیقه) میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروق سرم را افزایش می‌دهد (۲۳) درحالی‌که برخی دیگر عدم تغییر این فاکتور و حتی کاهش غلظت آن را گزارش کردند (۲۴).

کاهش VEGF سرم به دنبال فعالیت حاد به این معنی نیست که فعالیت بدنی، میزان تولید VEGF را کاهش می‌دهد، اما امکان دارد که کاهش موقتی این فاکتور در پاسخ به تمرین ناشی از اتصال VEGF به گیرنده‌های موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال باشد که این اتصال محرکی برای ایجاد فرآیند آنژیوژنز در عضله‌ی قلبی و اسکلتی است(۲۵). همچنین در پژوهشی دیگر نشان داده شد که افزایش میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروق سرم دو ساعت بعد از فعالیت می‌تواند ناشی از انتقال VEGF عضله‌ی اسکلتی به داخل جریان خون باشد (۲۶). کراوس و همکاران در تحقیقی نشان دادند که پس از دو و چهار ساعت فعالیت هوازی در افراد فعال و غیرفعال سطح VEGF افزایش یافته است (۲۷). در مطالعه دیگر لیود و همکارانش نیز به بررسی آنژیوژنز و فاکتورهای آن با استفاده از برنامه تمرینی نوارگردان (۴ بار در روز به مدت ۲۴ روز) بر روی عضلات اسکلتی رت‌ها پرداختند. در این مطالعه نتایج آن‌ها نشان داد پدیده رگ زایی در دوازدهمین روز تمرین در رت‌ها اتفاق افتاده است. همچنین آن‌ها افزایش بیان ژن فاکتور رشد اندوتلیال عروق را نیز در طی اولین ساعت برنامه تمرینی گزارش کردند. در این مطالعه پیشنهاد شده است که افزایش مقدار پروتئین فاکتور رشد اندوتلیال عروق منجر به ایجاد پدیده رگ زایی می‌شود. با این وجود با پیشرفت تمرین، بیان پروتئین فاکتور رشد اندوتلیال عروق کاهش یافته بود، اما پدیده‌ی رگ زایی هم چنان اتفاق افتاده بود (۲۸).

مطالعات قبلی بیان کردند که تمرینات حاد می‌تواند موجب تنظیم فاکتورهای آنژیوژنیک به خصوص فاکتور رشد اندوتلیال عروق در عضلات اسکلتی شده (۲۹، ۳۰) که افزایش در بیان و سطح پروتئین فاکتور رشد اندوتلیال عروق باعث ایجاد تراکم مویرگی در سطح عضلات اسکلتی می‌گردد. همچنین اثر تمرین (یک ساعت دویدن بر روی نوارگردان با سرعت ۲۱ متر بر دقیقه و بالا رفتن از تپه با شیب ۲/۵ درجه برای ۵ روز در هفته) بر فاکتور رشد اندوتلیال عروق در افراد دیابتی نیز نشانگر آن بود که اثرات مثبتی بر روی

این فاکتور در بیماران مبتلا به دیابت دارد. در مطالعات دیگر با برنامه تمرینی متفاوت شامل یک جلسه تمرین و همچنین تمرین استقامتی نیز نتایج حاکی از افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروق و گیرنده‌های آن‌ها بود که میزان تراکم مویرگی نیز در آن‌ها بهبود یافته بود. هم‌چنین از سازوکارهای تأثیر تمرین هوازی بر آنژیوژنز با توجه به مسیر mir126، می‌توان به کاهش میزان پروتئین PI3KR2 اشاره کرد که نتایج مطالعه ناتان و همکاران نیز این مورد را نشان داده‌اند (۸). به نظر می‌رسد افزایش بیان mir126 پس از ۸ هفته تمرین استقامتی با کاهش بیان PI3KR2 همراه است و این عامل نیز می‌تواند با میزان بیان فاکتورهای درگیر در مسیر PI3K/AKT/eNOS در ارتباط باشد. به‌گونه‌ای که در مطالعه ناتان و همکاران نیز نتایج بیانگر این بود که افزایش بیان mir126 در اثر تمرین هوازی با کاهش بیان PI3KR2 و هم‌چنین افزایش بیان پروتئین PI3K، فسفوریلاسیون AKT و eNOS در ارتباط است (۳۱). برخی مطالعات نشان داده‌اند که NO می‌تواند از طریق VEGF رگ زایی را تحریک کند (۳۲، ۳۳). بر عکس نتایج مطالعات دیگر نشان داده‌اند که VEGF با واسطه گیرنده VEGFR1 روی سلول‌های اندوتلیال سبب افزایش بیان NO شده و تولید mRNA آنزیم eNOS را زیاد کرده و بدین ترتیب سبب تقویت رگ‌زایی گردیده است (۳۴). این اثر مشاهده شده با به کار بردن مهار کننده‌های رقابتی eNOS بلوک گردید، لذا معتقدند که VEGF در سنتز و رهایش NO نقش مهمی دارد؛ بنابراین به نظر می‌رسد که رابطه‌ای دوطرفه بین eNOS و VEGF در فرایند رگ زایی وجود دارد (۳۳). هم‌چنین مطالعات مختلف نشان داده‌اند که چندین محرک مانند استرس برشی، فاکتورهای رشد و هورمون‌ها قادر به افزایش بیان eNOS و متعاقباً افزایش تولید NO می باشند (۳۱). این افزایش در گشاد شدن عروق، آنژیوژنز و مهار تهاجم پلاکت، رشد عضله صاف و نهایتا چسبندگی مونوسیت‌ها و لکوسیت‌ها به اندوتلیوم مهم می‌باشد؛ بنابراین eNOS و NO اساساً در حفظ عملکرد، ساختار و انسجام عروق مهم می‌باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دیابت نوع دوم موجب کاهش معنی‌دار میزان بیان mir126 می‌شود. هم‌چنین نتایج حاکی از آن بود که ۸ هفته تمرین هوازی، می‌تواند موجب افزایش معنی‌دار میزان بیان mir126 در حیوانات سالم و دیابتی شود؛ بنابراین به نظر می‌رسد تمرین هوازی می‌تواند از طریق مسیر mir126/VEGF/PI3KR2 باعث بهبود بیماران دیابتی گردد. با توجه به نتایج مطالعه حاضر که نشان دهنده توسعه آنژیوژنز توسط تمرین هوازی هم در قلب سالم و هم در شرایط دیابتی می‌باشد، می‌توان بیان کرد که تمرین هوازی ممکن است به‌عنوان یک درمان غیردارویی برای بهبود پرفیوژن قلب مورد استفاده قرار گیرد. یافته‌های به دست آمده دانش ما را در مورد سازوکارهای آنژیوژنز در دیابت و تمرین هوازی افزایش می‌دهد و این موضوع را بیان می‌کند که mir126 و مسیر مرتبط با آن (PI3K/Akt/eNOS) یک هدف درمانی احتمالی برای شرایط پاتولوژیکی درگیر در آنژیوزنز می‌باشد. با این وجود با توجه به مطالعات اندک در حوزه mir126، دیابت و تمرین ورزشی و با توجه به این که مطالعه حاضر تنها مطالعه در این حوزه بوده است، برای روشن شدن سازوکارهای دیگر درگیر، نیاز به مطالعات بیشتر احساس می‌شود.

تقدیر و تشکر

مقاله حاضر، مستخرج از رساله‌ی دکتری فیزیولوژی ورزشی می‌باشد. بدین وسیله از مسئولین محترم دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی و تمامی افرادی که زمینه انجام تحقیق حاضر را فراهم نمودند، نهایت تقدیر و تشکر را داریم.

منابع

1. Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Ramazani M. The Effect of Chronic Oral Feeding of Apium graveolens on Learning and Memory in Diabetic Rats. J of Med Plants; 2008. 3(27):98-105.

2. Martin A, Komada MR, Sane DC. Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus. Med res rev;

15. Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. Circ Res; 2010. 107:677-84.

16. Meng S, Cao J, Zhang B, Zhou Q, Shen C, Wang C. Downregulation of microRNA-126 in endothelial progenitor cells from diabetes patients, impairs their functional properties, via target gene Spred-1. J Mol Cell Cardiol; 2012. 53:64-72.

17. Ye P, Liu J, He F, Xu W, Yao K. Hypoxia-induced deregulation of miR-126 and its regulative effect on VEGF and MMP-9 expression. International journal of medical sciences; 2014. 11(1):17.

18. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. Circ Res; 2010. 107:810-7.

19. Yang L, Guangqiang G, Chun Y, Kun Z, Baozhong S, Hongyan L, et al. The Role of Circulating MicroRNA-126 (miR-126): A Novel Biomarker for Screening Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci; 2014. 15:10567-77.

20. Karolina DS, Armugam A, Tavintharan S, Wong MT ,Lim SC, Sum CF, et al. MicroRNA 144 impairs insulin signaling by inhibiting the expression of insulin receptor substrate 1 in type 2 diabetes mellitus. PLoS One; 2011. 6(8):e22839.

21. Liu Y, Gao G, Yang C, Zhou K, Shen B, Liang H, et al. Stability of miR-126 in Urine and Its Potential as a Biomarker for Renal Endothelial Injury with Diabetic Nephropathy. International journal of endocrinology; 2014. 2014.

22. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh RF, Wythe JD, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. Developmental cell; 2008. 15(2):272-84.

23. Van Craenenbroeck EM, Vrints CJ, Haine SE, Vermeulen K, Goovaerts I, Van Tendeloo VF, et al. A maximal exercise bout increases the number of circulating CD34+/KDR+ endothelial progenitor cells in healthy subjects. Relation with lipid profile. Journal of applied physiology; 2008. 104(4):1006-13.

24. Gu JW, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. BMC physiology; 2004. 4:2.

25. Kraus RM, Stallings III HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. Journal of Applied Physiology; 2004. 96(4):1445-50.

26. Höffner L, Nielsen JJ, Langberg H, Hellsten Y. Exercise but not prostanoids enhance levels of vascular endothelial growth factor and other proliferative agents in human skeletal muscle interstitium. The Journal of physiology; 2003. 2003. 23(2):117-45.

3. Galiano RD, Tepper OM, Pelo CR, Bhatt KA, Callaghan M, Bastidas N, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. The Ame j of path; 2004. 164(6):1935-47.

4. Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Ünal Ş, Arınç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. Circulation; 1999. 99(17):2239-42.

5. Werner GS, Ferrari M, Betge S, Gastmann O, Richartz BM, Figulla HR. Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. Circulation; 2001. 104(23):2784-90.

6. Hazarika S, Dokun AO, Li Y, Popel AS, Kontos CD, Annex BH. Impaired Angiogenesis After Hindlimb Ischemia in Type 2 Diabetes Mellitus Differential Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 and Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1. Circulation research; 2007. 101(9):948-56.

7. Latronico MV, Condorelli G. MicroRNAs and cardiac pathology. Nature Reviews Cardiology; 2009. 6(6):418-29.

8. Da Silva JrND, Fernandes T, Soci U, Monteiro A, Phillips MI, de Oliveira EM. Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis. Medicine and science in sports and exercise; 2012. 44(8):1453-62.

9. Nikooie R, Rajabi H, Reza G, Atabi F, Omidfar K. The effect of endurance training on mitochondrial and sarcollema lactat transporters in skeletal and cardiac muscles in diabetic rats. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders; 2012. 11(3):223-36.

10. Leosco D, Rengo G, Iaccarino G, Golino L, Marchese M, Fortunato F, et al. Exercise promotes angiogenesis and improves beta-adrenergic receptor signalling in the post-ischaemic failing rat heart. Cardiovasc Res; 2008 May 1. 78(2):385-94.

11. Wang S, Aurora A, Johnson B, Qi X, McAnally J, Hill J. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. Dev Cell; 2008. 15:261-71.

12. Kuhnert F, Mancuso M, Hampton J, Stankunas K, Asano T, Chen C. Attribution of vascular phenotypes of the murine Egfl7 locus to the microRNA miR-126. Development; 2008. 135:3989-93.

13. Bai Y, Bai X, Wang Z, Zhang X, Ruan C, Miao J. MicroRNA-126 inhibits ischemia-induced retinal neovascularization via regulating angiogenic growth factors. Exp Mol Pathol; 2014. 1:471-91.

14. Liu B, Peng X, Zheng X, Wang J, Qin Y. MiR-126 restoration down-regulate VEGF and inhibit the growth of lung cancer cell lines in vitro and in vivo. Lung Cancer; 2009. 66:169-75.

550(1):217-25.
27. Kraus WE, Torgan CE, Duscha BD, Norris J, Brown SA, Cobb FR, et al. Studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise (STRRIDE). Med and sci in sports and exer; 2001. 33(10):1774-84.
28. Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology; 2003. 284(5):H1668-H78.
29. Breen E, Johnson E, Wagner H, Tseng H, Sung L, Wagner P. Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. J of App Phy; 1996. 81(1):355-61.
30. Gavin TP, Spector DA, Wagner H, Breen EC, Wagner PD. Nitric oxide synthase inhibition attenuates the skeletal muscle VEGF mRNA response to exercise. J Appl Physiol; 2000 Apr. 88(4):1192-8.
31. Chengli D, Zhen L, Linping C, Chaofeng D, Owusu-ansah, Haiyang X, et al. MiR-126-3p suppresses tumor metastasis and angiogenesis of hepatocellular carcinoma by targeting LRP6 and PIK3R2. J Transl Med; 2014 Sep 22. 12:259.
32. Chin K, Kurashima Y, Ogura T, Tajiri H, Yoshida S. Induction of vascular endothelialgrowth factor by nitric oxide in human glioblastoma and hepatocellular carcinoma cells. Oncogene; 1997. 15(4):437-42.
33. Kimura H. Reciprocal regulation between nitric oxide and vascular endothelial growth factor in angiogenesis. Acta Biochim Pol; 2003. 50(1):49-59.
34. Vander ZR, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. Circulation; 1997. 95(4):1030.

The effect of aerobic training on cardiac expression of mir-126 in diabetic and healthy rats

Hamdollah Hadi, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Police University, Tehran, Iran. Email:amir.hadi1@gamil.com
AbbasAli Gaeini, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Tehran University, Tehran, Iran.
Pejhman Mo'tamedi, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran.
Hamid Rajabi, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran.

Abstract

Background: Aerobic training is well supported as a useful component of an exercise. One of the most common adaptations that occur in this type of training is creating new vessels and increased angiogenesis factors. Aerobic training can be effective on angiogenesis.The aim of this study was to investigate the effect of aerobic training on cardiac expression of mir-126 in normal and diabetic rats.

Methods: 35 Rats divided to two categories, diabetic and non-diabetics rats. Then each category of diabetic and non diabetic animals divided to two groups: under training and non-training. Cardiac muscle was removed and immediately placed into liquid nitrogen. Cardiac expression of mir-126 investigated in rat cardiac muscle using Real-time PCR. For data analysis, One-way ANOVA and post-hoc Tukey's test were used.

Results: The study results showed diabetes significantly decreases cardiac expression of mir126 and 8 weeks of aerobic training significantly increases cardiac expression of mir126 in healthy and diabetic rats.

Conclusion: It seems aerobic training can prevent negative effects of diabetes via angiogenic path. Thus, kindle regulatory processes by mir126 that via aerobic training are impressed, could be worthy strategy on development of new theraphy methods in diabetes treatment.

Keywords: Aerobic Training, Angiogenesis, mir126, Diabetes