

Adaptation in Response of Excitation and Inhibition Factors of Angiogenesis after 4 Weeks of Progressive Resistant Training in Sedentary Men

Karami S.* *MSc*, Ramezani A.R.¹ *PhD*

*Sport Physiology Department, Physical Education & Sport Sciences Faculty,
Training Shahid Rajaei University of Tehran, Tehran, Iran

¹Sport Physiology Department, Physical Education & Sport Sciences Faculty,
Training Shahid Rajaei University of Tehran, Tehran, Iran

Abstract

Aims: The sport activity is an important factor affecting the capillary density and angiogenesis. Nitric oxide (NO) and vascular endothelial growth factor (VEGF) are the most important stimulative regulators in the angiogenesis. In addition, endostatin is one of the inhibitors of angiogenesis. The aim of this study was to investigate the adaptation in the responses of the angiogenesis inhibition and stimulating factors after 4-week increasing resistive exercises in the sedentary men.

Materials & Methods: In the semi-experimental study, 20 healthy and inactive male students, aged between 20 and 25 years, who were residents of Tehran University Dormitory, were studied in the first semester of the academic year 2015-16. The subjects, selected via available sampling method, were divided into two groups including experimental and control groups (n=10 per group). 4-week resistive exercises were done three sessions per week. Blood-sampling was done before and 48 hours after the last exercise session. VEGF, NO, and endostatin were then measured. Data was analyzed by SPSS 18 software using independent and dependent T tests, as well as Pearson correlation coefficient test.

Findings: In experimental group, VEGF and NO significantly increased at the posttest stage than the pretest ($p=0.001$). Nevertheless, no significant difference was observed in control group ($p>0.05$). In both experimental and control groups, endostatin level did not significantly increase at the posttest stage than the pretest ($p>0.05$). In addition, VEGF and NO were the only variables that were significantly correlated ($p=0.016$; $r=0.82$).

Conclusion: 4-week increasing resistive exercises in the sedentary men significantly affect the angiogenesis stimulating factors, i. e. VEGF and NO, while such exercises do not significantly affect the angiogenesis inhibition factor, i. e. endostatin.

Keywords

Angiogenesis [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68043925>];
Nitric Oxide [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009569>];
Resistance Training [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68055070>];
Vascular Endothelial Growth Factor [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68042461>]

* Corresponding Author

Tel: +98 (26) 34329028

Fax: +98 (21) 22046067

Address: No. 14, Sport Physiology Department, Hamshahri Institute, Touraj Street, Valiasr Street, Tehran, Iran
karami.sp@gmail.com

Received: December 25, 2015

Accepted: May 11, 2016

ePublished: October 1, 2016

سازگاری در پاسخ عوامل تحریکی و مهاری رگ‌زایی پس از ۴ هفته تمرین مقاومتی فزاینده در مردان غیرفعال

سجاد کرمی * MSc

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تربیت
دبیر شهید رجایی، تهران، ایران

علیرضا رضانی PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تربیت
دبیر شهید رجایی، تهران، ایران

چکیده

اهداف: فعالیت ورزشی، از عوامل مهم و تاثیرگذار بر افزایش چگالی مویرگی و رگ‌زایی است که به آن آنژیوژنز گفته می‌شود. مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های تحریکی فرآیند آنژیوژنز، نیتریک‌اکساید (NO) و فاکتور اندوتلیال رشد عروقی (VEGF) هستند. اندوستاتین نیز از عوامل بازدارنده آنژیوژنز است. هدف این پژوهش، بررسی سازگاری در پاسخ عوامل تحریکی و مهاری رگ‌زایی پس از ۴ هفته تمرین مقاومتی فزاینده در مردان غیرفعال بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش نیمه‌تجربی، ۲۰ دانشجوی مرد ۲۰ تا ۲۵ ساله سالم و کم‌تحرک ساکن در کوی دانشگاه تهران در نیم‌سال اول سال ۹۵-۱۳۹۴ به‌عنوان نمونه در دسترس انتخاب و به‌صورت تصادفی به دو گروه ۱۰ نفره تجربی و شاهد تقسیم شدند. تمرین مقاومتی به‌صورت سه جلسه در هفته و به‌مدت ۴ هفته انجام گرفت. نمونه‌گیری خون قبل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین از آزمودنی‌ها به‌عمل آمد و مقادیر VEGF، NO و اندوستاتین سنجیده شد. داده‌ها به‌کمک نرم‌افزار SPSS 18 و توسط آزمون‌های T مستقل و وابسته و ضریب همبستگی پیرسون تحلیل شدند.

یافته‌ها: مقادیر VEGF و NO در گروه تجربی در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون افزایش معنی‌داری داشت ($p=0/001$)، در حالی که در گروه شاهد تغییرات معنی‌داری مشاهده نشد ($p>0/05$). مقادیر اندوستاتین در دو گروه تجربی و شاهد در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون افزایش معنی‌داری نداشت ($p>0/05$). همچنین فقط بین متغیرهای VEGF و NO همبستگی معنی‌دار مشاهده شد ($r=0/82$ ؛ $p=0/016$).

نتیجه‌گیری: ۴ هفته تمرین مقاومتی فزاینده در مردان غیرفعال بر عوامل تحریکی آنژیوژنز (VEGF و NO) تاثیر معنی‌داری دارد، ولی بر عامل مهاری آنژیوژنز (اندوستاتین) تاثیر معنی‌داری ندارد.

کلیدواژه‌ها: رگ‌زایی، نیتریک‌اکساید، تمرین مقاومتی، فاکتور اندوتلیال رشد عروقی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۲/۲۲

*نویسنده مسئول: karami.sp@gmail.com

مقدمه

سازگاری‌های بسیاری به‌دنبال تمرین‌های ورزشی منظم در بدن ایجاد می‌شود که به عملکرد بهتر اندام‌های بدن منجر می‌شود. از مهم‌ترین این سازگاری‌ها، افزایش جریان خون است که این افزایش باعث می‌شود تامین مواد سوخت‌وسازی اندام‌ها و دفع مواد زائد بهتر صورت گیرد [1-4]. یکی از سازگاری‌ها که در هنگام فعالیت ورزشی در ساختار عروقی عضله اسکلتی برای رفع شرایط استرسی رخ می‌دهد، فرآیند آنژیوژنز است. این فرآیند توسط دامنه وسیعی از عوامل بازدارنده و تحریک‌کننده که به درون پلازما آزاد می‌شوند و بر تشکیل رگ تاثیر می‌گذارند، تنظیم می‌شود [5]. افزایش چگالی مویرگی عضلات اسکلتی و قلبی همراه با رشد مویرگ‌های جدید، با عنوان آنژیوژنز یاد می‌شود. فرآیند آنژیوژنز با تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال شروع می‌شود که به دو شکل جوانه‌زدن و دو نیم‌شدن مویرگ‌های موجود است [6]. افزایش چگالی مویرگی از طریق افزایش سطح انتشار، افزایش زمان تبادل بین خون و بافت، کاهش مسافت انتشار اکسیژن، افزایش اختلاف اکسیژن خون سرخرگی-سیاهرگی، افزایش VO_{2max} (حداکثر اکسیژن مصرفی) و به‌تعمیق افتادن خستگی، تداوم اجرای ورزشی با شدت بالاتر را میسر می‌سازد [7,8].

از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های تحریکی فرآیند آنژیوژنز، نیتریک‌اکساید (NO) و فاکتور اندوتلیال رشد عروقی (VEGF) هستند. NO سبب گشادشدن رگ‌ها، ممانعت از انباشت پلاکت‌ها و لکوسیت‌ها در دیواره آندوتلیالی می‌شود [9]. VEGF تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال را تحریک می‌کند، نفوذپذیری عروقی را افزایش می‌دهد، از آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) سلول‌های اندوتلیال جلوگیری می‌کند و اتساع رگ‌های خونی را تنظیم می‌نماید [9]. عملکرد متقابل بین NO و VEGF وجود دارد؛ فعالیت گیرنده فاکتور اندوتلیال رشد عروقی ($VEGFR_2$) تولید NO را تحریک می‌کند، در حالی که NO ممکن است بیان ژن VEGF را تحریک کند [7].

دیگر عامل تنظیم‌کننده فرآیند آنژیوژنز که یک فاکتور مهاری است، اندوستاتین است [6]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند با وجود افزایش عوامل آنژیوژنزی، آنژیوژنز صورت نمی‌گیرد [9]. بنابراین باید عواملی وجود داشته باشند که مانع از فرآیند آنژیوژنز شوند. این عوامل را عوامل آنژیوستاتیک می‌گویند که مهم‌ترین آنها آنژیوستاتین و اندوستاتین هستند. آنژیوستاتین از پلاسمینوژن و از راه تخریب MMP (ماتریکس متالوپروتئیناز) پلاسمین مشتق می‌شود. آنژیوستاتین قطعه‌ای از یک پروتئین بزرگ‌تر به‌نام پلاسمینوژن است. مهار نیتریک‌اکسایدستاز (NOS)، بیان آنژیوستاتین را افزایش می‌دهد که به کاهش تولید NO و در نتیجه آنژیوژنز ناکامل منجر می‌شود [6]. اندوستاتین، یکی دیگر از عوامل بازدارنده آنژیوژنز است. اندوستاتین قطعه‌ای ۲۰ کیلودالتونی است که از پایانه C کلاژن

در سال‌های اخیر در کنار استفاده از فعالیت ورزشی استقامتی، توجه به ACSM (کالج آمریکایی طب ورزشی) در استفاده از فعالیت ورزشی مقاومتی در پدیده آنژیوزنز، یک رویکرد پژوهشی جدید به حوزه فعالیت ورزشی و سلامت معرفی کرده است. در پژوهشی که اخیراً انجام گرفته است اجرای ۴ هفته تمرین مقاومتی در رت‌های سالم را مطالعه کرده‌اند. در این پژوهش نیز تمرین مقاومتی باعث تغییرى در عوامل NO و VEGF نشده است [12]. از سوی دیگر، بررسی تاثیر ۶ هفته تمرین مقاومتی بر مقدار VEGF و اندوستاتین بافت توموری موش‌های مبتلا به سرطان سینه نشان داد که این دو پروتئین در بافت توموری تغییری نداشته و لذا تمرین مقاومتی بر روند آنژیوزنز بافت تومور و رشد آن بی‌تاثیر است [14]. برخی از پژوهشگران گزارش کردند پس از فعالیت دوچرخه‌سواری با شدت زیاد، مقدار اندوستاتین خون افزایش می‌یابد [15]. از طرفی، مطالعات دیگر که به بررسی تاثیر یک وهله فعالیت ورزشی روی مقادیر پروتئین اندوستاتین عضله پرداختند، نشان دادند که فعالیت ورزشی هیچ تاثیری روی اندوستاتین عضله اسکلتی نگذاشته است [16]. در پژوهشی دیگر تحت عنوان مطالعه سازگاری VEGF و اندوستاتین با ۸ هفته تمرین ورزشی مقاومتی در موش‌های دیابتی، پژوهشگران به این نتیجه دست یافتند که تمرینات مقاومتی احتمالاً با کاهش اندوستاتین به‌عنوان یک فاکتور مهارى در روند رگ‌زایی، موجب افزایش آنژیوزنز در رت‌های دیابتی می‌شود و برای افراد مبتلا به دیابت سودمند است [17]. پژوهش‌های اندکی تاثیر تمرینات ورزشی مقاومتی را روی مقادیر NO، VEGF و اندوستاتین بررسی کرده‌اند. همچنین راهبردهای استفاده از فعالیت‌های ورزشی مقاومتی در افراد غیرفعال چنانکه دیده شد از یک جلسه تا چند جلسه فرق می‌کند. به همین دلیل، هنوز پاسخ عوامل تحریکی و مهارى آنژیوزنز به فعالیت‌های ورزشی مقاومتی مورد بحث و جدل است و پژوهشگران تداوم انجام پژوهش با پروتکل‌های مختلف را اجتناب‌ناپذیر می‌دانند.

از این رو هدف این پژوهش، بررسی سازگاری در پاسخ عوامل تحریکی و مهارى رگ‌زایی از جمله NO، VEGF و اندوستاتین پس از ۴ هفته تمرین مقاومتی فزاینده در مردان غیرفعال بود.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش نیمه‌تجربی که به‌شکل میدانی با دو گروه تجربی و شاهد به‌اجرا در آمد، ۲۰ نفر از دانشجویان مرد ۲۰ تا ۲۵ ساله سالم و کم‌تحرك ساکن در کوی دانشگاه تهران که در نیم‌سال اول سال ۹۵-۱۳۹۴ مشغول به تحصیل بودند، به‌عنوان نمونه در دسترس انتخاب و وارد مطالعه شدند. عدم ابتلا به بیماری مزمن و آسیب‌دیدگی، عدم استفاده از مکمل غذایی، مواد یا داروی خاص و همچنین شرکت‌نداشتن به‌مدت دو سال قبل از شروع پژوهش در

XVIII آزاد می‌شود و از طریق تاثیر بر تکثیر سلول‌های اندوتلیال، مهاجرت ناشی از VEGF و تشکیل مجرای اندوتلیالی، از آنژیوزنز جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، اندوستاتین در مسیر آبخاری گیرنده VEGF و bFGF (فاکتور رشد فیبروبلاستی) مداخله می‌کند و از این طریق آنژیوزنز را مهار می‌کند [6].

چنین به‌نظر می‌رسد که سه عامل نقش کلیدی در فرآیند آنژیوزنز دارند. VEGF و NO از مهم‌ترین و موثرترین عوامل تحریکی آنژیوزنز و اندوستاتین یکی از آنژیوستاتیک‌های قوی برای فرآیند آنژیوزنز هستند. بنابراین در ادامه، به بررسی پیشینه‌های پژوهشی انجام‌گرفته در ارتباط با فاکتورهای مطرح‌شده با تمرینات ورزشی که اساس پژوهش حاضر است، خواهیم پرداخت. در زمان فعالیت ورزشی، جریان خون عضلات اسکلتی ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می‌یابد. انتقال این مقدار خون به عضلات اسکلتی، مستلزم فرآیند آنژیوزنز است [7]. محرک‌های مختلفی در حین فعالیت‌های ورزشی، آنژیوزنز را تحریک می‌کنند که از مهم‌ترین آنها می‌توان به هاپیوکسی، نیروهای همودینامیک، کشش و انقباض عضلات اشاره کرد [8]. در واقع فعالیت ورزشی شدید باعث کاهش فشار اکسیژن داخل‌سلولی و در نهایت تحریک فرآیند آنژیوزنز می‌شود. بنابراین چنین به‌نظر می‌رسد عاملی که باعث تحریک این پدیده به‌وسیله تمرینات ورزشی می‌شود، کاهش فشار سهمی اکسیژن است [9، 8]. تمرینات مقاومتی به‌دلیل ایجاد کشش عضلانی، هاپیوکسی موضعی و همچنین افزایش هورمون‌های استرسی احتمالاً می‌تواند بر آنژیوزنز تاثیر بگذارد.

در همین راستا در پژوهشی، تعادل سرخرگی- وریدی VEGF در ۷ مرد فعال در پاسخ به یک جلسه فعالیت مقاومتی طولانی‌مدت (اکستنشن زانو) مورد بررسی قرار گرفت. خونگیری قبل، در زمان و بعد از فعالیت، از هر دو پا به‌عمل آمد. نتایج نشان داد که پروتئین VEGF سرخرگی- وریدی کاهش یافت [10]. همچنین در پژوهشی دیگر به بررسی تاثیر ۹۰ دقیقه تمرین اکستنشن زانو، روی پروتئین VEGF بین‌بافتی، ژن VEGF و ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ (MMP-2) جوانان سالم پرداختند. نتایج تحقیق نشان داد پروتئین VEGF بین‌بافتی افزایش یافت، اما میزان ژن MMP-2 و VEGF بدون تغییر باقی ماند [11]. مطالعه‌ای دیگر به بررسی تاثیر تمرینات مقاومتی بر سطوح پلاسمایی عوامل آنژیوزنز و گیرنده‌های آن در رت‌های نر سالم پرداخت و به این نتیجه رسید که تمرینات مقاومتی در حیوانات تاثیر زیادی بر این عوامل ندارد [12]. از سوی دیگر پژوهشی مشابه به بررسی اثرات حاد تمرینات مقاومتی پرداخت که نتایج آن نشان داد تمرین مقاومتی موجب بیان فاکتورهای رشدی می‌شود [13]. در افراد غیرفعال که به فعالیت ورزشی می‌پردازند دیده شده است که عوامل بازدارنده آنژیوزنز، کنترل و عوامل پیش‌برنده آنژیوزنز تقویت می‌شود.

هیچ فعالیت ورزشی منظمی، از معیارهای ورود به مطالعه بود. این افراد به صورت تصادفی به دو گروه ۱۰ نفره تجربی و شاهد تقسیم شدند.

براساس اطلاعات به دست آمده از پرسش نامه سابقه پزشکی و پرسش نامه آمادگی فعالیت بدنی (r-Par-Q)، آزمودنی ها سابقه بیماری خاص نداشته و در ۳ ماه گذشته هیچ گونه مکمل کربوهیدراتی، اسید آمینه ای، کافئینی، آنتی اکسیدانی، الکل و تنباکو مصرف نکرده بودند.

در ابتدا شرایط شرکت در مطالعه، مشکلات احتمالی و تعداد دفعات خونگیری به طور کامل و واضح برای آزمودنی ها توضیح داده شد و از آنها برای شرکت در پژوهش رضایت نامه آگاهانه گرفته شد. پس از کسب رضایت نامه، متغیرهای آنتروپومتریک مورد سنجش قرار گرفت. قد و وزن آزمودنی ها با استفاده از ترازوی پزشکی مجهز به قدسنج مدل ۲۲۰ (Seca؛ آلمان) اندازه گیری شد. شاخص توده بدن نیز از طریق فرمول محاسبه شد و درصد چربی آزمودنی ها با استفاده از فرمول هفت نقطه ای (مجموع چین پوستی هفت نقطه: سه سر بازو، تحت کتفی، دوسر بازو، فوق خاصره، فوق خاری، شکم، ران) با استفاده از کالیپر (بیس لاین؛ ایالات متحده) اندازه گیری و محاسبه شد. نمونه گیری خونی (به منظور سنجش میزان سطوح فاکتورهای NO، VEGF و اندوستاتین) و اندازه گیری حداکثر قدرت عضلات (یک تکرار بیشینه) از گروه تجربی به منظور تعدیل شدت برنامه تمرینی مقاومتی به عمل آمد.

پروتکل تمرین مقاومتی شامل حرکات پرس پا، پشت پا، جلو پا، پرس سینه، جلو بازو و کشش دوطرفه به پایین بود. همه حرکات به جز حرکت پرس سینه و جلو بازو، با دستگاه های مخصوص آنها و تحت کنترل مربی و پژوهشگر انجام گرفت. حرکت پرس سینه به صورت خوابیده روی میز و به وسیله هالتر و وزنه، و حرکت جلو بازو به وسیله هالتر و به صورت ایستاده کنار دیوار انجام شد. در این حرکت به دلیل اینکه آزمودنی ها مبتدی بودند، از آنها خواسته شد که برای انجام این حرکت ابتدا به دیوار تکیه بدهند و با خم کردن پاها از قسمت لگن پاهای خود را کمی جلوتر از امتداد تنه قرار دهند. با این روش، کمر حمایت و احتمال آسیب آن کمتر می شد. پروتکل تمرین مقاومتی به صورت ۳ دوره ۱۰ تکراری با ۶۰-۷۰٪ یک تکرار بیشینه و با استراحت های ۲ دقیقه ای بین دوره ها و ۳ جلسه در هفته به مدت ۴ هفته انجام گرفت. برای رعایت اصل اضافه بار و پیشرفت تدریجی در هفته دوم، مجدداً تکرار بیشینه این حرکات اندازه گیری شده و آزمودنی ها در هفته های بعدی با ۷۰-۶۰٪ یک تکرار بیشینه جدید، به تمرین پرداختند [18].

قبل از اجرای هر نمونه گیری خونی، آزمودنی ها به مدت ۲ ساعت باید از خوردن هر گونه وعده غذایی امتناع کرده و به مدت ۱۲ ساعت نیز از خوردن کافئین پرهیز می کردند [18]. از آزمودنی های گروه تجربی و شاهد در دو مرحله شروع پروتکل و پایان پروتکل

تمرینی ارزیابی های آنتروپومتریک و نمونه گیری خونی به عمل آمد. برای سنجش نمونه های خونی، از سیاهرگ بازویی دست غیر برتر آزمودنی ها، در دو مرحله پیش و پس از اجرای پروتکل ۴ هفته ای نمونه های خون گرفته شد. برای حذف آثار موقت تمرین، نمونه گیری خونی ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین صورت گرفت [19].

برای سنجش اندوستاتین از کیت الایزای انسانی اندوستاتین با کد RAB0095 (سیگما؛ ایالات متحده)، برای سنجش VEGF از کیت الایزای انسانی VEGF با کد RAB0508 (سیگما؛ ایالات متحده) و برای سنجش NO از کیت کالبریمتری نیتریک اکسید (Abcam؛ ایالات متحده) در نمونه سرم و از روش الایزای ساندویچی، دقیقاً مطابق روش انجام آزمایش که در بروشور کیت توصیه شده بود، استفاده شد.

پس از جمع آوری داده های به دست آمده، ابتدا آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها و آزمون لوین به منظور بررسی همگنی واریانس ها مورد استفاده قرار گرفت. برای توصیف آماری متغیرهای وابسته از میانگین و انحراف معیار و برای آزمون فرضیه های تحقیق از آزمون های T مستقل و وابسته و همچنین از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی رابطه بین متغیرها استفاده شد. کلیه تجزیه و تحلیل داده ها در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ و با استفاده از نرم افزار SPSS 18 انجام شد.

یافته ها

میانگین سنی آزمودنی ها در گروه تجربی ۲۳/۲۰±۲/۰۰ سال و در گروه شاهد ۲۴/۴۰±۱/۰۰ سال بود. همچنین میانگین قد آنها در گروه تجربی ۱۷۹/۷۰±۴/۱۰ سانتی متر و در گروه شاهد ۱۷۵/۳۰±۳/۲۰ سانتی متر بود.

۴ هفته تمرین مقاومتی فزاینده در مردان غیرفعال منجر به تغییرات درون گروهی معنی داری در شاخص وزن، درصد چربی و شاخص توده بدن در گروه تجربی شد. همچنین مقادیر VEGF و NO در گروه تجربی در مرحله پس آزمون نسبت به مرحله پیش آزمون افزایش معنی داری را نشان داد، در حالی که در گروه شاهد تغییرات معنی داری مشاهده نشد. تفاوت بین دو گروه در مرحله پس آزمون نیز معنی دار بود. ولی مقادیر اندوستاتین در دو گروه تجربی و شاهد در مرحله پس آزمون نسبت به پیش آزمون افزایش معنی داری نداشت و تفاوت بین گروهی مقادیر اندوستاتین نیز تغییر معنی داری را نشان نداد (جدول ۱).

تنها متغیرهای VEGF و NO دارای همبستگی معنی دار بودند (r=۰/۸۲؛ p=۰/۰۱۶) و بین سایر عوامل، همبستگی معنی داری مشاهده نشد (p>۰/۰۵).

سازگاری در پاسخ عوامل تحریکی و مهارى رگ‌زایی پس از ۴ هفته تمرین مقاومتی فزاینده در مردان غیرفعال ۲۷۱
جدول ۱) بررسی متغیرهای مورد مطالعه در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون در
 دو گروه شاهد (۱۰ نفر) و تجربی (۱۰ نفر)

متغیرها	مرحله پیش‌آزمون	مرحله پس‌آزمون	معنی‌داری درون گروهی	معنی‌داری بین گروهی
وزن (کیلوگرم)				
تجربی	۶۹/۱۱±۱/۴۶	۷۰/۷۲±۱/۶۳	۰/۰۰۱	۰/۰۵۶
شاهد	۶۶/۳۶±۱/۸۵	۶۷/۴۱±۲/۳۳	۰/۱۲۹	
چربی (درصد)				
تجربی	۱۷/۶۰±۱/۳۱	۱۵/۱۱±۱/۱۲	۰/۰۲۲	۰/۰۰۱
شاهد	۲۲/۴۸±۲/۲۲	۲۳/۱۳±۲/۶۲	۰/۵۸۶	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)				
تجربی	۱۸/۹۷±۲/۵۲	۱۹/۳۱±۲/۷۵	۰/۰۰۱	۰/۱۷۸
شاهد	۲۱/۷۲±۳/۲۲	۲۲/۱۹±۲/۱۱	۰/۴۴۳	
VEGF (نانوگرم بر میلی‌لیتر)				
تجربی	۱۲۸/۱۰±۱۸/۲۹	۱۷۲/۳۰±۲۷/۳۴	۰/۰۰۱	۰/۰۱۲
شاهد	۱۲۷/۱۰±۲۱/۴۵	۱۳۴/۲۶±۲۹/۲۲	۰/۲۸	
اندوستاتین (نانوگرم بر میلی‌لیتر)				
تجربی	۷/۶۲±۱/۳۷	۷/۶۴±۲/۲۳	۰/۰۵۷	۰/۱۷۱
شاهد	۶/۹۸±۱/۸۱	۶/۳۳±۲/۸۲	۰/۸۱	
نیتریک‌اکسید (میکرومول بر لیتر)				
تجربی	۲۲/۱۹±۴/۳۳	۲۶/۷۲±۲/۱۷	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
شاهد	۲۱/۱۱±۳/۱۳	۲۱/۵۱±۲/۱۲	۰/۴۱	

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۴ هفته تمرین مقاومتی منجر به افزایش معنی‌دار سطوح VEGF، NO و همچنین توده بدون چربی شد. افزایش توده بدون چربی در پژوهش حاضر با نتایج پژوهش *قرخانلو و همکاران* و دیگر پژوهشگران که افزایش حدود یک‌کیلوگرم در ماه را گزارش کرده‌اند، همخوان است [20، 21]. همچنین فقط همبستگی بین متغیرهای VEGF و NO معنی‌دار بود که نشان می‌دهد تغییرات بین NO و VEGF ارتباط بالایی با یکدیگر در آنژیوژنز دارند و احتمالاً افزایش VEGF یکی از عوامل تاثیرگذار بر افزایش NO یا بالعکس است. ولی بین سایر عوامل، همبستگی معنی‌داری مشاهده نشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد اجرای ۴ هفته فعالیت ورزشی مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار مقادیر VEGF در مردان غیرفعال می‌شود. مقادیر VEGF گروه تجربی در مرحله پس‌آزمون نسبت به مرحله پیش‌آزمون افزایش معنی‌داری داشت، در حالی که گروه شاهد تغییرات معنی‌داری نشان نداد. نتایج آماری بین‌گروهی نیز افزایش معنی‌داری نشان داد. نتایج این پژوهش با *شکرچی‌زاده* و همکاران [12] مخالف و با پژوهش‌های *گاوبین و همکاران* [13] و *ترنبری و همکاران* [22] موافق بود. *شکرچی‌زاده* و همکاران با اجرای ۴ هفته تمرین مقاومتی در رت‌های سالم تغییر معنی‌داری را در مقادیر پلاسمایی VEGF در رت‌ها مشاهده نکردند و دلیل آن را زمان و شدت تمرین و زمان خونگیری اعلام و گزارش کردند [12].

به‌نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی اثری بر مهم‌ترین عوامل آنژیوژنز از جمله VEGF ندارد. در پژوهش‌های همسو با پژوهش حاضر، *گاوبین و همکاران* با اجرای یک وهله پروتکل مقاومتی بازکردن زانو روی آزمودنی‌های مرد و زن سالم و غیرفعال و نمونه‌برداری عضلانی گزارش کردند که mRNA و پروتئین VEGF عضله اسکلتی و پلازما افزایش معنی‌داری یافته است و تمرینات ورزشی مقاومتی رگ‌زایی عضلانی را افزایش می‌دهد [13]. در همین راستا، *ترنبری و همکاران* با اجرای یک وهله فعالیت ورزشی مقاومتی گزارش کردند مقادیر mRNA و پروتئین VEGF افزایش داشته است [22].

ورزشکاران و افرادی که تمرین مقاومتی انجام می‌دهند، در معرض هایپوکسی ناشی از فعالیت مقاومتی قرار می‌گیرند. این اطلاعات منجر به فرضی شده است که تمرین منظم ورزشکاران با شدت بالا ممکن است موجب ظرفیت بیشتر VEGF سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های پارانشیمال یا حتی در ECM (ماتریکس خارج‌سلولی) به‌وسیله پلی‌ساکارید سولفات پروتئوگلیکان در بافت‌های ورزشکاران شود. با انجام یک جلسه تمرین با شدت بالا یا پروتکل مقاومتی مقادیر VEGF بیشتری می‌توانند وارد گردش خون شوند. با احتمال می‌توان گفت که این آزادسازی VEGF بیشتر در ورزشکاران با تمرین مقاومتی ممکن است نتیجه‌ای از ناحیه سطح مقطع بیشتر مویرگ‌ها در این بافت عضله اسکلتی باشد [13].

پژوهش‌های گذشته نتایج متناقضی را نشان می‌دهند. علت تناقض را می‌توان در شدت، مدت، نوع و همچنین شرایط مختلف تمرین یافت. *هلگی و همکاران* گزارش کردند که با افزایش مدت و شدت فعالیت ورزشی، جریان خون عضلات اسکلتی افزایش بیشتری می‌یابد [23]. جریان خون باعث واردکردن نیروی هیدرودینامیک-اصطکاکی به دیواره عروق می‌شود و در درازمدت موجب تغییرات ساختاری، به‌ویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌شود، اما افزایش حاد آن موجب افزایش بیان اتساع‌کننده‌های عروق به‌ویژه نیتریک‌اکساید (NO)، پروستاگلین‌ها و پروستاگلین‌ها می‌شود. اتساع‌کننده‌های عروقی می‌توانند موجب تنظیم افزایشی بیان ژنی VEGF شوند [23]. با توجه به اینکه این مدل تمرینی باعث رهاسازی بیشتر اتساع‌کننده‌های عروقی می‌شود، احتمالاً یکی دیگر از عوامل تاثیرگذار بر عوامل آنژیوژنزی این عوامل باشند. هایپوکسی موضعی افزایش بیان پروتئین VEGF ناشی از اجرای فعالیت ورزشی را از طریق چند سازوکار امکان‌پذیر می‌سازد. در شرایط هایپوکسی و ایسکمی ناشی از فعالیت ورزشی، فاکتور القاکننده هایپوکسی افزایش می‌یابد [22]. این فاکتور با اثرگذاری روی ناحیه پیش‌برنده ژن VEGF باعث افزایش بیان آن می‌شود. همچنین با افزایش شدت فعالیت ورزشی، تجمع لاکتات و آدنوزین افزایش می‌یابد. این افزایش ناشی از تمرین مقاومتی بارزتر است. لاکتات و آدنوزین از طریق فعال‌سازی گیرنده A2، موجب افزایش

غلظت cAMP و متعاقب آن افزایش سطوح mRNA VEGF می‌شوند [22].

نیروهای مکانیکی در تحریک VEGF و تغییر شکل شبکه عروق نقش دارند. چنانچه اگر در عروق جریان خون کم باشد سرانجام سلول‌های اندوتلیال به‌دلیل آپوپتوز از بین خواهند رفت [23]. سلول‌های اندوتلیال پیوسته در معرض فشار مکانیکی ناشی از انقباض عضلانی‌اند و تنش وارده بر اندوتلیال یکی از عوامل آزادسازی VEGF است. تحقیقات نشان داده است VEGF عضلاتی که در معرض اضافه‌بار، انقباض و پرگرمایی هستند افزایش می‌یابد [13]. از آنجا که هنگام فعالیت ورزشی مقاومتی سلول‌های اندوتلیال تحت کشش قرار می‌گیرند سرعت رهاسازی VEGF افزایش می‌یابد [22]. از آنجایی که بیشتر مطالعات نقش بارز تمرینات استقامتی را بر افزایش فرآیند آنژیوژنز برجسته کرده‌اند احتمال داده می‌شود تمرینات استقامتی به‌علت ایجاد تغییرات بیشتر در دستگاه گردش خون محیطی و فعال‌سازی مسیرهای وابسته به کشش و فشارهای مکانیکی عروق نسبت به تمرینات مقاومتی در فرآیند آنژیوژنز موثرتر باشد.

پژوهش حاضر نشان داد اجرای ۴ هفته تمرین مقاومتی باعث کاهش غیرمعنی‌دار مقادیر اندوستاتین سرم در مردان غیرفعال در گروه تمرین نسبت به گروه شاهد شده است. همچنین مقادیر اندوستاتین گروه‌های تجربی و شاهد در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون افزایش معنی‌داری نداشت. تفاوت بین گروهی نشان داد تمرین مقاومتی می‌تواند باعث افزایش معنی‌دار مقادیر NO شود. نشان داده شده است فشارهای مکانیکی تولیدی ناشی از عضلات باعث تحریک آزادسازی NO و افزایش eNOS (نیتریک‌اکسایدستاز اندوتلیالی) می‌شود و متعاقب آن تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که NO در فعال‌سازی مسیر سیگنالی VEGF نقش کلیدی ایفا می‌کند [26]. همچنین این احتمال وجود دارد که کشش سلول‌های اندوتلیال باعث تجزیه غشای پایه و ماتریکس برون‌سلولی شده و شرایط لازم آنژیوژنز را تسهیل کند [24]. بیشتر مطالعات در زمینه NO تاثیر تمرینات هوازی را بررسی کرده‌اند که نتایج آنها همسو با پژوهش حاضر است. در این زمینه در مطالعه‌ای میکولیز و همکاران گزارش کردند مقادیر پروتئین eNOS و VEGF پس از تحریک الکتریکی بلندمدت افزایش می‌یابد [27]. لافین و همکاران گزارش کردند فعالیت‌های ورزشی بلندمدت eNOS را افزایش می‌دهد و باعث بهبود آمادگی قلبی-عروقی می‌شود [28]. لیود و همکاران نیز گزارش کردند تمرینات ورزشی استقامتی میزان mRNA و پروتئین eNOS را افزایش می‌دهد [29].

سیلا و و/ا هم این کاهش را به‌صورت غیرمعنی‌دار گزارش کردند [25]. بریکسیوس مقادیر پلاسمایی اندوستاتین را در افراد چاق [24] و سیلا و و/ا در افراد با اضافه‌وزن مورد بررسی قرار دادند [25].

گرچه مکانیزم ترشح اندوستاتین نامشخص است، اما بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند رهایش پروتئولیزی اندوستاتین توسط پروتئازها از جمله سیستئین‌پروتئازها، ماتریکس‌متالوپروتئینازها و آسپارتیک‌پروتئازها محقق می‌شود [25]. همان‌طور که گفته شد، فشار مکانیکی هنگام فعالیت ورزشی بر اثر انقباض عضلانی و فشار

وارده بر دیواره عروق و کشش سلول‌های اندوتلیال باعث بازسازی سایتواسکلتون‌ها شده که این عامل باعث آزادشدن MMP و در نتیجه تجزیه ماتریکس برون‌سلولی و غشای پایه و رهایش اندوستاتین می‌شود [23]. اندوستاتین از راه سازوکارهایی مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال را کاهش داده و موجب افزایش آپوپتوز در آنها می‌شود و از تشکیل عروق جدید می‌کاهد [22]. در این پژوهش به‌نظر می‌رسد کاهش اندوستاتین در گروه تمرین ورزشی مقاومتی جزئی و غیرمعنی‌دار است که با کاهش جلوگیری از عملکرد آنژیوژنزی موجب رگ‌زایی می‌شود، اما از آنجا که این کاهش با افزایش VEGF همراه بوده است به‌نظر نمی‌رسد در پژوهش حاضر عامل مهمی در فرآیند آنژیوژنز باشد.

پژوهش حاضر نشان داد اجرای ۴ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار مقادیر NO در مردان غیرفعال در گروه تجربی نسبت به گروه شاهد شده است. مقادیر NO گروه تجربی در مرحله پس‌آزمون نسبت به مرحله پیش‌آزمون افزایش معنی‌داری داشت، اما مقادیر NO گروه شاهد تغییر معنی‌داری نداشت. تفاوت بین گروهی نشان داد تمرین مقاومتی می‌تواند باعث افزایش معنی‌دار مقادیر NO شود. نشان داده شده است فشارهای مکانیکی تولیدی ناشی از عضلات باعث تحریک آزادسازی NO و افزایش eNOS (نیتریک‌اکسایدستاز اندوتلیالی) می‌شود و متعاقب آن تحقیقات زیادی نشان داده‌اند که NO در فعال‌سازی مسیر سیگنالی VEGF نقش کلیدی ایفا می‌کند [26]. همچنین این احتمال وجود دارد که کشش سلول‌های اندوتلیال باعث تجزیه غشای پایه و ماتریکس برون‌سلولی شده و شرایط لازم آنژیوژنز را تسهیل کند [24]. بیشتر مطالعات در زمینه NO تاثیر تمرینات هوازی را بررسی کرده‌اند که نتایج آنها همسو با پژوهش حاضر است. در این زمینه در مطالعه‌ای میکولیز و همکاران گزارش کردند مقادیر پروتئین eNOS و VEGF پس از تحریک الکتریکی بلندمدت افزایش می‌یابد [27]. لافین و همکاران گزارش کردند فعالیت‌های ورزشی بلندمدت eNOS را افزایش می‌دهد و باعث بهبود آمادگی قلبی-عروقی می‌شود [28]. لیود و همکاران نیز گزارش کردند تمرینات ورزشی استقامتی میزان mRNA و پروتئین eNOS را افزایش می‌دهد [29].

یکی از مهم‌ترین عواملی که از اندوتلیوم آزاد می‌شود، NO است. NO، رادیکال آزادی است که به‌وسیله آنزیم نیتریک‌اکسایدستاز از ال‌آرژنین ساخته می‌شود و در فرآیندهای گوناگونی مثل انتقال عصبی، اعمال عروقی، دفاع و التهاب درگیر است. NO سبب گشادشدن رگ‌ها، ممانعت از انباشت پلاکت‌ها و همچنین ممانعت از چسبندگی لوکوسیت‌ها می‌شود [29]. NO ضمناً عامل مهمی در فرآیند آنژیوژنز است [27]. چنانچه گفته شد، NO از راه تنش برشی در اندوتلیال آزاد می‌شود. مطالعات گزارش کرده‌اند افزایش تنش برشی هنگام شروع تکثیر سلول‌های اندوتلیال و فرآیند آنژیوژنز

- 3- Lloyd PG, Prior BM, Li H, Yang HT, Terjung RL. VEGF receptor antagonism blocks arteriogenesis, but only partially inhibits angiogenesis, in skeletal muscle of exercise trained rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(2):H759-68.
- 4- Van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefler I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis: A new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res*. 2001;49(3):543-53.
- 5- 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*. 2006;111:401-9.
- 6- Prior BM, Yang H, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training?. *J Appl Physiol*. 2004;97(3):1119-28.
- 7- Hepple RT, Hogan MC, Stary C, Bebout DE, Mathieu-Costello O, Wagner PD. Structural basis of muscle O₂ diffusing capacity: evidence from muscle function in situ. *J Appl Physiol*. 2000;88(2):560-6.
- 8- Richardson RS, Wagner H, Mudaliar SR, Henry R, Noyszewski E, Wagner PD. Human VEGF gene expression in skeletal muscle: Effect of acute normoxic and hypoxic exercise. *Am J Physiol*. 1999;227(6 Pt 2):H2247-52.
- 9- Tang K, Xia FC, Wagner PD, Breen EC. Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;170(1):16-22.
- 10- Hiscock N, Fischer C, Pilegaard H, Pedersen B. Vascular endothelial growth factor mRNA expression and arteriovenous balance in response to prolonged, submaximal exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(4):H1759-63.
- 11- Hellsten Y, Rufenner N, Nielsen J, Hoier B, Krusturup P, Bangsbo J. Passive leg movement enhances interstitial VEGF protein, endothelial cell proliferation, and eNOS mRNA content in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(3):R975-82.
- 12- Shekarchizade P, Khazai M, Gharakhanlo R, Karimiyan J, Safarzade A. The effects of resistance training on plasma angiogenic factors in normal rats. *J Medical Isfahan*. 2012;30(176):65-73. [Persian]
- 13- Gavin TP, Drew JL, Kubik CJ, Pofahl WE, Hickner RC. Acute resistance exercise increases skeletal muscle angiogenic growth factor expression. *Acta Physiol*. 2007;191(2):139-46.
- 14- Nour Shahi M, Babai A, Ghasemi MR, Beyrami M. The effect of six weeks of resistance training on tumor tissue VEGF and endostatin in mice with breast cancer. *Sci Sports*. 2013;5(17):27-46. [Persian]
- 15- Suhr F, Brixius K, de Marées M, Bölck 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(2):474-83.
- 16- 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. *Appl Physiol*. 2007;102(6):2346-51.
- 17- Mahrou M, Gaeini AA, Javidi M, Chobbinch S. Changes in stimulating factors of angiogenesis, induced by progressive resistance training in diabetic rats. *Iran J Diabetes Metabol*. 2014;14(1):1-8. [Persian]
- 18- Griffin E, Mullally W, Foley S, Warmington C, OMara S. A. Aerobic exercise improves hippocampal function

باعث آزاد شدن NO و افزایش VEGF می‌شود. تحقیقات زیادی نشان داده‌اند NO در فعال شدن مسیر سیگنالی VEGF نقش کلیدی ایفا می‌کند [22]. از آنجا که یکی از سازوکارهای اصلی رهایش NO در عروق، تنش برشی است و در تمرینات مقاومتی به علت اینکه گردش خون عمومی نسبت به تمرینات استقامتی ملایم‌تر است، به نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی تأثیر چندانی بر رهایش NO نداشته باشد و کاهش رهایش NO به کاهش VEGF منجر می‌شود و عامل رگ‌زایی تا حدودی کاهش می‌یابد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم مطالعه افراد فعال، عدم مطالعه آزمودنی مونث، عدم مطالعه سایر فاکتورهای مهارى و تحریکی رگ‌زایی و همچنین مقایسه روش‌های تمرینی متفاوت اشاره کرد. پیشنهاد می‌شود با توجه به اینکه محققان نتایج متناقضی در بررسی تمرین مقاومتی و ارتباط آن با رگ‌زایی در افراد فعال و غیرفعال به دست آورده‌اند، تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود.

نتیجه‌گیری

۴ هفته تمرین مقاومتی فزاینده در مردان غیرفعال بر عوامل تحریکی آنژیوژنز (VEGF و NO) تأثیر معنی‌داری دارد، ولی بر عامل مهارى آنژیوژنز (اندوستاتین) تأثیر معنی‌داری ندارد.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از کلیه دوستان عزیزى که به‌عنوان آزمودنی در این پژوهش شرکت کرده‌اند کمال تشکر و قدردانی را دارم.

تأییدیه اخلاقی: در ابتدا شرایط شرکت در مطالعه، مشکلات احتمالی و تعداد دفعات خونگیری به‌طور کامل و واضح برای آزمودنی‌ها توضیح داده شد و از آنها برای شرکت در مطالعه، رضایت‌نامه آگاهانه اخذ شد.

تعارض منافع: هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

منابع مالی: این پژوهش با هزینه شخصی نویسندگان انجام گرفته است.

منابع

- 1- Gustafsson T, Knutsson A, Puntchart A, Kaijser L, Nordqvist SA-C, Sundberg C, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle in response to short-term one-legged exercise training. *Pflügers Arch*. 2002;444(6):752-9.
- 2- Sifakas N, Jordan M, Wagner H, Breen E, Benoit H, Wagner P. Diaphragmatic angiogenic growth factor mRNA responses to increased ventilation caused by hypoxia and hypercapnia. *Eur Respir J*. 2001;17(4):681-7.

- exercise decreases antiangiogenic endostatin signalling in overweight men aged 50-60 years. *Br J Sports Med.* 2008;42(2):126-9.
- 25- Seida A, Wada J, Kunitomi M, Tsuchiyama Y, Miyatake N, Fujii M, et al. Serum bFGF levels are reduced in Japanese overweight men and restored by a 6-month exercise education. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(11):1325-31.
- 26- Loufrani L, Henrion D. Role of the cytoskeleton in flow (shear stress)-induced dilation and remodeling in resistance arteries. *Med Biol Eng Comput.* 2008;46(5):451-60.
- 27- Milkiewicz M, Hudlicka O, Brown MD, Silgram H. Nitric oxide, VEGF, and VEGFR-2: Interactions in activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(1):H336-43.
- 28- Laughlin MH, Pollock JS, Amann JF, Hollis ML, Woodman CR, Price EM. Training induces nonuniform increases in eNOS content along the coronary arterial tree. *J Appl Physiol.* 2001;90(2):501-10.
- 29- Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(5):H1668-78.
- and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav.* 2011;104(5):934-41.
- 19- Qi Z, He J, Zhang Y, Shao Y, Ding S. Exercise training attenuates oxidative stress and decreases p53 protein content in skeletal muscle of type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Free Radic Biol Med.* 2011;50(7):794-800.
- 20- Gharakhanlo R, Saremi A, Omidfar K, Sharghi S, Gheraati MR. Effect of resistance training on myostatin, testosterone and cortisol in young men. *Olympic.* 2008;16(3):42-55. [Persian]
- 21- Tesch PA, Ekberg A, Lindquist D, Trieschmann JT. Muscle hypertrophy following 5 week resistance training using a non gravity dependent exercise system. *Acta Physiol Scand.* 2004;180(1):89-98.
- 22- Trenerry MK, Carey KA, Ward AC, Cameron-Smith D. STAT3 signaling is activated in human skeletal muscle following acute resistance exercise. *J Appl Physiol.* 2007;102(4):1483-9.
- 23- Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA. The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2003;546:299-305.
- 24- Brixius K, Schoenberger S, Ladage D, Knigge H, Falkowski G, Hellmich M, et al. Long-term endurance