

تأثیر ورزش مقاومتی منظم روی عملکرد عروقی پیتید - C در موش‌های صحرایی دیابتی

ابراهیم زرین کلام^۱، علی حیدریان پور^۲

^۱ عضو هیأت علمی گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران

^۲ استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

نشانی نویسنده مسؤول: همدان، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی، دکتر علی حیدریان پور

E-mail: heidarian319@gmail.com

وصول: ۹۱/۱/۲۸، اصلاح: ۹۱/۳/۱۳، پذیرش: ۹۱/۵/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: شواهد زیادی مبنی بر مفید بودن ورزش در حالت عادی و دیابتی روی جریان خون ریز پوست وجود دارد. از طرفی یافته های اخیر نشان از اثرات محافظتی و درمانی پیتید - C در بیماری دیابت و بهبود اختلالات عروقی دارد. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات ورزش منظم مقاومتی بر روی عملکرد عروقی پیتید - C می باشد.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۳۰ سر موش از نژاد ویستار در محدوده وزنی 220 ± 10 گرم در دو گروه دیابتی (کنترل، ورزش) و یک گروه کنترل سالم هم سن استفاده شد. گروه دیابتی ورزشی یک هفته بعد از ایجاد دیابت، به مدت ۹ هفته تحت تمرینات منظم ورزشی مقاومتی به وسیله نردبان قرار گرفتند. برای تعیین پاسخ عروق خونی پوست با استفاده از تکنیک لیزر داپلر، حیوانات با تزریق داخل صفاقی سدیم پنتوباریتال (50 mg/kg) بیهوش شدند. برای تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون آماری آنوای یک طرفه برای مقایسه گروه ها استفاده شد. حداقل سطح تفاوت معنادار از لحاظ آماری، $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها: تزریق موضعی پیتید - C باعث افزایش معنادار جریان خون در گروه های دیابتی ورزشی و غیر ورزشی در مقایسه با گروه کنترل شد. این اثر در دیابتی ورزشی به طور معناداری بیشتر از دیابتی غیر ورزشی می باشد. تزریق Nw-nitro-L-arginine: L-NNA (مهار کننده eNOS) پیش از پیتید - C باعث کاهش معنادار اتساع عروقی حاصل از این پیتید در گروه های دیابتی ورزشی و غیر ورزشی شد.

نتیجه گیری: تمرینات ورزشی منظم مقاومتی اثرات عروقی پیتید - C را احتمالاً از طریق مسیر نیتریک اکساید تقویت می کند.

واژه های کلیدی: پیتید - C، جریان خون پوست، دیابت، ورزش، مسیر نیتریک اکساید.

مقدمه

بروز بیماری های عروقی همراه است (۱). عروق ریز

پوست از جمله قسمت های از بدن می باشد که در این

بیماری، هم از لحاظ ساختمانی و هم از لحاظ عملکردی

دچار اختلال می شود (۲).

دیابت ملیتوس (Diabetes mellitus)، یک اختلال

متابولیکی است که با افزایش قند خون، اختلال در

متابولیسم کربوهیدرات ها، چربی ها، پروتئین ها و خطر

حالت عادی و دیابتی روی جریان خون ریز پوست وجود دارد (۸-۶). ولی تاکنون شواهدی مبنی بر اثرات ورزش بر روی عملکرد عروقی پپتید-C گزارش نشده است. هدف این مطالعه بررسی اثرات ورزش بر روی عملکرد عروقی پپتید-C می باشد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی از موش‌های صحرایی نر، نژاد ویستار در محدوده وزنی 220 ± 10 گرم در دو گروه دیابتی (کنترل، ورزیده) و یک گروه کنترل سالم هم سن (تعداد حیوانات مورد استفاده در هر گروه حداقل ۸ سر بوده است) استفاده شده است. آن‌ها در شرایط استاندارد از نظر نور، دسترسی آزاد به آب و غذا و دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته‌اند.

روش دیابت شدن حیوانات: در این تحقیق از داروی استرپتوزوسین (STZ) به صورت تک دوز را با مقدار ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم خریداری شده از شرکت سیگما) استفاده شد. به این ترتیب که به ازای ۱ گرم استرپتوزوسین ۹/۵ میلی لیتر سالین استریل به آن اضافه شد، که پس از حل شدن، محلول زرد رنگی به وجود می‌آید. موش‌های صحرایی را که ۲۴ ساعت گرسنه بودند، برای تعیین دوز استرپتوزوسین تزریقی توزین شدند. سپس با اثر بیهوش کرده و قبل از تزریق STZ، با روش سوزن زدن به دم (Tail prick) از حیوان یک قطره خون گرفته و با استفاده از نوار BG و دستگاه گلوکز یاب قند خون ناشتا اندازه‌گیری شد و پس از آن، STZ به صورت زیر جلدی تزریق گردید (۹). سه روز بعد با روش قطع دم، از حیوان خون گرفته و قند خون حیوان مشخص گردید. حیواناتی که قند خون آن‌ها بیشتر از 300 mg/dl بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته می‌شدند (۱۰).

تمرینات ورزشی: برای ورزش دادن به حیوانات ابتدا سه روز به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه نردبان ۳۶ پله‌ای (ساخت ایران) بدون وزنه برای آشنا شدن با دستگاه و

پپتید-C در غلظت مساوی با انسولین از سلول-های β پانکراس ترشح شده و وارد جریان خون می‌شود. در ابتدا نقش اصلی آن را تسریع مولکول پروانسولین و تشکیل باندهای دی سولفیدی بین اسیدهای آمینه سیستئین، زنجیرهای A و B مولکول انسولین می‌دانستند. اما اخیراً اثرات مفید بیولوژیکی از این پپتید یافت شده است که از جمله آن‌ها اثرات عروقی آن می‌باشد. نتایج مطالعه Joshua و Zhang در سال ۲۰۰۱ نشان داده است که انسولین و پپتید-C به طور معناداری باعث اتساع عروق می‌شوند و این اثر با پیش درمانی مهارکننده‌های آنزیم نیتریک اکساید سنتاز از بین می‌رود (۳). پپتید-C با اتصال به محل خود در اندوتلیال باعث افزایش ورود کلسیم به داخل سلول و در نهایت موجب فعالیت آنزیم نیتریک اکساید اندوتلیالی و پمپ سدیم-پتاسیم در عروق شده و فعالیت هردو آنزیم، باعث اتساع عروق می‌شود (۲،۴،۵). همچنین نتایج مطالعات دیگر نشان دادند که به دنبال تزریق پپتید-C در موش‌هایی که به طور مصنوعی دیابتی شده اند اختلالات جریان خون عروق ریز پوست، به حالت اولیه برگشته است (۲،۵) و در بیماران دیابتی نوع یک جریان خون عضله، برداشت اکسیژن و جریان خون ریز پوست افزایش یافته است (۴،۵).

از طرفی مشخص شده است که افزایش جریان خون و تغییرات سازشی که به وسیله ورزش در عروق پوست ایجاد می‌شود، ممکن است عملکرد اندوتلیالی و غیر اندوتلیالی و همچنین حساسیت اندوتلیال در برابر محرک‌های رها کننده میانجی‌های اندوتلیالی که مهم‌ترین آنها نیتریک اکساید است را در عروق پوست حیوانات دیابتی بهبود و یا افزایش دهد. همچنین گزارش شده است، که تمرینات بدنی منظم به عنوان عامل غیر فارماکولوژیکی باعث کاهش یا تأخیر در ایجاد اختلال در عملکرد اندوتلیال در افراد پیر شده و باعث برگشت عملکرد اندوتلیال در افراد آترواسکلروزیس می‌شود. از آنجا که شواهد زیادی مبنی بر مفید بودن ورزش در

پس از جمع‌آوری داده‌های مورد نظر، از برنامه نرم افزاری SPSS و Excel برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید. از آزمون آماری آنوای یک طرفه برای مقایسه گروه‌ها استفاده شد. حداقل سطح تفاوت معنادار که از لحاظ آماری قابل قبول باشد $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

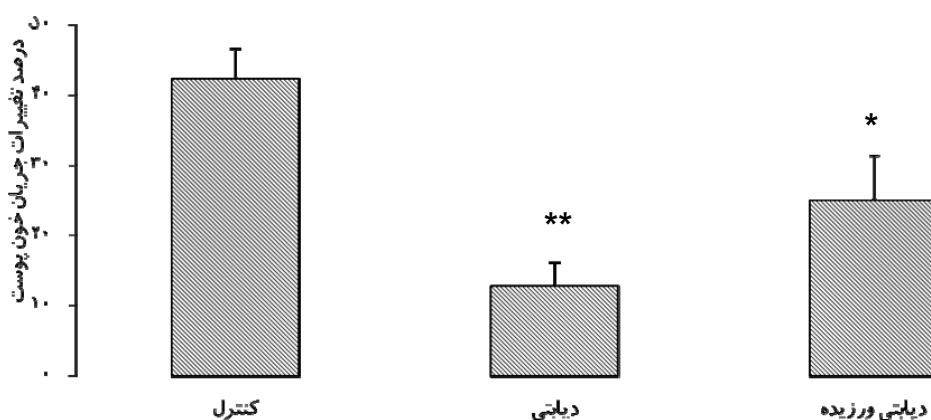
تزریق موضعی استیل کولین 10^{-5} مولار به پوست کف پای حیوانات برای بررسی اتساع عروق وابسته به اندوتلیال، باعث افزایش معناداری در جریان خون این ناحیه در حیوانات دیابتی ورزیده نسبت به دیابتی کنترل شد. در حالی که این اثر در هر دو گروه دیابتی (کنترل و ورزیده) نسبت به گروه سالم کنترل کاهش معنی داری داشت (نمودار ۱).

اثر تزریق موضعی سدیم نیتروپروساید 10^{-4} مولار به پوست کف پای حیوانات برای بررسی اتساع عروق غیر وابسته به اندوتلیال، باعث افزایش معناداری در جریان خون این ناحیه در حیوانات دیابتی ورزیده نسبت به دیابتی کنترل شد. در حالی که این اثر در گروه دیابتی (ورزیده) نسبت به گروه سالم کنترل تفاوت معناداری نداشت (نمودار ۲).

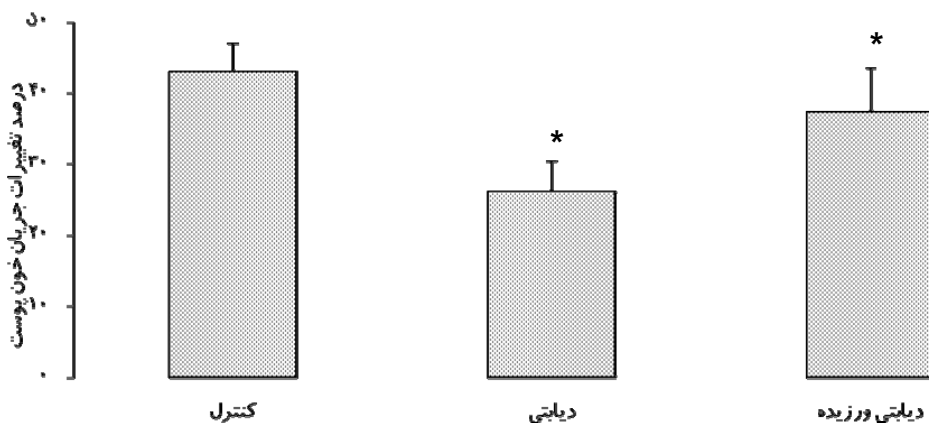
کاهش استرس نگره‌داری شدند. سپس پروتکل منظم ورزش شامل ۵ روز در هفته با ۳ ست ۴ تایی با ۳ دقیقه استراحت بین ست‌ها و ۱۵ ثانیه بین تکرارها برای ۹ هفته ادامه داشت. در سه هفته اول حیوانات مورد نظر با وزنه ۶۰، ۸۰، ۱۰۰، ۱۲۰ درصد وزن بدن و در سه هفته دوم با وزنه ۱۲۰، ۱۴۰، ۱۶۰، ۱۸۰ درصد وزن بدن تمرین کردند. گروه‌های غیر ورزیده نیز ۵ روز در هفته به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه نردبان ۳۶ پله‌ای بدون وزنه قرار گرفتند.

روش ثبت جریان خون پوست: برای ثبت جریان

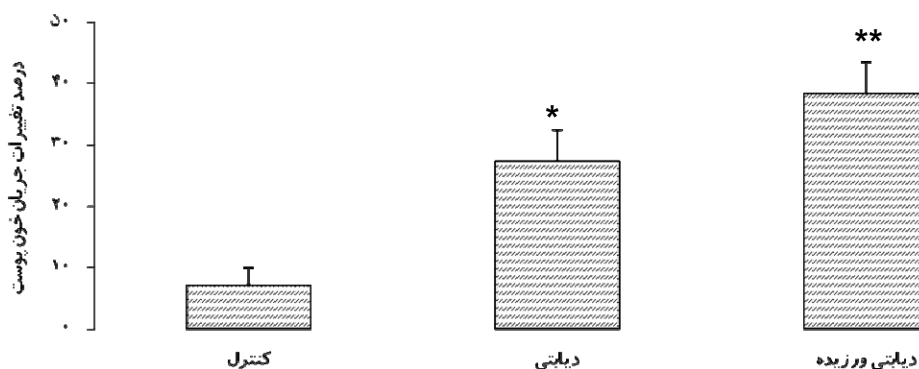
خون پوست از دستگاه جریان سنج لیزری (moor MBF.ZD instrument, AX minster, U.K) استفاده شد. بدین ترتیب که ابتدا حیوان مورد آزمایش توزین و سپس با تزریق داروی پنتوباریتال سدیم با دوز 50 mg/kg به صورت داخل صفاقی حیوان بیهوش می‌گردید. بعد از بیهوشی کامل، کاوند لیزر داپلر با چسب مخصوص روی کف پای حیوان ثابت می‌گردید سپس بعد از گذشت ۱۰-۵ دقیقه از شروع ثبت و برقراری حالت پایدار در جریان خون پوستی، پاسخ عروق پوستی را به داروهای مورد نظر مورد بررسی قرار می‌گرفت. درجه حرارت بدن حیوان نیز در حدود ۳۷ درجه سانتیگراد با استفاده از واحد کنترل دمای بدن حفظ می‌شد.



نمودار ۱: درصد تغییرات جریان خون پوست در پاسخ به تزریق موضعی استیل کولین 10^{-5} مولار در موشهای کنترل، دیابتی و دیابتی ورزیده مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف نمایش داده شده اند. $P < 0.05$ و $P < 0.01$ در مقایسه با گروه سالم کنترل و گروه دیابتی.



نمودار ۲: درصد تغییرات جریان خون پوست در پاسخ به تزریق موضعی سدیم نیتروپروساید 10^{-4} مولار در موشهای کنترل، دیابتی و دیابتی ورزشی. مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده اند. $P < 0.05$ در مقایسه با گروه سالم کنترل و گروه دیابتی



نمودار ۳: درصد تغییرات جریان خون پوست در پاسخ به تزریق موضعی پیتید-C با غلظت 10^{-4} مولار در موشهای کنترل، دیابتی و دیابتی ورزشی. مقادیر بصورت میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده اند. $P < 0.05$ و $P < 0.01$ در مقایسه با گروه سالم کنترل و گروه دیابتی

استیل کولین افزایش معناداری در جریان خون ریز پوست در حیوانات دیابتی ورزشی نسبت به دیابتی کنترل دارد. در حالی که این اثر در هر دو گروه دیابتی (کنترل و ورزشی) نسبت به گروه سالم کنترل کاهش معناداری داشت. این نتایج بیانگر آن است که تمرینات ورزشی منظم قدرتی اتساع عروق را در پوست حیوانات دیابتی شده با استریتوزوسین را بهبود داده و این افزایش در ارتباط با افزایش رهایش و یا فراهمی زیستی نیتریک اکساید در سلولهای اندوتلیال عروق پوست می باشد.

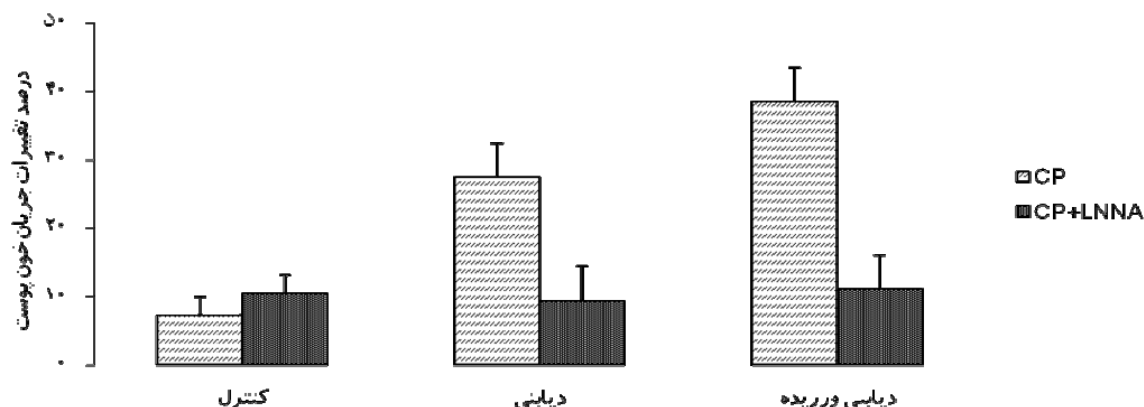
اختلال در اتساع وابسته به اندوتلیال در بستر عروقی نواحی مختلف بدن در مدل های مختلف دیابت تجربی در حیوانات مشاهده شده است (۶، ۱۱، ۱۲). گرچه مطالعاتی نیز وجود دارد که نشان دهنده افزایش یا عدم

اثرات تزریق پیتید-C با غلظت 10^{-2} مولار به طور معناداری باعث افزایش جریان خون پوست در گروه های دیابتی کنترل و ورزشی شد. این اثر در گروه دیابتی ورزشی نسبت به دیابتی کنترل افزایش معناداری داشت. با این حال پیتید-C با غلظت مذکور تاثیر معناداری روی جریان خون پوست گروه سالم نداشت (نمودار ۳).

تزریق L-NNA (مهار کننده eNOS) قبل از پیتید-C با غلظت 10^{-2} مولار اثرات گشادکنندگی عروقی پیتید-C را در موش های دیابتی کنترل و ورزشی به طور معنادار کاهش داد (نمودار ۴).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که اثر اتساع عروقی



نمودار ۴: درصد تغییرات جریان خون پوست در پاسخ به تزریق موضعی L-NNA (مهار کننده eNOS) قبل از پپتید-C با غلظت 10^{-2} مولار در موشهای کنترل، دیابتی و دیابتی ورزشی. مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. $P < 0.01$ در مقایسه با گروه دیابتی و دیابتی ورزشی که پپتید-C به تنهایی دریافت کرده اند

در اثر غیر فعال شدن نیتریک اکساید با رادیکال‌های اکسیژن باشد (۱۵،۱۶). بنابراین به نظر می‌رسد هر عاملی مانند تمرینات هوازی که قادر است تولید رادیکال‌های آزاد را کاهش و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی عروق را افزایش دهد. در پیشگیری و بهبود اختلالات عروقی ایجاد شده در دیابت نوع یک مفید باشد. علاوه بر این هنگام ورزش تغییرات مکانیکی که در اندوتلیوم در اثر افزایش جریان خون پالسی شکل اتفاق می‌افتد. در افزایش رهائش نیتریک اکساید و تنظیم افزایشی آنزیم نیتریک اکساید سنتاز می‌تواند مؤثر باشد (۳). بنابراین افزایش جریان خون در هنگام ورزش ممکن است عملکرد اندوتلیال را با تقویت تولید و حساسیت نیتریک اکساید در عروق پوست بهبود دهد. این ویژگی تمرینات ورزشی، با بهبود اتساع عروقی حاصل از استیل کولین در موش‌های دیابتی ورزشی در این تحقیق تأیید شد.

بخش دیگری از نتایج این پژوهش نشان داد که تزریق پپتید - C با غلظت 10^{-2} مولار به‌طور معناداری باعث افزایش جریان خون پوست در گروه‌های دیابتی کنترل و ورزشی شد که این اثر در گروه دیابتی ورزشی نسبت به دیابتی کنترل افزایش معناداری داشت. با این حال پپتید - C با همان غلظت تأثیر معناداری روی جریان خون پوست گروه سالم نداشت.

اثرات عروقی پپتید-C در گروه های دیابتی این

تغییر در اتساع عروقی وابسته به اندوتلیال در موش‌های دیابتی شده، با استرپتوزیسین را نشان می‌دهد (۲،۱۳). نتایج این تحقیق نیز نشان داد که اتساع عروقی حاصل از استیل کولین که نشان‌دهنده اتساع وابسته به اندوتلیال می‌باشد، در این حیوانات دچار اختلال شده است (۱۴). سدیم نیتروپروساید باعث افزایش معناداری در جریان خون پوست در حیوانات دیابتی ورزشی نسبت به دیابتی کنترل شد. در حالی‌که این اثر در گروه دیابتی ورزشی نسبت به گروه سالم کنترل تفاوت معناداری نداشت. اتساع عروقی حاصل از سدیم نیتروپروساید که نشان‌دهنده اتساع غیر وابسته به اندوتلیال است. تغییر چشمگیری داشته است. در حالی‌که در مطالعات قبلی نشان داده شده است. تمرینات هوازی روی تریدمیل به مدت ۱۰ هفته اثر معناداری روی جریان خون حیوانات دیابتی نداشته است. این تناقض در نتایج ممکن است به دلیل نوع تمرین ورزشی باشد. در این تحقیق از تمرینات قدرتی استفاده شده و به نظر می‌رسد تمرینات قدرتی بیشتر از تمرینات هوازی روی لایه عضلانی عروق مؤثر است به طوری‌که توانسته است اختلالات ناشی از دیابت را برطرف نماید. به هر حال این موضوع به مطالعه بیشتری نیاز دارد.

امروزه شواهد متعددی پیشنهاد کننده این است که در دیابت نوع یک نارسایی اندوتلیوم عروقی ممکن است

پیتید-C باعث افزایش جریان خون پوست در پاسخ به تزریق استیل کولین موضعی و سطح پلاسمایی CGMP شده است که نشان دهنده وابسته به اندوتلیال بودن اثرات عروقی این پیتید است (۱).

نتایج این تحقیق نیز نشان داد که تزریق موضعی پیتید-C باعث افزایش جریان خون پوست در حیوانات دیابتی شده و این اثر توسط مهار کننده آنزیم نیتریک اکساید سنتاز حذف گردید که خود تأییدی است بر اثرات پیتید-C روی رهایش و تولید نیتریک اکساید در بهبود وضعیت عروقی دیابت می باشد. همان طور که می دانیم اندوتلیوم، مواد پاراکرینی مختلفی را تولید می کند که یکی از مهم ترین آن ها نیتریک اکساید است که در حفظ سلامت دیواره عروق و تنظیم عمل وازوموتوری نقش دارد. چون ورزش با افزایش فشار نبض و نوسان در فشار خون همراه بوده و به طور مکرر منجر به shear stress در عروق می شود در نتیجه احتمال دستیابی نیتریک اکساید را افزایش می دهد.

با توجه به این که مسیر نیتریک اکساید مهمترین مسیر سلولی عملکرد عروقی ورزش منظم قدرتی و پیتید-C می باشد و این که ورزش اثرات تقویتی روی عملکرد سلول های بتای پانکراس داشته و می تواند اثرات متابولیک انسولین و پیتید-C را افزایش دهد؛ در این مطالعه اثرات سینرژستی ورزش مزمن و پیتید-C روی بهبود و پیشگیری نارسایی عروقی در دیابت مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد ورزش منظم توأم با پیتید-C اثرات عروقی مفیدی نسبت به به کارگیری هر کدام از آن ها به تنهایی دارد و این اثر توسط مهار کننده آنزیم نیتریک اکساید به طور چشمگیری کاهش یافت و تأییدی است بر درگیری مسیر نیتریک اکساید ناشی از ورزش و پیتید-C که مسیر سلولی و مولکولی پایین دست آن نیاز به مطالعه دارد.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که دیابت القاء شده توسط استرپتوزوسین باعث اختلال در پاسخ

تحقیق در راستای نتایج تحقیقاتی است که نشان داده اند که تزریق پیتید-C در بیماران دیابتی نوع یک باعث پاسخ های عروقی می شود (۳-۱). این پاسخ های عروقی شامل افزایش جریان خون در عضله اسکلتی است که باعث افزایش سرعت سلول های خون در مویرگ ها و افزایش جریان خون در کلیه ها می شود اما مطالعاتی که در حیوانات و انسان سالم انجام شده اثرات عروقی قابل ملاحظه ای را به دنبال تزریق پیتید-C مشاهده نکرده اند. در واقع این نتایج نشان دهنده آن است که پیتید-C قادر است باعث اتساع عروقی در عضلات اسکلتی افراد سالم شود (۱۷).

از طرفی یافته های ثابت شده ای وجود دارد که نشان دادند پیتید-C در حیوانات و افراد سالم اثرات عروقی و یا به طور کلی اثرات بیولوژیکی ندارد و اثر آن را فقط در حیوانات یا افرادی که غلظت پلاسمایی آن ها خیلی کم یا در حد صفر است، می باشد. دلیل این موضوع احتمالاً به علت ویژگی های اتصال این پیتید به جایگاه اثرش باشد که در مطالعات مختلف نشان داده شده، در افراد سالم اشباع گیرنده این پیتید در یک محدوده فیزیولوژیک می باشد و در غلظت های بالاتر از این محدوده فعالیت بیولوژیکی بیشتری را نمی توان انتظار داشت. این موضوع می تواند توضیحی باشد که چرا پیتید-C در حیوانات و انسان سالم در شرایط *In vitro* اثر خاصی ندارد (۱۷، ۳، ۱). نتایج تحقیق ما نیز یک دلیلی برای اثبات آن می تواند باشد.

پیتید-C از طریق فعال کردن ترشح نیتریک اکساید از اندوتلیال عروق باعث گشاد شدن عروق می شود (۱۸، ۴). به علاوه پیتید-C منجر به افزایش سطح mRNA نیتریک اکساید در سلول های اندوتلیال آئورت می گردد (۱۸). و یک مهار کننده بالقوه بر هم کنش لکوسیت ها و اندوتلیال می باشد. به طور کلی اثرات تحریکی پیتید-C در رهایش نیتریک اکساید در عروق به اثبات رسیده است (۱۷). شواهدی نیز وجود دارد که تزریق داخل وریدی

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان به دلیل حمایت مالی از مطالعه، سپاسگزاری می‌شود.

دهی اندوتلیال عروق پوست می‌شود و ورزش به عنوان یک فاکتور غیر فارماکولوژیک در پیشگیری و محافظت از نارسایی اندوتلیال عروق پوست در دیابت نوع یک عمل می‌کند. ورزش اثرات مفید عروقی پپتید-C را احتمالاً از طریق مسیر نیتریک اکساید تقویت می‌کند.

References

- Hach T, Forst T, Kunt T, Ekberg K, Pfützner A, Wahren J. C-peptide and its C-terminal fragments improve erythrocyte deformability in type 1 diabetes patients. *Experimental Diab Res* 2008; 59-64.
- Forst T, Dufayet D, Kunt T, Goitom K, Pohlmann T, Schneider S, Johansson B-L, Wahren J, Lobig M, Engelbach M, Beyer J, Vague P. Effects of proinsulin C-peptide on nitric oxide, microvascular blood flow and erythrocyte Na, K-ATPase activity in diabetes mellitus type I. *Clin Sci* 2000; 98:283-90.
- Joshua IG, Zhang Q, Falcone JC, Bratcher AP, Rodriguez WE, Tyagi SC. Mechanisms of endothelial dysfunction with development of type 1 diabetes mellitus: role of insulin and C-peptide. *J Cell Biochem*. 2005; 96(6):1149-56.
- Michael EJ and Edward JM. C-peptide induces concentration- dependent dilation of skeletal muscle arterioles only in presence of insulin. *Am J Physiol* 1999; 276: 1223-28.
- Hills CE, Brunskill NJ. Intracellular signalling by C-peptide. *Exp Diabetes Res*. 2008:6351-58.
- Wang J-S. Effects of exercise training and detraining on cutaneous microvascular function in man: the regulatory role of endothelium- dependent dilation in skin vasculature. *Eur J Appl physiol* 2005; 93:429-34.
- Johnson JM. Physical training and the control of skin blood flow. *Med Sci Sport Exerc* 1998; 30:382-96.
- Gabriele Fuchsjäger-Mayrl. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1795-801.
- Khorasani MZ, Hajizadeh S, Fathollahi Y, Semnianian S. Interaction of adenosine and naloxone on regional cerebral blood flow in morphine-dependent rats. *Brain Res* 2006; 1084(1):61-6.
- Badavi M, Khoshbaten A, Hajizadeh S. Decreased response of rat knee joint blood vessels to phenylephrine in chronic inflammation: involvement of nitric oxide. *Exp Physiol* 2000; 85(1):49-55.
- Matsumoto T, Yoshiyama S, Wakabayashi K, Kobayashi T, Kamata K. Effects of chronic insulin on endothelial dysfunction of basilar arteries from established streptozotocin diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 504:119-27.
- Pieper GM. Enhanced, unaltered and impaired nitric oxide-mediated endothelium dependent relaxation in experimental diabetes mellitus: importance of disease duration. *Diabetologia* 1999; 42:204-213.
- Cipolla MJ, Harker CT, Porter JM. Endothelial function and adrenergic reactivity in human type-II diabetic resistance arteries. *J Vasc Surg* 1996; 23:940-949.
- Barnett PH and Branustein GD. Diabetes mellitus. In: Cecil essential of medicine edited by Carpenter CJ, Griggs RC and Loscalzo J. Philadelphia: WB Saunders Company 2001; 3: 583-590.
- Kobayashi T, Kamata K. Effect of chronic insulin treatment on NO production and endothelium-dependent relaxation in aortae from established STZ-induced diabetic rats. *Atherosclerosis* 2001; 155:313-320.
- Pieper GM, Mei DA, Lamgemstroer P, O'rourke ST. Bioassay of aorta endothelium-derived relaxing factor in diabetic rat. *Am J Physiol* 1992; 263:H676-H680.
- Wahren J, Ekberg K, Johansson J, Henriksson M, Pramanik A, Johansson R, Rigler R, Jornvall H. Role of C-peptide in human physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(5):E759-68.
- Heidarianpour A. Does detraining restore influence of exercise training on microvascular responses in streptozotocin-induced diabetic rats? *Microvascular research* 2010; 80(3):422-6.

Effect of regular resistance exercise on C-peptide vascular function in diabetic rats

Ibrahim Zarinkalam,

Department of Physical Education & sport sciences, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, Iran

Ali Heidarianpour,

Department of Physical Education & sport sciences, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran

Received:16/04/2012, **Revised:**02//6/2012, **Accepted:**16/08/2012

Corresponding author:

Hamedan Bou Ali Sina University,
Faculty of Engineering,
Department of Physical Education,
doctor Ali Heidarianpour

Abstract

Background: Many evidence showed that exercise training has beneficial effects on skin blood flow in the health and diabetic condition. On the other hand some finding showed that C-peptide has protective and therapeutic effect on vascular dysfunction-induced by diabetes. Therefore the purpose of this study is effects of resistance exercise on vascular function of C-peptide.

Material and method: In this experimental study, Male wistar rats ($220\pm 10g$, $N=30$) were used in two diabetic (control and trained) and one age-matched healthy control groups. After 1 week of diabetes induction, animals were submitted to resistance exercise training for 9

Weeks on ladder. To characterize cutaneous micro vascular responses by Laser Doppler

flowmetry, animals were deeply anesthetized by intraperitoneal injection of pentobarbital

sodium (50 mg/kg). For data analysis, one-way ANOVA test was used to compare the groups. Statistically significant difference between the minimum acceptable levels is $p<0.05$

Results: Local microinjection of c-peptide increased coetaneous blood flow in trained and control diabetic rats, however this effect in trained group is higher than control diabetic group rats. Administration of Nw-nitro-L-arginine (nitric oxide synthase inhibitor) before C-peptide reduced significantly C-peptide vascular effects in trained and control diabetic rats.

Conclusions: Chronic resistance exercise potentiate C-peptide vascular function, possibly by nitric oxide pathway

Keywords: C-peptide, Skin blood flow, Diabetes, Exercise training, Nitric oxide pathway