

تأثیر ده هفته تمرینات مقاومتی بر سطوح استراحتی برخی عوامل آنژیوژنز در مردان مبتلا به سرطان پروستات

فضل الله فتح الهی شورابه^۱، محمد فرامرزی^{۲*}، روح الله همتی^۳، رضا نوری^۴

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، ایران.

۲- دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، ایران.

۳- استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهرکرد، ایران.

۴- استادیار، پردیس بین المللی کیش، دانشگاه تهران، ایران.

یافته / دوره نوزدهم / شماره ۴ / پاییز ۹۶ / مسلسل ۷۳

چکیده

دریافت مقاله: ۹۶/۲/۳ پذیرش مقاله: ۹۶/۸/۱۹

***مقدمه:** سرطان پروستات دومین سرطان در مردان و هشتمین علت مرگ در ایران می باشد. در شرایط پاتولوژیک رگزایی باعث افزایش متاستاز و گسترش این سرطان می شود. هدف این تحقیق بررسی تأثیر ده هفته تمرین مقاومتی بر برخی عوامل آنژیوژنز در مردان مبتلا به سرطان پروستات بود.

***مواد و روش ها:** ۲۰ مرد مبتلا به سرطان پروستات با دامنه سنی ۵۵ تا ۶۲ سال انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه کنترل (۱۰ نفر) و مقاومتی (۱۰ نفر) تقسیم شدند. گروه تجربی به مدت ۱۰ هفته تمرین و هر هفته سه جلسه تمرین مقاومتی را انجام دادند. هر تمرین سه دور با دوازده تکرار و با شدت ۵۰ تا ۶۵ درصد یک تکرار بیشینه انجام شد. ۴۸ ساعت قبل و ۴۸ ساعت بعد از اجرای پروتکل تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتا نمونه خونی جهت اندازه گیری عامل رشد اندوتلیالی عروق (VEGF)، عامل رشد فیبروبلاست (FGF) و نیتریک اکساید (NO) گرفته شد. تغییرات درون گروهی و بین گروهی به ترتیب با استفاده از آزمون تی وابسته و تی مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

***یافته ها:** نتایج نشان داد انجام ۱۰ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی داری در سطوح VEGF ($P=0/0001$)، FGF ($P=0/0001$) و NO ($P=0/0003$)، در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل در مردان مبتلا به سرطان پروستات شد.

***بحث و نتیجه گیری:** به نظر می رسد ۱۰ هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش عوامل آنژیوژنز، قدرت و توده عضلانی و کاهش خستگی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات می گردد.

***واژه های کلیدی:** تمرین مقاومتی، سرطان پروستات، آنژیوژنز.

*آدرس مکاتبه: شهرکرد، دانشگاه شهرکرد، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی .

پست الکترونیک: md.faramarzi@gmail.com

مقدمه

سرطان پروستات دومین علت مرگ و میر در مردان سراسر دنیا به شمار می آید (۱). بر اساس آخرین آمارهای منتشر شده در سال ۲۰۱۰ از بین سرطان های مردان، سرطان پروستات شایع ترین سرطان شناخته شده و بیشترین میزان شیوع (۲۸ درصد) را دارد و دومین علت مرگ میر (۱۱ درصد) پس از سرطان ریه را به خود اختصاص داده است (۲). برآورد شده است ۴۲ درصد از مردان ۵۰ سال به بالا خطر ایجاد نشانه های هیستولوژیک سرطان پروستات را دارند (۳).

در سرطان پروستات نیز همانند دیگر سرطان ها، خوش خیم یا بدخیم بودن تومور یا نئوپلاسم نشان دهنده وخامت بیماری است (۳). تومورهای بدخیم برای رشد بیشتر از ۱ تا ۲ میلی متر مکعب نیازمند رشد شبکه عروقی جدیدی برای تامین اکسیژن و مواد مغذی هستند. سازوکاری که موجب به وجود آمدن این شرایط برای رشد بافت توموری می شود با آنژیوژنز (به وجود آمدن مویرگ های جدید از مویرگ های قبلی) ارتباط دارد (۴). تنظیم آنژیوژنز توسط هیپوکسی جزء مهمی از مکانیسم های هموستاتیک است که تامین اکسیژن به وسیله عروق را به نیازهای متابولیکی مرتبط می نماید (۵). در تومورها دسترسی به اکسیژن و مواد غذایی توسط رقابت بین سلولهایی که به سرعت در حال تکثیر هستند، محدود و انتشار متابولیت ها نیز به علت فشار بین بافتی بالا مهار می گردد (۶). در پاسخ به هیپوکسی درون توموری، فاکتورهای تحریک کننده آنژیوژنز توسط سلول های توموری، شکل گیری منبع خونی جدیدی را از عروق خونی موجود القا می کنند که برای زنده ماندن و تکثیر سلول های توموری در محیطی برای رشد و تکثیر ضروری است (۷).

در سال ۱۹۴۵ آلجیر و چالکلی اولین کسانی بودند که دریافتند رشد تومور برای توسعه یک شبکه عروقی درونی به آنژیوژنز وابسته است. در دهه ۱۹۷۰ نیز پزشک جراح فولکمن اولین کسی بود که فرض کرد هدف گیری منبع خونی از

طریق جلوگیری از آنژیوژنز، به توقف رشد تومور و حتی کوچک شدن آن منجر می شود و امروزه تئوری "آنژیوژنیک سوئیچ" یعنی تنظیم تعادل بین مولکول های آنژیوژنیک و آنتی آنژیوژنیک در محیط کوچک تومور پذیرفته شده است. هنگامی که فاکتورهای آنژیوژنیک بر تأثیر عوامل آنتی آنژیوژنیک غلبه کند، تومور ماهیت آنژیوژنیک به دست می آورد و به تشکیل رگ های خونی جدید و رشد تومور می انجامد و برعکس. مولکول های آنژیوژنیک و آنتی آنژیوژنیک که از سلول های سرطانی سرچشمه می گیرند با نوع و محل تومور تغییر می کنند. این مولکول ها با پیشرفت و برگشت تومور نیز تغییرپذیرند (۸).

یکی از مهم ترین عوامل آنژیوژنیک، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) است که قوی ترین میتوژن رشدی مخصوص سلول های اندوتلیال، با وزن مولکولی ۳۵ تا ۴۵ کیلو دالتون می باشد. هایپوکسی مشخصه بارز تومور است، هایپوکسی سلول های سرطانی می تواند یک محرک مهم برای VEGF باشد (۹). این تحریک VEGF موجب رشد، مهاجرت و بقای سلول های اندوتلیال و در نتیجه گسترش بیشتر شبکه عروقی و رشد تومور می شود اما تحریک بیشتر فاکتورهای آنتی آنژیوژنیک نسبت به فاکتورهای آنژیوژنیک به کاهش روند آنژیوژنز می انجامد، در نتیجه سبب توقف رشد تومور و حتی بازگشت آن می شود (۹). پژوهش های بالینی نقش آنتی آنژیوژنیک ها را در درمان سرطان نشان داده است و اکنون آنتی آنژیوژنیک تراپی به عنوان روش درمانی موثر استفاده می شود، که درمان با اندوستاتین یکی از مؤثرترین آنهاست. آنتی آنژیوژنیک طی شرایط خاص مثل بیماری ها یا ورزش تحت تأثیر قرار می گیرد. تغییرات سطوح VEGF طی بعضی از بیماری ها مثل بیماری های قلبی، عصبی-عروقی، روماتوئید، چاقی و سرطان به ویژه سرطان های سینه، پروستات و ریه مشخص شده است (۱۰). همچنین VEGF در مهاجرت، تکثیر و تجزیه ماتریکس سلول های اندوتلیال از جمله نیتریک اکساید (NO) می گردد (۱۱). نیتریک اکسید

NO در اندوتلیوم توسط نیتریک اکسید سنتاز آندوتلیالی سنتز و به عنوان یک تنظیم کننده پلیوتروپیک درگیر در سرطان زایی عمل می کند. نیتریک اکسید معمولاً به عنوان یک شمشیر دولبه عمل می کند. همچنین، یکی دیگر از شاخص های آنژیوژنز FGF می باشد. عوامل رشد فیبروبلاست، یا FGF ها از خانواده عوامل رشد می باشند و در آنژیوژنز، درمان زخم ها و توسعه جنینی نقش دارند. FGFs نقش کلیدی در فرآیندهای گسترش و تمایز، طیف گسترده ای از سلول ها و بافت ها را دارند. کاهش عامل FGF باعث کاهش توده عضلانی و در نتیجه ضعف عضلانی و در نهایت ناتوانی جسمانی می شود (۱۲). از آنجایی که رگ زایی و ازدیاد جریان خون درون تومور برای رشد تومور ضروری می باشد (۱۳) فرضیه ای بیان می دارد که به هنگام فعالیت های ورزشی بین ریز محیط تومور و عضلات فعال در بهره مندی از توزیع خون، اکسیژن و مواد مغذی رقابتی صورت می گیرد و از آنجایی که جریان خون تومور کاهش می یابد و متعاقباً کم اکسیژنی در قسمت میانی تومور رخ می دهد احتمال وقوع آپوپتوز در تومور افزایش می یابد (۱۴).

امروزه مکمل های درمانی متفاوتی جهت بهبود بیماران مبتلا به سرطان پروستات استفاده می شود. یکی از این شیوه ها، استفاده از تمرینات ورزشی از جمله تمرین مقاومتی می باشد. تمرین مقاومتی سازگاری هایی را در قسمت های مختلف بدن ایجاد می کند. انتقال و تغییر در فیبرهای عضله اسکلتی به خصوص فیبرهای نوع یک، هایپرتروفی عضله اسکلتی و جلوگیری از خستگی در عضله در حین کار اثر مهمی که در هنگام تمرینات مقاومتی انجام می شود افزایش زیاد جریان خون به بافت عضلانی می باشد (۱). همچنین با توجه به اینکه تمرینات مقاومتی باعث افزایش جریان خون به بافت عضلانی می شود اما نسبت به سایر تمرینات رگ زایی کمتری دارد که برای افراد مبتلا به سرطان مناسب تر می باشد (۱۵). در این راستا جونز و همکاران در مطالعه ای

نشان دادند تمرین هوازی باعث کاهش VEGF بافت تومور و افزایش VEGF توده عضلانی و ثابت شدن توده تومور نسبت به گروه کنترل در موش های مبتلا به سرطان پروستات می شود (۱۶). همچنین فتح الهی و همکاران در تحقیقی نشان دادند تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی دار سطوح VEGF و FGF زنان مبتلا به سرطان پستان می گردد (۱۷). امانی و همکاران نیز در مطالعه ای به بررسی اثر تمرینات استقامتی بر سطوح VEGF بافتی موش های مبتلا به سرطان پستان پرداختند. نتایج آنها نشان داد بعد از هشت هفته تمرین استقامتی سطوح VEGF در موش های مبتلا به سرطان پستان کاهش و حجم تومور در این موش ها کاهش معنی داری داشت (۱۸). عده ای از بیماران مبتلا به سرطان پروستات بعد از مراحل درمانی از داروهای نظیر تاموکسیفن استفاده می کنند که این دارو یک عامل قوی ضد رگ زایی است. این بیماران بعد از بهبود دچار ضعف عضلانی و خستگی ناشی از مصرف داروها می شوند (۱۹). تحقیقات مختلف نشان داده اند بیماران بعد از انجام مراحل درمانی دچار خستگی و ضعف عضلانی می شوند که ناشی از عدم خون رسانی کافی به بدن به علت کاهش عوامل آنژیوژنز است و می تواند بهبودی کامل این افراد را به تعویق اندازد (۱۹). با توجه به این فرضیه که افزایش عوامل آنژیوژنز باعث افزایش رشد تومور می شود و فعالیت ورزشی نیز می تواند باعث تغییر این عوامل شود، هدف این تحقیق بررسی تاثیر ده هفته تمرین مقاومتی بر برخی از عوامل آنژیوژنز در مردان مبتلا به سرطان پروستات بود.

مواد و روش ها

این پژوهش نیمه تجربی بود که به صورت میدانی انجام گرفت و به لحاظ استفاده از نتایج به دست آمده کاربردی می باشد. آزمودنی های تحقیق حاضر را مردان ۵۵ تا ۶۲ ساله شهر خرم آباد مبتلا به سرطان پروستات تشکیل می دادند که دارای پرونده در مراکز تخصصی شهر خرم آباد بودند. پس از هماهنگی و بررسی های اولیه، ۶۲ نفر حائز شرایط شرکت

در پژوهش بودند و شماره تلفن و آدرس محل سکونت آنها ثبت و از آنها برای حضور در این پژوهش دعوت به عمل آمد. برای انتخاب آزمودنی های این پژوهش ابتدا فهرست بیمارانی که سرطان پروستات آنها حداقل از یک ماه قبل محرز شده بود و با توجه به نتایج سونوگرافی دارای سرطان خوش خیم بودند و وارد مرحله متاستاز نشده بودند از مراکز تخصصی اورولوژی و مطب های شخصی جمع آوری شد.

با توجه به بررسی نمونه های مورد مطالعه سایر مقالات و نمونه های در دسترس (آزمودنی های که با توجه به شرایط ورودی تحقیق اعلام همکاری نمودند)، تعداد ۲۰ نفر حاضر به همکاری شدند.

پس از تشریح اهداف و مراحل اجرای پژوهش، فرم رضایت نامه شرکت در این تحقیق توسط تمام افراد شرکت کننده و یکی از اعضای خانواده درجه یک تکمیل گردید. کلیه شرکت کنندگان اطلاعات مکتوب در خصوص پژوهش دریافت نموده و پس از مطالعه، از آنها درخواست شد رضایت نامه ی کتبی را امضا نمایند. مجوزهای اخلاقی مورد نیاز برای اجرای این پژوهش از کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه شهرکرد اخذ شد. همچنین، کلیه مراحل پژوهش حاضر زیر نظر پزشک متخصص و متخصصان فیزیولوژی ورزشی انجام شد. کلیه آزمودنی ها با تایید پزشک هیچ گونه پیشینه بیماری های قلبی و عروقی، عدم انجام هرگونه عمل جراحی، فشار خون بالا، دیابت، بیماری های کلیوی و کبدی اثرگذار بر متغیرهای تحقیق را نداشتند. قد آزمودنی ها با قد سنج با دقت ۰/۰۱ متر و وزن آنها با ترازو با دقت ۰/۱ کیلوگرم اندازه گیری شد. جهت تعیین دقیق شاخص توده بدن (BMI) پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) بدست آمد. طی مدت تمرین در گروه تجربی، داروهای تجویزی توسط پزشک متخصص را مصرف می کردند. معیارهای ورود و خروج از مطالعه شامل: ۱-عدم انجام پرتو درمانی، شیمی درمانی و آندروژن درمانی ۲-عدم انجام هرگونه جراحی ۳-نداشتن هرگونه بیماری

قلبی ۴-مصرف نکردن سیگار و مشروبات الکلی ۵-نداشتن مشکل جسمانی مثل مشکلات ارتوپدی و مغزی - عصبی که مانع ورزش باشد. ۶-فشار خون کمتر از ۱۸۰/۱۱۰ PSA-۷ بیشتر از ۷ نانوگرم بر لیتر ۸-ابتلا به سرطان پروستات که از طریق دستگاه سونوگرافی تشخیص داده شده باشد.

همچنین در بررسی اولیه پرونده پزشکی شرایط زیر مورد توجه قرار گرفت و چنانچه یکی از موارد زیر در مورد هریک از بیماران صدق می کرد از وی برای شرکت در پژوهش دعوت به عمل نمی آمد: بیماری قلبی، دیابت، پر فشار خونی غیر قابل کنترل (فشار خون سیستولی ۱۴۰mmHg و فشار خون دیاستولی کم تر از ۹۰mmHg)، بیماری تیروئیدی، بیماری ذهنی، عفونت، ناهنجاری هورمونی یا ایمنی، تغییر وزن به میزان ۱۰٪ یا بیش از ۱۰٪ در ۶ ماه گذشته، متاستاز کردن، هرگونه مشکلی که شرکت آن ها را در برنامه تمرین مقاومتی مختل نماید.

سپس این افراد به طور تصادفی به دو گروه کنترل (۱۰ نفر) و تمرینات مقاومتی (۱۰ نفر) تقسیم شدند. قبل از انجام مداخله و به منظور همگن سازی، دو گروه بر اساس سن، قد، وزن، مدت زمان بیماری، شاخص توده بدنی (BMI) با یکدیگر مقایسه شدند و مشخص گردید که تفاوت معناداری بین آنها وجود ندارد (جدول ۱).

برنامه تمرین مقاومتی

تمرین مقاومتی شامل ۱۰ هفته و هر هفته ۳ جلسه تمرین بود. برنامه تمرین شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن با انواع حرکات کششی و نرمشی و سپس انجام هشت حرکت ایستگاهی به صورت دایره ای به مدت ۲۵ تا ۳۰ دقیقه بود. در انتها نیز ۱۰ دقیقه سرد کردن در نظر گرفته شد. ایستگاه های تمرینی به ترتیب شامل پرس پا، پرس سینه، حرکت پارویی، خم کردن زانوها (پشت ران)، سرشانه، پشت بازو، باز کردن زانو (جلو ران) و جلو بازو بود. برنامه تمرین در هر جلسه شامل سه دور با دوازده تکرار و با شدت ۵۰ تا ۶۵ درصد یک تکرار بیشینه بود. زمان استراحت بین ایستگاه ها

بودن توزیع داده ها جهت بررسی تفاوت های بین گروهی و درون گروهی به ترتیب آزمون t مستقل و وابسته استفاده شد.

یافته ها

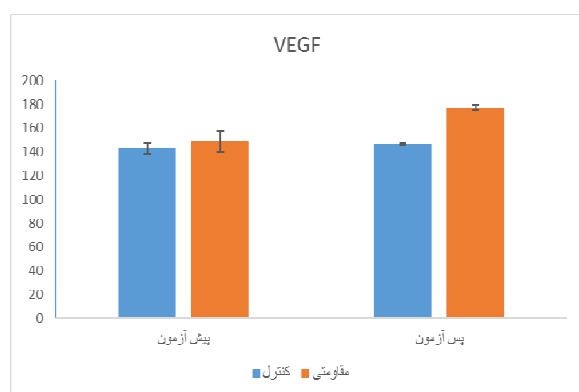
با توجه به اطلاعات موجود در جدول ۱، در مورد گروه تجربی، مقایسه میانگین های پیش آزمون و پس آزمون نشان می دهد که میزان VEGF افراد بعد از انجام تمرینات افزایش معنی داری داشته که با توجه به مقدار t بدست آمده ۳/۱۵ و سطح معنی داری ۰/۰۰۰۱، این میزان تغییر معنی دار می باشد.

جدول ۱. مقایسه تغییرات در متغیرهای اندازه گیری شده قبل و بعد از هشت هفته مداخله تمرین مقاومتی

متغیر	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	P درون گروهی	P بین گروهی
وزن (کیلوگرم)	کنترل	۷۲/۲±۴/۲	۷۴/۲±۳/۱	۰/۵۷۱	۰/۶۲۲
	مقاومتی	۷۰/۲±۸/۵	۷۳/۶±۱/۳	۰/۵۱۱	
شاخص توده بدن	کنترل	۲۰/۱±۳/۷۲	۲۰/۹۷±۲/۱	۰/۷۳۱	۰/۵۸
	مقاومتی	۲۱/۲±۲/۹	۲۳/۲±۲/۲	۰/۵۶۶	
VEGF (pg/ml)	کنترل	۵±۱۴۳	۱±۱۴۷	۰/۸۲۱	*۰/۰۰۰۱
	مقاومتی	۹±۱۴۹	۲±۱۷۷	*۰/۰۰۰۱	
NO (میکرومول)	کنترل	۱۵/۱±۲/۲۲	۱۵/۰±۹/۹	۰/۶۶۶	*۰/۰۰۰۱
	مقاومتی	۱۶/۱±۲۲/۵	۲۱/۱±۱/۱	*۰/۰۰۳	
FGF (pg/ml)	کنترل	۶/۱±۱۵/۷۷	۶/۱±۳۶/۷۹	۰/۶۳۴	*۰/۰۰۰۱
	مقاومتی	۶/۱±۷۸/۲	۹/۱±۱۵/۵	*۰/۰۰۰۱	

* تفاوت معنی دار (P<۰/۰۵).

در مورد گروه کنترل نتایج بدست آمده (مقدار t بدست آمده ۲/۷۹ و سطح معنی داری ۰/۸۲۱)، حاکی از عدم تفاوت معنی دار بین دو مرحله است. مقایسه میزان تغییرات پیش آزمون و پس آزمون VEGF بین دو گروه کنترل و تجربی، تفاوت معنی داری را نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). مقایسه پیش آزمون و پس آزمون VEGF بین دو گروه تجربی و کنترل در شکل ۱ آورده شده است.



شکل ۱. مقایسه تغییرات پیش آزمون و پس آزمون VEGF (پیکوگرم بر میلی لیتر) در دو گروه مورد مطالعه

۴۵ تا ۶۰ ثانیه و زمان استراحت بین هر دور ۹۰ ثانیه در نظر گرفته شد. اصل اضافه بار به گونه ای طراحی شده بعد از هر دو هفته تمرین یک آزمون تکرار بیشینه برای هر تمرین در نظر گرفته شد و مقدار ۵٪ وزنه اضافه شد. برای تعیین یک تکرار بیشینه از فرمول زیر استفاده شد (۱).

$$1RM = \frac{\text{وزنه جابه جا شده (کیلوگرم)}}{[0.0278 \times (\text{تعداد تکرار تا خستگی}) - 0.278]}$$

خون گیری و اندازه گیری متغیرهای بیوشیمیایی

نمونه خونی ۴۸ ساعت قبل و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین به میزان ۵ سی سی جمع آوری شد. نمونه های خونی با دور ۲۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه برای جدا سازی سرم سانتریفیوژ شدند. سپس سرم برای آنالیزهای بعدی شاخص های مورد نظر در تحقیق در ظرف های ویژه اپندورف توزیع و بلافاصله در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. جهت سنجش VEGF از کیت سیگما (آلدريج، آمریکایی) با حساسیت ۳/۶ pg/ml و با حساسیت درون گروهی ۳/۱-۳/۵٪، جهت سنجش NO کیت سنجش میزان NO (نیتریک اکساید) محصول کمپانی بیوکر آلمان تهیه شده توسط شرکت پادگین طب با حساسیت ۱/۱ میکرومول در لیتر و جهت سنجش FGF از کیت شرکت هانگزو چین با حساسیت ۰/۳۹ pg/ml و با CV ۵/۶٪ تا ۳/۸٪ استفاده گردید. متغیرهای تحقیق با استفاده از دستگاه الایزا STAT FAX ۲۱۰۰ ساخت کشور ژاپن و با کیت های مخصوص سنجیده شد.

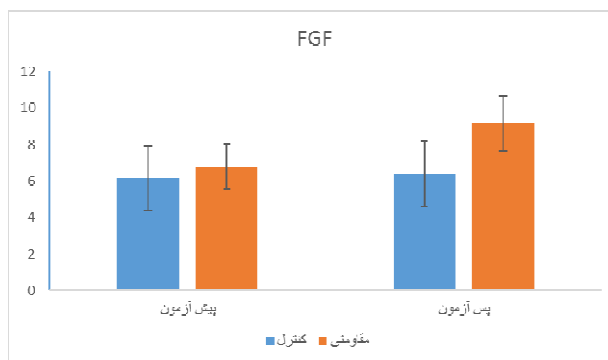
تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از SPSS ویرایش ۱۹ انجام گردید. برای توصیف داده ها از شاخص های توصیف مرکزی و پراکندگی و برای مقایسه میانگین ها از آمار استنباطی استفاده شد. برای این منظور، ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف توزیع طبیعی داده ها بررسی شد. با توجه به طبیعی

بحث و نتیجه گیری

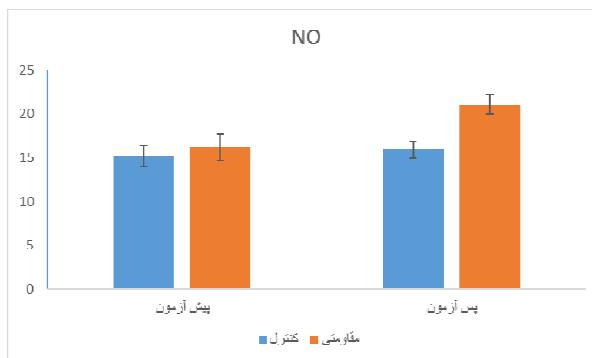
در تحقیق حاضر به بررسی تاثیر تمرین مقاومتی بر فاکتورهای موثر رگزایی پرداخته شد. این فاکتور ها می توانند نقش موثری در بقا یا عدم بقای بیمار داشته باشد. نتایج نشان داد ده هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی داری در میزان عوامل رگزایی مردان مبتلا به سرطان پروستات گردید. این یافته با نتایج مطالعه ی فتح الهی و همکاران که نشان دادند هشت هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش سطوح آنژیوژنز زنان مبتلا به سرطان پستان می گردد همخوانی دارد (۱). نتایج این تحقیق با نتایج مطالعه ی نورشاهی و همکاران که تاثیر ۶ هفته تمرین استقامتی بر میزان VEGF و اندوستاتین بافت توموری در موش های صحرایی مبتلا به سرطان پستان را بررسی کردند همخوانی دارد. آنها نشان دادند تمرین استقامتی باعث افزایش VEGF در موش ها گردید (۲۰). همچنین با نتایج مقاله رابرت و همکاران که به بررسی اثر تمرینات هوازی بر عوامل رگزایی در موش های مبتلا به سرطان پستان پرداختند همخوانی دارد. نتایج تحقیق رابرت و همکاران نشان داد تمرین هوازی باعث افزایش عوامل آنژیوژنز در موش های مبتلا به سرطان پستان شد. نتایج این مطالعه با تحقیق جیان و همکاران که نشان دادند سه هفته تمرینات استقامتی باعث افزایش VEGF موش های مبتلا به سرطان گردید همخوانی دارد. همچنین با نتایج امانی شلمزاری و همکاران که به بررسی اثر تمرینات استقامتی بر VEGF موش های مبتلا به سرطان پستان پرداختند همخوانی ندارد. نتایج تحقیق شلمزاری و همکاران نشان داد تمرین استقامتی باعث کاهش در سطوح VEGF گردید (۱۸). نتایج این تحقیق با نتایج جونز و همکاران (۲۰۱۵) همخوانی ندارد. جونز و همکاران در مطالعه خود از پیوند سلول های آدنو کارسینومای انسانی در موش ها استفاده کردند بودند (۱۶). در حالی که در تحقیق حاضر از نمونه های انسانی که مراحل درمانی خود را طی کرده اند استفاده شد. همچنین جونز و همکاران در مطالعه خود نشان دادند تمرینات ورزشی باعث کاهش VEGF

با توجه به اطلاعات موجود در جدول ۱، در مورد گروه تجربی، مقایسه میانگین های پیش آزمون و پس آزمون نشان می دهد که میزان FGF آزموننی ها بعد از انجام تمرینات مقاومتی افزایش معنی داری داشته که با توجه به مقدار t بدست آمده ۱/۴۸ و سطح معنی داری ۰/۰۰۱، این میزان تغییر معنی دار بود. در مورد گروه کنترل نتایج بدست آمده (مقدار t بدست آمده ۱/۱۵ و سطح معنی داری ۰/۶۳۴) حاکی از عدم تفاوت معنی دار بین دو مرحله است. مقایسه میزان تغییرات FGF بین دو گروه کنترل و تجربی، تفاوت معنی داری را نشان داد ($P=0/001$). مقایسه پیش آزمون و پس آزمون FGF بین دو گروه تجربی و کنترل در شکل ۲ آورده شده است.



شکل ۲. مقایسه تغییرات پیش آزمون و پس آزمون FGF (میکروگرم بر لیتر) در دو گروه مورد مطالعه

مقایسه میانگین های پیش آزمون و پس آزمون نشان می دهد که میزان NO آزموننی ها بعد از انجام تمرینات مقاومتی معنی دار بود. در مورد گروه کنترل نتایج بدست آمده حاکی از عدم تفاوت معنی دار بین دو مرحله است. همچنین، مقایسه میزان تغییرات NO بین دو گروه کنترل و تجربی، تفاوت معنی داری را نشان داد ($P=0/001$) (شکل ۳)



شکل ۳. مقایسه تغییرات پیش آزمون و پس آزمون NO (میکرومول در لیتر) در دو گروه مورد مطالعه.

بافت تومور و افزایش VEGF توده عضلانی و ثابت شدن توده تومور نسبت به گروه کنترل در موش های مبتلا به سرطان پروستات می شود (۱۶). از علل تناقض این تحقیق با سایر تحقیقات مربوط به نوع آزمودنی ها، پروتکل تحقیق، مدت و شدت تمرین و نوع سرطان می باشد.

از علل افزایش عوامل رگزایی در این تحقیق می توان محرک های رگزایی که تحت تاثیر تمرین مقاومتی قرار گرفتند اشاره کرد. محرک های رگزایی مجموعه ای از عوامل هستند که موجب تحریک تشکیل عروق جدید می شوند. مهم ترین این عوامل هایپوکسی، نیروهای همودینامیکی، متابولیت ها، اتساع کننده های عروقی، انقباض عضلانی، برخی از سایتوکاین ها، و انواع کشش ها دانست (۲). هایپوکسی از علل اصلی افزایش عوامل رگزایی است. در شرایط هایپوکسی سلول های هسته دار قادرند به کمبود اکسیژن پاسخ دهند. در نمونه های تحقیق چون به دلایلی مثل شیمی درمانی و مراحل درمانی و همچنین عدم فعالیت بدنی در طولانی مدت تمرینات مقاومتی منجر به افزایش شرایط هایپوکسی در این بیماران گردیده است که در این شرایط افزایش چشمگیری در پروتئین و mRNA فاکتور ناشی از هایپوکسی (HIF-1) رخ می دهد که در انواع بافت های پستانداران و بطور ویژه در عضلات اسکلتی بیان می شود. کمپلکس HIF-1 بعد از شکل گیری می تواند عناصر واکنش دهنده به هایپوکسی را که روی ژن های هدف که در هسته قرار دارند شناسایی کنند (۲۱) که سرانجام منجر به رونویسی ژن VEGF می شوند. درجه ای که هایپوکسی موجب بیان VEGF می شود مشخص نیست و بطور چشمگیری بین گونه های حیوانی و انواع بافت ها متفاوت می باشد. تحقیقات در زمینه ورزشی نشان داده اند تمرینات ورزشی به بیان mRNA و پروتئین VEGF بالاتری منجر می گردد. تمرینات قدرتی سبب افزایش ۳ تا ۴ برابری جریان خون می شود که این افزایش می تواند باعث ایجاد نیروهای همودینامیکی (شیر استرس) می شود (۲۲).

منظور از شیر استرس نیروهای همودینامیکی موازی با جدار دیواره عروقی است که از اصطکاک جریان خون با جداره حاصل می شود. شیر استرس بطور عمده سبب آرتروژنز و آنژیوژنز می گردد. بنظر می رسد افزایش حاد و فوری شیر استرس بیشتر موجب ترشح اتساع کننده ای عروقی به ویژه NO می گردد و از این طریق عروق متسع می شوند. اما افزایش مزمن شیر استرس سبب تغییرات ساختاری، به ویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می شود (۲۳). شیر استرس از طریق فعال سازی کانال های یونی به ویژه کانال های پتاسیمی موجب تولید و افزایش NO می شود این تغییرات موجب فعال سازی گیرنده های تیروزین کینازی فاکتورهای رشد به ویژه VEGF می شود. همچنین، نشان داده شده است که شیر استرس از طریق گیرنده های اینتگرینی $\alpha\beta3$ موجب بیان فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) از سلول های اندوتلیال عروقی می شود که نهایتاً منجر به افزایش FGF می گردد (۲۴). بنابراین یکی از عواملی که منجر آزاد شدن سطوح VEGF سرمی بیشتر گروه تجربی نسبت به گروه کنترل گردید بالاتر بودن جریان خون عضله افراد تمرین کرده که موجب می شود شیر استرس بیشتری به جدار عروق وارد گردد.

یکی دیگر از متغیرهای این تحقیق که ممکن است باعث افزایش VEGF شده باشد نیتریک اکسید (NO) است. اکسید نیتریک بطور موضعی توسط آندوتلیوم عروق عضلانی و تارهای عضلانی در طی انقباض و در پاسخ به جریان خون بالا یا به عبارتی افزایش شیر استرس ترشح می شود. منبع اصلی تولید اکسید نیتریک در سلول های اندوتلیال eNOS می باشد که در طی تمرین ورزشی و شیر استرس فعال می شود (۲۵). تمرین مقاومتی با تاثیر روی حسگرهای مکانیکی (پروتئین-G) که در غشاء سلول های اندوتلیال وجود دارد موجب فعال سازی eNOS و نهایتاً تولید NO می شود (۱۵). در طی مراحل اولیه آنژیوژنز، تنظیم افزایشی VEGF به شیراسترس و آزاد شدن NO وابسته است اما در مراحل

بعدی آنژیوژنز، درگیری NO در فرآیند آنژیوژنز مستقل از VEGF می باشد. همچنین می توان یکی از دلایل افزایش NO در اثر تمرینات مقاومتی تا حدودی تولید رادیکال های آزاد و افزایش و تولید آنتی اکسیدان ها دانست. تحقیقات مختلف نشان داده است که تمرینات مقاومتی باعث افزایش رادیکال های آزاد می شود و مطالعات مختلف از دلبه بودن NO در تمرینات ورزشی نام برده اند (۱۵).

همچنین از دلایل افزایش VEGF بر اثر تمرینات مقاومتی را می توان افزایش آدنوزین نام برد. آدنوزین محصول متابولیسم ATP می باشد. در شرایط کمبود اکسیژن و یا انقباض عضلانی، مقدار قابل توجهی آدنوزین تولید می شود. تحقیقات نشان داده اند که آدنوزین افزایش یافته باعث افزایش اتساع پذیری عروق عضلات، ارتقاء تعادل انرژی، افزایش بیان فاکتورهای رشدی، افزایش تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال و نهایتاً تشکیل عروق جدید در بافت های مختلف می شود (۲۶). ادایر و همکاران نشان دادند که ۵۰ تا ۷۰ درصد پاسخ رگزایی در شرایط هایپوکسی توسط آدنوزین میانجی گری می شوند (۱۷). در رابطه با سایر متابولیت ها، از آنجایی که تمرینات مقاومتی تا حدودی لاکتات تولید می کند لاکتات تولیدی بوسیله تحریک تولید VEGF و فیبروبلاست ها توسط سلول های اندوتلیال و ماکروفاژها سنتر کلاژن را توسعه می دهد. نشان داده شده است که لاکتات بطور غیر مستقیم از طریق افزایش تولید VEGF مهاجرت سلول های اندوتلیال را میانجی گری می کند (۱۷).

از آنجایی که تمرینات قدرتی همراه با کشش های چرخه ای و کشش استاتیکی همراه است بنابراین، می توان نتیجه گرفت از علل افزایش عوامل رگزایی در این تحقیق کشش چرخه ای و کشش ایستاتیک می باشد. برعکس شیر استرس که تنها سلول های اندوتلیال عروقی را تحت تاثیر قرار می دهد اعمال بار یا کشش منجر به فعال سازی طیف وسیعی از سلول ها از جمله میوسیت

های عضله اسکلتی، سلول های ماهواره ای، فیبرو بلاست های بین بافتی، سلول های عضله صاف عروقی، پری سیت ها، سلول های اندوتلیال می شود. نشان داده شده است که میزان ترشح فاکتورهای آنژیوژنیک، بسته به نوع محرک اعمال شده، متفاوت است و ترشح سطوح MMP تنها زمانی که عضله تحت کشش قرار می گیرد از طریق جوانه زدن باعث تشکیل عروق جدید می شود (۲۶).

بطور کلی، انقباض عضله اسکلتی نیز از جمله نیروهای مکانیکی خارج از عروق است که به طور مستقل از افزایش جریان خون عضله، فرآیند رگزایی در عضله اسکلتی را تحریک می کند. بنابراین خود انقباضات عضله اسکلتی در حرکات قدرتی به طور مستقل می تواند عامل آنژیوژنز در این بیماران باشد.

عقیده عمومی بر این فرضیه می باشد که بافت سرطانی برای رشد خود نیاز به رگزایی دارد و با توجه به این فرضیه بیماران مبتلا به سرطان به دلیل تاثیر تمرینات ورزشی بر عوامل رگزایی فعالیت ورزشی را انجام نمی دهند و با توجه به نتایج سایر تحقیقات می توان نتیجه گرفت که فعالیت ورزشی از جمله تمرین مقاومتی باعث جذب مواد غذایی به بافت عضلانی از طریق رگزایی و در نتیجه کاهش دسترسی بافت سرطانی به مواد غذایی می شود و در نتیجه مانع از رشد بافت سرطانی می گردد. بنابراین، به نظر می رسد تمرین مقاومتی می تواند باعث تغییر آنژیوژنز از شرایط پاتولوژیک در مردان مبتلا به سرطان پروستات به شرایط فیزیولوژیک گردد.

تشکر و قدردانی

از تمامی افراد مبتلا به سرطان پروستات که ما را در انجام دادن این تحقیق یاری نمودند تشکر و قدردانی می نمایم. این مقاله مستخرج از رساله دکتری تخصصی بیوشیمی و متابولیسم ورزشی دانشگاه شهرکرد مصوب ۹۵/۱۲/۲۲ می باشد.

References

1. Fathollahi Shoorabeh F, Dabidiroshan V, Sheikh Saraf B, Nuri R. Investigating the Effects of Regular Resistance Training and Prostatic Massage on Proinflammatory Markers and Serum Prostate-Specific Antigen Levels in Males with Prostate Cancer, Middle East J Rehabil Health Stud. 2016 ;3(1):e33651.
2. Rafiemanesh H, Enayatrad M, Salehiniya H. Epidemiology and Trends of Mortality from prostate cancer in Iran. J Isfahan Med Sch. 2015; 33(330): 515-21.
3. Clemons M, Danson S, Howell A. Tamoxifen ('Nolvadex'): a review: Antitumour treatment. Cancer Treat Rev 2002; 28(4):165-180.
4. Farzanegi P, Habibian M, Delavari H. The effect of aerobic exercise on the levels of vascular endothelialgrowth factor and glucose in hypertensive postmenopausal women: a randomized clinical trial. Qom Univ Med Sci. 2014; 8(4): 6-12. (In Persian)
5. Tayebe RT, Baharara J. A review on Angiogenesis in Tumor. J Cell Tissue. 2014; 5(1): 89-100.
6. Jahani M, HoseinModaressi M, Mansouri K. Hypoxia inducible factor: It's role in angiogenesis and tumor. Tehran Univ Med J. 2016; 173(11): 757-766.
7. Semenza GL. HIF-1: using two hands to flip the angiogenics witch. Cancer Metastasis Rev. 2000;19(1-2): 59-65.
8. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med. 1971; 285(21): 1182-1186.
9. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. Brain Behav Immun. 2011; 25(2): 811-816.
10. Kamat A, Rajoria S, George A, Suriano R, Shanmugam A, Megwalu U, et al. Estrogen-mediated angiogenesis in thyroid tumor microenvironment is mediated through VEGF signaling pathways. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 137(11): 1146-1153.
11. Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer. Frontiers Biosci. 2012; 5(1): 461-478.
12. Langston W, Childow JH, Booth BH, Barlow SC, Lefer DJ, Patel RP, et al. Regulation of endothelial glutathione by ICAM-1 governs VEGF-A-mediated eNOS activity and angiogenesis. Free Radic Biol Med. 2007; 42(5): 720-729.
13. Sasser AK, Sullivan NJ, Studebaker AW, Hendey LF, Axel AE, Hall BM. Interleukin-6 is a potent growth factor for ER- α -positive human breast cancer. FASEB J. 2007; 21(13): 3763-3770.
14. Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer. J Clin Oncol. 2005; 23(8): 1782-1790.
15. Shekarchizadeh P, Khazaei M, Gharakhanlou R, Karimian Safarzadeh A. The Effects of Resistance Training on Plasma Angiogenic Factors in Normal Rats. J Isfahan Med School .2012; 20(30): 176-180.
16. Jones LW, Antonelli J, Masko EM, Broadwater G, Lascola CD, Fels D. et al. Exercise modulation of the host-tumor

- interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer. *Appl Physiol*. 2012; 113(2): 263-272.
17. Fathollahi F, Tarverdizadeh B, Kheyhani M. The impact of eight weeks of resistance training on some angiogenesis indicators in women with breast cancer. *Iranian J Obstet, Gyneco Infertil*. 2017; 20(3): 9-17.
 18. Amani-Shalamzari S, Aghaalinejad H, Alizadeh S, Kazmi A, Saei MA, Minayi N, et al. The effect of endurance training on the level of tissue IL-6 and VEGF in mice with breast cancer. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2014; 16(2):10-21.
 19. Ergun M, Eyigor B, Kara C. Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related molecules, quality of life, fatigue and depression in breast cancer patients. *Europ J Cancer Care*. 2013; 22: 626-637.
 20. Noorshahi M, Babaei A, Bigdeli MR, Ghasemi BM. The effect of six weeks of resistance training on tumor tissue VEGF and endostatin in mice with breast cancer. *Sport Biosci*. 2013; 5(17): 27-46. (In Persian)
 21. Myllyharju J, Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles. *Biol Chem*. 2013; 394(4): 435-448.
 22. Greer SN, Metcalf JL, Wang Y, Ohh M. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *EMBO J*. 2012; 31(11): 2448-2460.
 23. Friedmann B, Frese F, Menold E, Bartsch P. Effects of acute moderate hypoxia on anaerobic capacity in endurance-trained runners. *Eur J Appl Physiol*. 2007; 101(1): 67-73.
 24. Pirouz M, Nourshahi M. The effect of eight weeks training in hypoxia-normobaric and normal situation on serum VEGF, erythropoietin concentration, fatigue index and VO₂max. *Quart J Sport Biosci Res*. 2013; 3(10): 19-31. (In Persian)
 25. Zielinski MR, Muenchow M, Wallig MA, Horn PL, Woods JA. Exercise delays allogeneic tumor growth and reduces intra tumoral inflammation and vascularization. *J Appl Physiol*. 2004; 96(6): 2249-2256.
 26. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11(9): 607-615.

The Effects of Ten Weeks Resistance Training on Resting Levels of Some Angiogenesis Factors Among Men with Prostate Cancer

Fathollahi shoorabeh F,¹ Faramarzi M^{*2}, Hemmati R³, Nuri R⁴

1. PhD Student in Sport Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

2. Associate Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Humanities, Shahrekord University, Shahrekord, Iran, md.faramarzi@gmail.com

3. Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

4. Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Kish International Campus, Tehran.

Received: 25 Sep 2017 **Accepted:** 20 Nov 2017

Abstract

Background: Prostate cancer is the second most prevalent cancer among men and the eighth leading cause of death in Iran. In pathological conditions, angiogenesis increases the chance of metastasis and thus spreads cancer. The aim of the present study was to examine the effects of 10 weeks of resistance training on some angiogenesis factors among men affected by prostate cancer.

Materials and Methods: Twenty men with prostate cancer aged between 55 and 62 were selected and randomly divided into control (n=10) and resistance training groups (n=10). The experimental group performed 10 weeks of resistance training, three sessions per week. Each exercise includes three sets of twelve repetitions with the intensity of 50-65 percent of 1RM. In order to measurement of NO, FGF and VEGF, blood samples were taken from the participants after 12 hours fasting state 24 hours before and 48 after the last training. For comparison of means between and within group's independent and dependent T test were used, respectively.

Results: The results showed that ten weeks of resistance training significantly increase the levels of VEGF (P=0.0001), FGF (P=0.0001) and NO (P=0.0003) in men suffering from prostate cancer.

Conclusion: It appears 10 weeks of resistance training cause increase the level of angiogenesis factors, muscular strength and mass and decrease fatigue in men affected by prostate cancer.

Keywords: Resistance Training, Prostate Cancer, Angiogenesis.

***Citation:** Fathollahi shoorabeh F, Faramarzi M, Hemmati R, Nuri R. The Effects of Ten Weeks Resistance Training on Resting Levels of Some Angiogenesis Factors Among Men with Prostate Cancer. Yafte. 2017; 19(4):129-139.