DOI: 10.22122/jims.v36i479.10081 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و ششم/شماره‌ی ۴۷۹/هفته‌ی سوم تیر ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۲/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۴/۷ تاریخ چاپ: ۱۳۹۷/۴/۱۵

تأثیر مکمل‌دهی گلبرگ زعفران زیبا بر عامل رشد اندوتلیال عروقی و اندواستاتین سرمی به دنبال تمرین هوازی شدید در بیماران پیوند عروق کرونری

حسین نیک ملکی[۱]، بابک عدلی[۲]، خسرو میناوند[۳]، مجتبی دستجانی فراهانی[۴]، اسماعیل ارتگلی فراهانی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از اجرای این پژوهش، بررسی تأثیر مکمل‌دهی زعفران بر عامل رشدی اندوتلیال و اندوستاتین سرمی به دنبال تمرین شدت بالا در بیماران پیوند عروق کرونری بود.

روش‌ها: پژوهش حاضر، از نظر روش‌شناسی نیمه‌تجربی و از نوع کاربردی بود. تعداد ۳۰ نفر از بیمارانی که حدود یک ماه از عملشان گذشته بود، انتخاب شدند و به طور تصادفی در گروه‌ها قرار گرفتند. گروه تناوبی شدید، در هر جلسه دو زمان ۱۰ دقیقه‌ای (۱۵ ثانیه فعالیت با ۱۰۰ درصد برون‌ده اوج توان و ۱۵ ثانیه استراحت غیر فعال و ۴ دقیقه استراحت بین دو نوبت ۱۰ دقیقه‌ای) به فعالیت پرداخت و گروه مکمل، در کنار تمرین روزانه، ۳۰۰ میلی‌گرم مکمل زعفران را بعد از وعده‌ی ناهار مصرف نمود. قبل و پس از اجرای شیوه‌نامه، نشانگرهای آنژیوژنز مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. از آزمون ANOVA و آزمون تعقیبی Bonferroni برای تعیین اختلاف و تشخیص محل تفاوت استفاده شد. کلیه‌ی تحلیل‌های آماری در سطح $P < ۰/۰۵$ انجام شد.

یافته‌ها: اجرای تمرینات تناوبی، باعث افزایش معنی‌داری در مقدار عامل رشدی اندوتلیال، افزایش معنی‌داری در کسر تزریقی و کاهش معنی‌داری در مقدار اندوستاتین در بین گروه‌های تمرین و تمرین با مکمل نسبت به گروه شاهد شد ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه مشخص شد که تمرین تناوبی با افزایش عامل رشدی اندوتلیال و کاهش اندوستاتین، تمرین ایمن و مؤثری در بهبود عوامل آنژیوژنز و سرکوبگر عامل مهاری آنژیوژنز در بیماران قلبی پس از عمل بای‌پس می‌باشد.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی، عامل رشدی اندوتلیال، اندوستاتین، زعفران، بیماران قلبی

ارجاع: نیک ملکی حسین، عدلی بابک، میناوند خسرو، دستجانی فراهانی مجتبی، ارتگلی فراهانی اسماعیل. **تأثیر مکمل‌دهی گلبرگ زعفران زیبا بر عامل رشد اندوتلیال عروقی و اندواستاتین سرمی به دنبال تمرین هوازی شدید در بیماران پیوند عروق کرونری.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۹): ۵۰۹-۵۰۲

مقدمه

بیماری قلبی- عروقی (Coronary heart disease یا CHD) یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر در جوامع امروزی به شمار می‌رود (۱). پیوند عروق کرونری (Coronary artery bypass surgery یا CABG) به منظور بهبود وضعیت عملکرد قلبی- عروقی در آن دسته از بیماران شریان کرونری انجام می‌شود که مبتلا به گرفتگی عروق کرونر یا آترواسکلروزیس هستند (۲). همان طور که مشخص است، بیماران مبتلا به پیوند عروق کرونری به علت دارا بودن زمینه‌ی آترواسکلروزیس، زمینه‌ی لازم برای سکته‌ی مجدد را دارند و بازتوانی قلبی، روش مؤثری برای پیش‌گیری از سکته‌ی مجدد است. فعالیت بدنی به عنوان تداخل غیر دارویی برای پیش‌گیری اولیه و ثانویه از بیماری کرونری قلبی محسوب می‌شود (۳). از طرفی، مشخص شده است که مصرف مکمل‌ها به ویژه

۱- دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی قلب و عروق و تنفس، گروه تربیت بدنی، اداره‌ی آموزش و پرورش ناحیه‌ی دو، اراک، ایران

۲- متخصص جراحی عمومی، بیمارستان میلاد، تهران، ایران

۳- متخصص بیماری‌های قلبی- عروقی، گروه قلب و عروق، بیمارستان امیرکبیر، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۴- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۵- کارشناس ارشد، اداره‌ی آموزش و پرورش، فراهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حسین نیک ملکی

Email: maleki13578@gmail.com

مکمل‌هایی که اثر آنتی‌اکسیدانی دارند از تخریب غشا و آترواسکلروزیس جلوگیری می‌کنند (۴).

یکی از این آنتی‌اکسیدان‌ها، زعفران است. زعفران کلاله‌ی خشک شده‌ی گل‌های زعفران می‌باشد. کروسین، کروستین و سافرانال مواد مؤثر اصلی زعفران می‌باشند (۵). زعفران به عنوان محافظ، از وارد آمدن آسیب به کروموزم‌ها جلوگیری می‌کند و تعدیل کننده‌ی پراکسیداسیون چربی است و یک آنتی‌اکسیدان قوی به حساب می‌آید (۶).

توسعه‌ی عروق در افراد بالغ تحت شرایط پاتولوژیک خاص نظیر دیابت و همچنین، در روند تطابق به شرایط خاص فیزیولوژیک ناشی از فعالیت بدنی مشاهده می‌شود. این فرایند، به طور کلی تحت کنترل عوامل آنژیوژنیک (تحریک کننده‌ها) و آنژواستاتیک (مهار کننده‌ها) قرار دارد که در بین عوامل مختلف متابولیکی اثرگذار بر این فرایند، عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor یا VEGF) از مهم‌ترین محرک‌ها و اندوستاتین از مهم‌ترین عوامل مهار کننده هستند (۷).

VEGF، قوی‌ترین میتوژن رشدی مخصوص سلول‌های اندوتلیال، با وزن مولکولی ۴۵-۳۵ کیلودالتون است (۸). VEGF از طریق اتصال به گیرنده‌ی خود یعنی Vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) موجب بقا، تکثیر سلول‌های اندوتلیال و در نهایت تشکیل عروق جدید می‌شود. این اتصال، باعث فعال‌سازی Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPHاکسیداز) -جایگاه اصلی تولید رادیکال آزاد در سلول‌های اندوتلیال- و به دنبال آن، تولید اکسیدان می‌شود که این اکسیدان‌ها برای پیام‌دهی پاسخ آنژیوژنیک VEGF ضروری‌اند (۹).

اندوستاتین، قطعه‌ای جدا شده از کلاژن XVIII با وزن مولکولی ۲۰ کیلودالتون است که از طریق فرایند پروتئولیتیک فعال می‌شود. توانایی اندوستاتین در بازدارندگی از رشد تومور و آنژیوژنز در تحقیقات به طور وسیع ثابت شده است که با بازدارندگی از عملکرد سلول‌های اندوتلیال موجب توقف تأثیرگذاری آن‌ها می‌شود (۱۰). سطوح VEGF و اندوستاتین طی شرایط خاص مانند بیماری و ورزش تحت تأثیر قرار می‌گیرد. رواسی و همکاران، به بررسی اثر دو نوع تمرین هوازی و تناوبی شدید بر پاسخ VEGF در مردان غیر ورزشکار پرداختند و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نکردند (۱۱). تحقیقات مختلفی در زمینه‌ی مکمل‌دهی زعفران انجام گرفته است. به عنوان نمونه، نورشاهی و همکاران، پس از ۵ روز مکمل‌دهی زعفران به این نتیجه رسیدند که کروسین با دز بالا، با عصاره‌ی زعفران با دز متوسط (۵۰ میلی‌گرم) برابری می‌کند و این بدان معنی است که عصاره‌ی زعفران، عملکرد بیشتری نسبت به کروسین در کاهش عوامل خطرزای قلبی و افزایش فعالیت ضد اکسایشی دارد (۹).

در مورد خواص مطلوب قلبی- عروقی زعفران تحقیقات چندی صورت گرفته است. می‌توان گفت تمرینات ورزشی مختلف اثرات سودمندی در بهبود وضعیت بیماران قلبی- عروقی داشته است و از طرفی، تحقیقات پیشین بیان کرده‌اند که مصرف مواد آنتی‌اکسیدانی باعث بهبود عملکرد هوازی و همچنین، آنژیوژنز بیماران می‌شود. این تحقیق به دنبال آن بود که به دو سؤال اساسی پاسخ دهد که «آیا ترکیب تأثیر تمرین تناوبی شدت بالا و مکمل‌دهی زعفران می‌تواند عملکرد هوازی این بیماران را ارتقا دهد؟» و همچنین، «ترکیب این دو متغیر چه اثری بر روی عوامل آنژیوژنز دارند؟».

روش‌ها

تحقیق حاضر به روش نیمه‌تجربی و از نوع کاربردی بود. این مطالعه، در قالب طرح سه گروهی شامل گروه تمرین تناوبی، گروه تمرین تناوبی به همراه مکمل و گروه شاهد با ارزیابی پیش‌آزمون و پس‌آزمون با کد اخلاقی IR.SSRI.REC.1396.205 بود. کلیه‌ی آزمون‌ها دردو نوبت قبل و پس از مداخله و در یک جلسه انجام شد. جامعه‌ی آماری این پژوهش، بیماران پیوند عروق کرونری و نمونه‌های آماری این تحقیق شامل بیمارانی بود که در سال ۱۳۹۶ به بیمارستان آموزشی- درمانی امیرکبیر اراک مراجعه نموده و عمل بای‌پس (پیوند عروق کرونری) انجام داده بودند و پس از ۴ هفته استراحت در خانه، برای انجام برنامه‌ی بازتوانی قلبی به این مرکز مراجعه نموده بودند. نمونه‌گیری داوطلبانه و تقسیم‌بندی به صورت تصادفی انجام شد. ابتدا با دادن فراخوان شرکت داوطلبانه، تعداد ۳۰ نفر از واجدین شرایط به صورت هدفمند انتخاب شدند.

معیار ورود به مطالعه عبارت از گذشتن یک ماه از زمان عمل جراحی بیمار و نداشتن معیارهای خروج از مطالعه مانند آنژین صدری ناپایدار، نارسایی قلبی جبران نشده، آنفارکتوس قلبی طی ۴ هفته‌ی گذشته، آریتمی‌های بطنی پیچیده و یا هر گونه محدودیت برای انجام فعالیت ورزشی بودند. سپس، پرسش‌نامه‌های داده‌های شخصی، سوابق پزشکی و ورزشی و فرم رضایت‌نامه با آگاهی کامل از نحوه‌ی اجرای کار به آزمودنی‌ها داده شد. این تحقیق در محدوده‌ی زمانی بین ماه‌های آذر تا بهمن انجام گرفت.

افراد گروه‌های مورد مطالعه به طور مساوی و به صورت تصادفی (ساده) در سه گروه تمرین تناوبی، گروه مکمل و تمرین تناوبی و گروه فقط شاهد قرار گرفتند. گروه مکمل، پودر خشک شده‌ی گلبرگ زعفران زیبا به مقدار ۳۰۰ میلی‌گرم در روز دریافت کردند. این پودر، توسط گروه تحقیقی گیاهان دارویی علی‌آباد اراک تهیه شده بود و توسط فردی غیر از محقق (دو سو کور) به گروه مکمل داده

شد. گروه شاهد، افرادی بودند که برای تمرین ورزشی اعلام آمادگی نمودند، اما بنا بر اصول تحقیق و رضایت شخصی در تمرین ورزشی شرکت نکردند و بعد از دو ماه که برنامه‌ی تمرین به اتمام رسید، برای دستیابی به مزایای تمرین به تمرین بازتوانی پرداختند. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی شامل قد (قد سنج سکا با حساسیت ۵ میلی‌متر)، وزن (ترازوی سکا با حساسیت ۱۰۰ گرم) و نمایه‌ی توده‌ی بدن (Body mass index یا BMI) بر اساس فرمول وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) اندازه‌گیری شد.

برای تعیین برونده توان اوج، ابتدا به منظور گرم کردن، افراد ۱۰ دقیقه با توان ۲۰ وات رکاب زدند. سپس، مقاومت اولیه بر روی ۶۰ وات تنظیم و هر دقیقه ۱۵ وات اضافه شد. معیار توقف آزمون واماندگی ارادی، ناهنجاری معنی‌دار در Electrocardiography (ECG) (افت قطعه‌ی ST بیش از ۲ میلی‌متر یا پاسخ غیر طبیعی فشار خون) بود. توان تمرینی آخرین مرحله از فعالیت به عنوان برونده اوج توان (Peak power output) در نظر گرفته شد.

برنامه‌ی تمرینی بر اساس درصد برونده اوج توان برنامه‌ریزی شد. تمام متغیرهای وابسته‌ی تحقیق در سه مرحله (قبل و بلافاصله بعد و ۲ ساعت بعد از فعالیت ورزشی) اندازه‌گیری شدند. از هر نفر در هر نوبت، ۱۰ سی‌سی خون در حالت ناشتا (۱۲ ساعت) از ورید بازویی گرفته شد. همه‌ی اندازه‌گیری‌ها در شرایط یکسان (ساعت ۱۰-۸ صبح) انجام شد. نمونه‌های خونی در لوله‌های حاوی Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) قرار گرفت و به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به روش زاویه‌ی ثابت سانتریفیوژ شد و سپس، پلاسمای به دست آمده در میکروتیوب شماره‌گذاری شده ریخته شد و برای اندازه‌گیری‌های بعدی در فریزر ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید. برای اندازه‌گیری VEGF از روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) و کیت مخصوص (Hangzhou Eastbiofarm, China) استفاده گردید.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از روش‌های آمار توصیفی شامل فراوانی، میانگین و انحراف استاندارد و آمار تحلیلی شامل آزمون Kolmogorov–Smirnov جهت بررسی طبیعی بودن داده‌ها و آزمون Levene برای بررسی همگنی واریانس‌ها استفاده شد. در صورت طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون Two-way ANOVA جهت بررسی تفاوت بین گروه‌ها و در صورت وجود تفاوت بین گروه‌ها برای تعیین محل تفاوت از آزمون تعقیبی Bonferroni استفاده شد. همچنین، برای تعیین تغییرات زمانی از آزمون Dependent t در هر گروه استفاده شد. در صورت غیر طبیعی بودن داده‌ها، از آزمون غیر پارامتریک Wilcoxon استفاده گردید. کلیه‌ی تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) و در سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۵۰$ انجام شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های توصیفی و بیوشیمیایی آزمودنی‌ها، بر حسب میانگین و انحراف استاندارد در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. ویژگی‌های توصیفی و بیوشیمیایی آزمودنی‌ها، بر حسب میانگین و انحراف استاندارد

متغیر		گروه‌ها		
		شاهد	تمرین تناوبی	مکمل و تمرین
سن (سال)		۵۲/۱۲ ± ۵/۴۰	۵۳/۷۰ ± ۷/۲۰	۵۱/۵۰ ± ۶/۲۰
قد (سانتی‌متر)		۱۷۴/۴۰ ± ۱۵/۰۰	۱۷۷/۲۰ ± ۴/۱۰	۱۷۶/۱۰ ± ۹/۱۰
وزن (کیلوگرم)		۸۴/۵۰ ± ۱۲/۳۰	۸۵/۰۰ ± ۹/۷۰	۸۸/۱۰ ± ۱۰/۲۰
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)		۲۷/۷۲ ± ۲/۳۰	۲۷/۱۵ ± ۳/۲۷	۲۹/۰۵ ± ۲/۹۰
VEGF (پیکوگرم/میلی‌لیتر)	پیش‌آزمون	۱۸۸/۷۰ ± ۱۱/۳۶	۱۹۶/۵۰ ± ۱۰/۲۰	۱۹۶/۷۰ ± ۹/۷۱
	پس‌آزمون	۱۹۳/۳۰ ± ۱۰/۱۰	*#۲۱۱/۰۰ ± ۹/۵۸	*#۲۲۷/۲۰ ± ۱۱/۰۱
اندوستاتین (نانوگرم/میلی‌لیتر)	پیش‌آزمون	۱۴۳/۸۰ ± ۴/۵۹	۱۴۲/۳۰ ± ۷/۶۷	۱۴۶/۵۰ ± ۸/۰۱
	پس‌آزمون	۱۴۴/۲۰ ± ۵/۰۷	*#۱۲۷/۲۰ ± ۱۰/۹۱	*#۱۲۶/۳۰ ± ۴/۳۳
نسبت VEGF به اندوستاتین	پیش‌آزمون	۱/۳۱ ± ۰/۰۸	۱/۳۸ ± ۰/۱۲	۱/۳۴ ± ۰/۰۹
	پس‌آزمون	۱/۳۴ ± ۰/۰۷	*#۱/۶۷ ± ۰/۱۶	*#۱/۸۰ ± ۰/۱۲

VEGF: Vascular endothelial growth factor

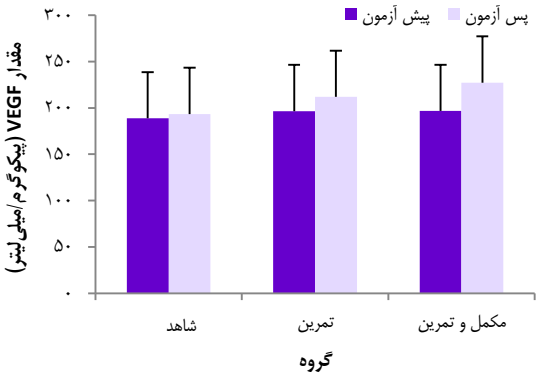
*تفاوت درون‌گروهی (تفاوت بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون)؛ # تفاوت بین گروهی

در مورد VEGF، اثر تعاملی معنی‌داری بین نوع گروه و زمان وجود داشت ($F_{(۲, ۲۷)}$ = ۱۷/۷۸، P = ۰/۰۰۱، ۰/۵۶ = مجذور اتای تفکیکی). برای زمان، اثر اصلی قابل ملاحظه بود ($F_{(۱, ۲۷)}$ = ۸۵/۳۷، P = ۰/۰۰۱، ۰/۶۷ = مجذور اتای تفکیکی). این امر، نشان دهنده‌ی افزایش VEGF سرمی در هر دو گروه تمرین بود. اثر اصلی مقایسه‌ی سه گروه معنی‌دار بود ($F_{(۲, ۲۷)}$ = ۱۴/۷۶، P = ۰/۰۰۱، ۰/۵۲ = مجذور اتای تفکیکی) که نشان دهنده‌ی تأثیر تمرین و مکمل‌گیری می‌باشد.

در مورد اندوستاتین، اثر تعاملی معنی‌داری بین نوع گروه و زمان وجود داشت ($F_{(۲, ۲۷)}$ = ۱۹/۴۸، P = ۰/۰۰۱، ۰/۵۹ = مجذور اتای برای زمان، اثر اصلی قابل ملاحظه بود ($F_{(۱, ۲۷)}$ = ۶۸/۷۳، P = ۰/۰۰۱، ۰/۷۱ = مجذور اتای تفکیکی) که این نشان دهنده‌ی کاهش اندوستاتین سرمی در هر دو گروه تجربی می‌باشد. اثر اصلی مقایسه‌ی سه گروه معنی‌دار بود ($F_{(۲, ۲۷)}$ = ۶/۶۵، P = ۰/۰۰۴، ۰/۳۳ = مجذور اتای تفکیکی) که نشان دهنده‌ی تأثیر تمرین و مکمل‌گیری می‌باشد.

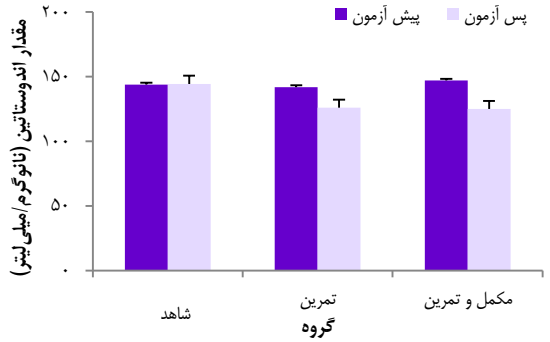
در مورد نسبت VEGF به اندوستاتین، اثر تعاملی معنی‌داری بین نوع گروه و زمان وجود داشت ($F_{(۲, ۲۷)}$ = ۳۸/۸۰، P = ۰/۰۰۱، ۰/۸۶ = مجذور اتای تفکیکی). برای زمان، اثر اصلی قابل ملاحظه بود ($F_{(۱, ۲۷)}$ = ۱۶۵/۸، P = ۰/۰۰۱، ۰/۷۴ = مجذور اتای تفکیکی) که این امر نشان دهنده‌ی افزایش VEGF بر اندوستاتین در هر دو گروه تجربی می‌باشد. اثر اصلی مقایسه‌ی سه گروه معنی‌دار بود ($F_{(۲, ۲۷)}$ = ۱۶/۹۷، P = ۰/۰۰۱، ۰/۵۴ = مجذور اتای تفکیکی) که نشان دهنده‌ی تأثیر تمرین و مکمل‌گیری است.

مقایسه‌ی زوجی گروه‌ها نشان داد که مقدار VEGF سرمی در هر دو گروه تمرین و مکمل به طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد افزایش یافته است (P < ۰/۰۰۵)، اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تجربی مشاهده نشد (P > ۰/۰۰۵) (شکل ۱).



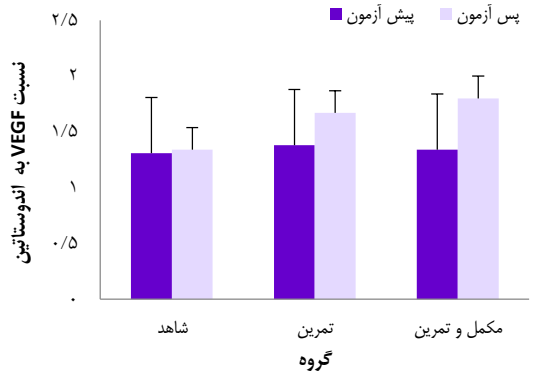
شکل ۱. مقدار VEGF در گروه‌های مورد مطالعه
VEGF: Vascular endothelial growth factor

مقایسه‌ی زوجی گروه‌ها نشان داد که مقدار اندوستاتین سرمی(نانوگرم/میلی‌لیتر) در هر دو گروه تمرین و مکمل به طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد کاهش یافته است (P < ۰/۰۰۵)، اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تمرین و مکمل مشاهده نشد (P > ۰/۰۰۵) (شکل ۲).



شکل ۲. مقدار اندوستاتین در گروه‌های مورد مطالعه

مقایسه‌ی زوجی گروه‌ها نشان داد که مقدار نسبت VEGF بر اندوستاتین در هر دو گروه تمرین و مکمل به طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد افزایش یافته است (P < ۰/۰۰۵)، اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تجربی مشاهده نشد (P > ۰/۰۰۵) (شکل ۳).



شکل ۳. مقدار VEGF بر اندوستاتین در گروه های تمرین و مکمل
VEGF: Vascular endothelial growth factor

بحث

هدف از انجام این پژوهش، بررسی تأثیر مکمل‌دهی زعفران بر VEGF اندواستاتین سرمی به دنبال تمرین هوازی شدید در بیماران پیوند عروق کرونری بود. به نظر می‌رسد اجرای تمرینات تناوبی، باعث افزایش معنی‌داری در مقدار VEGF در بین گروه‌های تمرین و تمرین با مکمل نسبت به گروه شاهد گردید و این مقدار از لحاظ

آماری معنی‌دار بود، اما مقدار VEGF در بین گروه تمرین با مکمل نسبت به گروه تمرین تغییر نکرده بود.

نورشاهی و همکاران، در پژوهشی همسو با پژوهش حاضر، اثر هشت هفته تمرینات استقامتی را بر میزان عامل رشد اندوتلیال عروقی در Ratها سنجیدند. در این پژوهش، میزان VEGF افزایش معنی‌داری داشت. این پژوهشگران عنوان کردند که احتمال می‌رود این افزایش به دلیل تأثیر اجرای تمرینات ورزشی بر افزایش Messenger RNA (mRNA) باشد. همچنین، تمرینات ورزشی از طریق فعال‌سازی مسیر کینازی Akt (Serin-threonine kinas) و افزایش Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) میزان بیان ژن VEGF را در عضله‌ی قلبی افزایش می‌دهد. از طرف دیگر، افزایش فشار برشی در طی تمرینات ورزشی، می‌تواند یکی از علل بروز عوامل آنژیوژنیک باشد (۱۲).

مطالعات نشان داده‌اند که فشار برشی از طریق افزایش Nitric oxide (NO) و به دنبال فعال‌سازی Hypoxia inducible factor-1 یا HIF-1) نقش کلیدی در افزایش VEGF است. لازم به ذکر است که HIF-1، مهم‌ترین عامل تنظیم کننده‌ی فرایند نسخه‌برداری VEGF است (۱۳).

پژوهش طاهری چادرنشین و همکاران، ناهمسو با پژوهش حاضر است و در این پژوهش، محققان به عدم تأثیر مکمل‌دهی ویتامین E بر مقدار رسیدند (۱۳). همچنین نورشاهی و همکاران، در پژوهش دیگری با بررسی تأثیر شش هفته تمرین مقاومتی بر VEGF و اندوستاتین موش‌های مبتلا به سرطان سینه به عدم تغییر در VEGF پس از یک دوره‌ی تمرین مقاومتی شش هفته‌ای (سه جلسه در هفته و با شدت ۱۰۰-۵۰ درصد بیشتر از بیشینه‌ی قدرت جلسه‌ی اول) دست یافتند (۱۴).

از علل ناهمسویی نتایج، می‌توان به مدت تمرینات و شیوه‌نامه‌ی تمرینی اشاره کرد؛ چرا که پژوهش حاضر اثر هشت هفته تمرین تناوبی را سنجیده بود، اما پژوهش نورشاهی و همکاران مدت شش هفته تمرین مقاومتی را سنجیده بود (۱۴). یافته‌های پژوهش مطهری‌راد و همکاران نیز ناهمسو با پژوهش حاضر بود. این پژوهش، به بررسی مصرف مکمل ال-آرژنین و یک جلسه تمرین بر سطح VEGF، ۲۲ مرد فعال پرداخته بود. محققان، کاهش مقدار VEGF را نسبت به سطح پایه در بعد از ورزش مشاهده کردند و همچنین، مقدار VEGF در دو ساعت بعد از ورزش، کاهش بیشتری یافته بود. از علل ناهمسویی نتایج، می‌توان به سن آزمودنی‌ها، مکمل، نوع شیوه‌نامه، سطح سلامتی و همچنین، سطح فعالیت افراد اشاره کرد (۱۵).

از دیگر اهداف پژوهش، تأثیر تمرینات هوازی شدید و مصرف زعفران بر پاسخ اندوستاتین بوده است. اجرای تمرینات تداومی، باعث کاهش معنی‌داری در مقدار اندوستاتین در بین گروه‌های تمرین و تمرین با مکمل نسبت به گروه شاهد شد که این مقدار، از لحاظ آماری معنی‌دار بود. همچنین، مقدار اندوستاتین در بین گروه تمرین با مکمل نسبت به گروه تمرین کمتر بود. از جمله پژوهش‌های همسو، می‌توان به پژوهش نورشاهی و همکاران، اشاره کرد که در این پژوهش، اثر هشت هفته تمرینات استقامتی را بر میزان اندوستاتین سنجیدند و به کاهش معنی‌دار اندوستاتین رسیدند (۱۲).

اندک مطالعات صورت گرفته در زمینه‌ی اندوستاتین نشان می‌دهد که میزان اندوستاتین سرم در پاسخ به فعالیت تک جلسه‌ای به طرز معنی‌داری در افراد سالم افزایش می‌یابد، اما تحقیقات صورت گرفته، نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی بر خلاف تمرینات حاد، دارای تأثیر متفاوتی می‌باشد (۱۲). مکانیزم کاهش اندوستاتین در پاسخ به تمرینات ورزشی هنوز واضح و معلوم نیست (۱۶)، اما این احتمال داده می‌شود که تمرینات ورزشی، میزان دگرگونی را در ماتریکس برون سلولی کاهش می‌دهد و این امر، ممکن است مانع از جدا شدن اندوستاتین از کلاژن شود. این پژوهش، نشان داد که مقدار VEGF افزایش و مقدار اندوستاتین کاهش یافته است. برخی مطالعات بیان کرده‌اند که تمرینات ورزشی، می‌تواند فرایند آنژیوژنز و چگالی مویرگی را از طریق افزایش VEGF و کاهش اندوستاتین توسعه دهد.

تحقیقات نشان داده است که فرایند آنژیوژنز ناشی از عدم تعادل طولانی مدت بین عوامل آنژیوژنیک و آنژیوستاتیک رخ می‌دهد (۱۶). نقش اصلی اندوستاتین، فعال‌سازی سیگنال‌های درون سلولی است که اغلب مخالف سیگنال‌های VEGF برای تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال می‌باشند. به هر حال، اطلاعات محدودی در زمینه‌ی نقش عوامل آنژیوستاتیک نظیر اندوستاتین در تنظیم فرایند آنژیو ژنز وجود دارد و ارتباط آن با VEGF هنوز ناشناخته است.

پژوهش همسوی دیگر، پژوهش Sponder و همکاران (۱۸) می‌باشد. این پژوهش، به بررسی اثر تمرین تداومی بر ۱۷۱ انسان مبتلا به بیماری عروق کرونری پرداخت. در مورد اندوستاتین، این داده‌ها، فرضیه‌ای را مطرح می‌کند که روند مهار آنژیوژنز توسط اندوستاتین بسیار قوی است. مقادیر زیاد اندوستاتین مانع آنژیوژنز جدید در بافت قلبی می‌شود و ممکن است عرضه‌ی اکسیژن به بافت قلبی و دفع متابولیت‌ها را مختل کند.

پژوهش‌های زیادی نشان داده‌اند که کاهش اندوستاتین به بهبود تمام عروق کرونر در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری (Coronary artery disease یا CAD) کمک می‌کند. بیماران مبتلا به CAD که ورزش می‌کنند، نسبت به بیمارانی که ورزش نمی‌کنند، به میزان ۳۰ درصد دارای اندوستاتین کمتری هستند. به نظر می‌رسد

فشار فیزیکی حاد، با فعال‌سازی پروتئازها (به عنوان مثال ماتریکس متیل متالوپروتئیناز) و کاهش نیتریک اکساید، منجر به افزایش در مقدار اندوستاتین گردش خون می‌شود. در حالی که فعالیت بدنی، باعث کاهش میزان اندوستاتین برای کاهش مهار VEGF می‌شود و در نتیجه، آنژیوژنز افزایش می‌یابد (۱۷). از دیگر پژوهش‌های ناهمسو، می‌توان به پژوهش نورشاهی و همکاران اشاره نمود که تأثیر شش هفته تمرین مقاومتی بر VEGF و اندوستاتین موش‌های مبتلا به سرطان سینه را بررسی نمودند. عدم تغییر در اندوستاتین پس از یک دوره‌ی تمرین مقاومتی شش هفته‌ای (سه جلسه در هفته و با شدت ۱۰۰-۵۰ درصد بیشتر از بیشینه‌ی قدرت جلسه‌ی اول) دست یافتند (۱۴). از علل ناهمسویی یافته‌ها، می‌توان به مدت تمرینات و شیوه‌نامه‌ی تمرینی اشاره کرد؛ چرا که پژوهش حاضر، اثر هشت هفته تمرین تناوبی را سنجیده بود، اما پژوهش نورشاهی و همکاران (۱۴)، مدت شش هفته تمرین مقاومتی را سنجیده بود.

مقایسه‌ی زوجی گروه‌ها نشان داد که مقدار نسبت VEGF بر اندوستاتین در پاسخ به تمرین ورزشی افزایش یافته است. این یافته‌ها، در راستای نتایج مطالعاتی است که بیان کرده‌اند تمرینات ورزشی می‌توانند فرایند آنژیوژنز و چگالی مویرگی را از طریق افزایش VEGF و کاهش اندوستاتین توسعه دهند. تحقیقات مشخص کرده‌اند که فرایند آنژیوژنز ناشی از عدم تعادل طولانی مدت بین عوامل آنژیوژنیک و آنژیوستاتیک رخ می‌دهد (۱۶). نقش اصلی فعال‌سازی سیگنال‌های درون سلولی است که اغلب مخالف سیگنال‌های VEGF برای تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال می‌باشد. به هر حال، اطلاعات محدودی در زمینه‌ی نقش عوامل آنژیوستاتیکی نظیر اندوستاتین در تنظیم فرایند آنژیوژنز وجود دارد و ارتباط آن با VEGF هنوز ناشناخته است (۱۲).

در مورد اثرات زعفران بر رگ‌زایی در بیماران قلبی، مطالعات کمی انجام شده است. از پژوهش‌های صورت گرفته با این مکمل گیاهی، می‌توان به پژوهش مشتاق و همکاران اشاره کرد که در آن، اثر عصاره‌ی آبی زعفران و میدان مغناطیسی فرکانس کم را بر آنژیوژنز در حلقه‌ی آئورت موش صحرایی نژاد Wistar بررسی کردند. این پژوهشگران، بیان کردند که گیاه زعفران باعث کاهش رگ‌زایی در قلب Ratها شده است (۱۶).

تحقیقات نشان داده‌اند که کارتنوئیدهای موجود در زعفران به ویژه کروسین و کروستین و دی‌متیل کروستین، به طور مستقیم می‌توانند به شیار کوچک در DNA باند شوند و تغییر شکل فضایی را در آن‌ها القا نمایند. از این رو، احتمال دارد که در پژوهش مشتاق و همکاران، کروسین و کروستین موجود در عصاره‌ی آبی زعفران با تغییر شکل فضایی DNA در سلول‌های اندوتلیالی در فرایند سیگنال رسانی مسیر رگ‌زایی اختلال ایجاد کنند و روند طبیعی آنژیوژنز را دچار مشکل نمایند و از این روش، برای مهار رگ‌زایی استفاده کرده‌اند (۱۶).

موسوی و همکاران، در پژوهشی ناهمسو با پژوهش حاضر تأثیر عصاره‌ی آبی زعفران را بر روی آنژیوژنز غشای جوجه‌ها سنجیدند و به کاهش آنژیوژنز را مشاهده کردند. محققان بیان کردند که احتمال می‌رود عصاره‌ی آبی زعفران، اثر بازدارنده‌ای در آنژیوژنز داشته باشد. علت ناهمسویی را می‌توان به تفاوت آزمودنی‌ها نسبت داد (۶).

به طور خلاصه، این اولین مطالعه‌ای بود که به بررسی تغییرات VEGF و اندوستاتین سرم در اثر مصرف زعفران در بیماران بای‌پس کرونری پرداخت. نتایج نشان داد که میزان VEGF در نتیجه‌ی سازگاری با فعالیت ورزشی، افزایش و میزان اندوستاتین کاهش یافته است. همچنین، فعالیت ورزشی نسبت VEGF به اندوستاتین را به طور معنی‌داری افزایش داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی به منظور توسعه، شبکه‌ی مویرگی بین عوامل آنژیوستاتیک و آنژیوژنیک را به سمت عوامل آنژیوژنیک تغییر می‌دهد. یافته‌های این پژوهش، می‌تواند منجر به درک بهتر فرایند چگالی مویرگی در نتیجه‌ی سازگاری با تمرینات هوازی شدید گردد.

تشکر و قدردانی

محققین بر خود لازم می‌دانند از پرسنل بخش قلب بیمارستان امیرکبیر اراک که در اجرای این تحقیق همکاری کرده‌اند، تشکر و قدردانی به عمل آورند.

References

1. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. Eur Heart J 1999; 20(9): 683-93.
2. Ghroubi S, Elleuch W, Abid L, Abdenadher M, Kammoun S, Elleuch MH. Effects of a low-intensity dynamic-resistance training protocol using an isokinetic dynamometer on muscular strength and aerobic capacity after coronary artery bypass grafting. Ann Phys Rehabil Med 2013; 56(2): 85-101.
3. Ahmadizad S, El-Sayed MS. The acute effects of resistance exercise on the main determinants of blood rheology. J Sports Sci 2005; 23(3): 243-9.
4. Weiss C, Seitel G, Bartsch P. Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. Med Sci Sports Exerc 1998; 30(2): 246-51.

5. Hamaad A, Sosin MD, Blann AD, Lip GY, MacFadyen RJ. Markers of thrombosis and hemostasis in acute coronary syndromes: relationship to increased heart rate and reduced heart-rate variability. Clin Cardiol 2009; 32(4): 204-9.
6. Mousavi M, Baharara J, Zafar-Balanezhad S, Shaheokh-Abadi K. The Effect of Saffron aqua Extract on Angiogenesis in Chick Chorioalantoic Membrane . Zahedan J Res Med Sci 2014; 16(3) : 55-8. [In Persian].
7. Roy S, Khanna S, Sen CK. Redox regulation of the VEGF signaling path and tissue vascularization: Hydrogen peroxide, the common link between physical exercise and cutaneous wound healing. Free Radic Biol Med 2008; 44(2): 180-92.
8. Christopoulos A, Ahn SM, Klein JD, Kim S. Biology of vascular endothelial growth factor and its receptors in head and neck cancer: beyond angiogenesis. Head Neck 2011; 33(8): 1220-9.
9. Nourshahi M, Ebrahim K, Taheri Chadorneshin H. The effect of vitamin E supplementation on angiogenic factor response to exhausted exercise. Sport Physiology (Research on Sport Science) 2011; 3(11): 81-96. [In Persian].
10. Abdollahi A, Hahnfeldt P, Maercker C, Grone HJ, Debus J, Ansorge W, et al. Endostatin's antiangiogenic signaling network. Mol Cell 2004; 13(5): 649-63.
11. Ravasi Aa, Yadegari M, Choobineh S. The effect of two types of physical activity on serum VEGF-A response in non-athletic Men. Sport Biosciences (Harakat) 2014; 6(1): 41-56. [In Persian].
12. Nourshahi M, Hedayati M, Nemati J, Ranjbar K, Gholamali M. Effect of 8 weeks endurance training on serum vascular endothelial growth factor and endostatin in Wistar rats. Koomesh 2012; 13(4): 474-9. [In Persian].
13. Taheri Chadorneshin H, Nurshahi M, Ranjbar K. The response of vascular endothelial growth factor to exhausted submaximal exercise and its relationship with VO2max. Journal of Sports Biosciences 2011; 2(7): 59-75. [In Persian].
14. Nurshahi M, Babaei E, Bigdeli M, Ghasemi Birami M . The effect of six weeks of resistance training on tumor tissue VEGF and endostatin in mice with breast cancer cancer. Journal of Sports Biosciences 2013; 5(2): 27-46.[In Persian].
15. Motahari Rad M, Attarzadeh Hosseini S R. Response of Vascular Endothelial Growth Factor and Endostatin to a Session Activity before and after a Period of L-Arginine Supplementation in Active Men. J Arak Uni Med Sci. 2017; 20(2):78-88. [In Persian].
16. Moshtagh S, Baharara J, Zafar-Balanejad S, Ramezani T. Antiangiogenesis effect of saffron extract on rat aortic ring model. J Shahrekord Univ Med Sci. 2014; 16 (3) :79-88. [In Persian].
17. Gu JW, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. BMC Physiol 2004; 4: 2.
18. Sponder M, Fritzer-Szekeres M, Litschauer B, Binder T, Strametz-Juranek J. Endostatin and osteopontin are elevated in patients with both coronary artery disease and aortic valve calcification. IJC Metab Endocr 2015; 9: 5-9.

DOI: *10.22122/jims.v36i479.10081* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 36, No. 479, 3rd Week, July 2018**

Received: 07.05.2018 Accepted: 28.06.2018 Published: 06.07.2018

The Effect of Saffron (Crocus Speciosus) Supplementation on Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Sndostatin following High-Intensity Aerobic Training in Patients with Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Hossein Nik-Maleki[1], Babak Adli[2], Khosro Minavand[3], Mojtaba Dastjani-Farahani[4], Esmaeil Ortegoli-Farahani[5]

Original Article

Abstract

Background: The purpose of this study was to investigate the effect of saffron (Crocus speciosus) supplementation following high-intensity exercise training on serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin in patients with coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Methods: This was an applied quasi-experimental study. Participants were 40 patients who had been under surgery at least one month before this study; after screening, they were selected and randomly assigned to 3 groups. High-intensity interval training (HIIT) group in each session performed two 10-minute sets (15 seconds of activity with 100% peak power, and 15 seconds of inactive breaks and 4 minutes of rest between two 10-minute intervals), and the supplementary training group digested a daily 300-mg of saffron supplement behind training like the high-intensity interval training group. Vascular endothelial growth factor and endostatin were checked before and after training and supplement intervention. ANOVA and Bonferron's post hoc test were used to identify any diffrence. All statistical analyzes were performed at significance level of $P < 0.05$.

Findings: Serum vascular endothelial growth factor and lef ventricular ejection fraction (LVEF) increased, and endostatin decreased in both training and supplementary training groups comparing to controls ($P < 0.05$).

Conclusion: In this study, it was found that high-intensity interval training with increase in endothelial growth factor, and reduction in serum level of endostatin, is effective in improving angiogenesis, and suppressing angiogenesis inhibitors in patients after coronary artery bypass graft surgery.

Keywords: Interval training, VEGF, Endostatin, Cardiac patients, Saffron supplementation

Citation: Nik-Maleki H, Adli B, Minavand K, Dastjani-Farahani M, Ortegoli-Farahani E. **The Effect of Saffron (Crocus Speciosus) Supplementation on Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Sndostatin following High-Intensity Aerobic Training in Patients with Coronary Artery Bypass Graft Surgery.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(479): 502-9.

1- PhD in Cardiovascular and Respiratory Exercise Physiology, Department of Physical Education, Department of Education District 2, Arak, Iran
2- General Surgion, Milad Hospitall, Tehran, Iran
3- Cardiologist, Department of Cardiology, Amirkabir Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
4- General Practitioner, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
5- MDepartment of Education, Farahan, Iran
Corresponding Author: Hossein Nik-Maleki, Email: maleki13578@gmail.com