

تأثیر یک دوره تمرین منتخب مقاومتی استقامتی همراه با مکمل ال-سیتروولین مالات بر فاکتورهای رشد فیبروبلاست (FGF) و اندوتلیال عروق (VEGF) و خستگی در بدنسازان جوان

*فرح نامنی^۱، محمد سعید نائینی محمدی^۲

چکیده

مقدمه: سیتروولین مالات یک مکمل آلفا آمینو اسید غیر ضروری و حاصل اکسیداسیون آرژنین است و ممکن است موجب تغییراتی در ساز و کار ایمنی، قلبی عروقی و رگ‌زایی همچون کاهش درک خستگی تمرین شود. هدف از این تحقیق بررسی تأثیر یک دوره تمرین منتخب مقاومتی استقامتی همراه با مصرف مکمل ال سیتروولین مالات بر فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF)، فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) و میزان خستگی در بدنسازان جوان بود.

روش بررسی: در یک پژوهش نیمه تجربی، ۴۰ نفر از پسران عضو باشگاه‌های بدنسازی با روش تصادفی ساده برگزیده شدند و به چهار گروه کنترل، تمرین، مکمل، و تمرین+مکمل تقسیم شدند. ال سیتروولین مالات به میزان ۳۰۰۰ میلی گرم سه وعده در روز توسط گروه‌های مکمل مصرف شد. پروتکل تمرینی شامل ۱۲ هفته، هر هفته ۴ جلسه با شدت ۵۵-۵۰٪ حداکثر بیشینه و به مدت ۷۵ دقیقه توسط گروه‌های تمرین انجام شد. غلظت VEGF و FGF (نمونه خون) و درک خستگی (توسط مقیاس بورگ) در ابتدا و انتهای دوره اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج تحلیل واریانس نشان داد تمرین مقاومتی استقامتی و مصرف سیتروولین مالات سبب افزایش معنادار VEGF و FGF و همچنین کاهش درک سختی تمرین در گروه تمرین+مکمل نسبت به گروه مکمل، تمرین و بدون تمرین-مکمل شده است ($P < 0.05$). اما آزمون بونفرونی تفاوت معنادار را فقط در VEGF تأیید کرد.

بحث و نتیجه‌گیری: مصرف سیتروولین مالات همراه تمرین مقاومتی استقامتی با افزایش VEGF و FGF موجب تقویت رگ‌زایی و فعالیت قلبی عروقی شده و احتمالاً با کاهش درک سختی تمرین به بهبود عملکرد ورزشی کمک می‌کند.

کلمات کلیدی: فاکتور رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد اندوتلیال عروق، سیتروولین مالات

مقدمه

سیتروالین مالات یک آلفا آمینو اسید غیر ضروری است که در پروتئین‌های موجود در شیر و ترکیبات لبنی، گوشت و مرغ، ماهی، تخم مرغ، سبزیجات خشک شده، باقلای خشک شده و مغز بادام، پسته، گردو، میوه‌ها و سبزیجات و اوره وجود دارد. همچنین به‌عنوان یک محصول جانبی اکسیداسیون آرژنین یا واکنش کربومیل فسفات و اورنیتین (فراوان‌ترین ماده اصلی در ادرار) نیز در نظر گرفته می‌شود. به نظر می‌رسد ال سیتروالین مالات تأثیرات مهمی بر دیگر آمینواسیدهای با شاخه جانبی دارد [۱]. افزایش شدت جریان خون و نیتریک اکساید موجب تأثیر بیشتر سیتروالین در عملکرد ورزشی می‌شود. سیتروالین، اسید آمینه‌ای نیست که مستقیماً در ساخت پروتئین به کار برود اما می‌تواند با تحریک کانال سیگنال دهنده مهم مربوط به عضله‌سازی، تولید پروتئین را افزایش دهد. این اسید آمینه می‌تواند جذب برخی از اسید آمینه‌های خاص توسط کبد را کاهش داده و مانع تجزیه آنها شود. بنابراین به واسطه این تأثیرات دو جانبه روی تولید پروتئین و تجزیه اسید آمینه، سیتروالین می‌تواند منجر به افزایش توده عضلانی شود [۲]. نشان داده شده است که میزان سیتروالین با افزایش تولید نیتریک اکساید سبب گشادی عروق و افزایش جریان خون می‌شود. همچنین سیتروالین مالات ممکن است عملکرد تمرینات بدنسازی، افزایش تکرار تمرین قدرتی در بالاتنه را افزایش داده و کوفتگی عضلانی تأخیری را کاهش دهد [۳].

یکی از نقاط اثر سیتروالین، فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) است. FGF مولکول‌هایی طبیعی با ساختار پروتئینی یا استروئیدی هستند که در رشد و تمایز سلول‌های متعددی دخیل بوده و نوعی سابتوکاین هم محسوب می‌شوند. رگ‌زایی، بهبود زخم‌ها و تکامل جنینی عمده تأثیرات آنها است. ورزش و فعالیت بدنی سبب فعال شدن ساز و کارهای بیوشیمی در بدن می‌شود که نتیجه آنها ممکن است افزایش میزان سنتز، ترشح و افزایش فعالیت FGF باشد. لی و همکاران (۲۰۱۶) پس از بررسی فعالیت ورزشی هوازی بر سطوح سرمی FGF درموش،

افزایش معنی‌دار آن را در سه نوع برنامه تمرینی کوتاه مدت، درمانده ساز و طولانی مدت نشان دادند [۴].

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های اختصاصی رگ‌زایی است [۴]. ساز و کار این تغییرات به این شکل است که این فاکتورها عمل بیولوژیک خود را روی سلول‌های هدف از طریق میان‌کنش با گیرنده‌های تیروزین کینازی موجود در غشای پلاسمایی سلول به انجام می‌رساند. سپس این گیرنده‌ها پس از اتصال به لیگاند، خود به صورت دایمر در می‌آید و اتوفسفریله می‌شود و این امر در نهایت، منجر به ایجاد آبشاری از واکنش‌های درون سلولی خواهد شد [۵]. VEGF نیز یکی از متغیرهایی است که ممکن است تحت تأثیر سیتروالین واقع شود. VEGF و اندوستاتین مهم‌ترین فاکتورهای درگیر در فرآیند آنژیوژنز هستند. سازگاری به تمرینات ورزشی، تعادل بین فاکتورهای آنژیوژنیکی و آنژیوستاتیکی را به سمت فاکتورهای آنژیوژنیکی تغییر جهت می‌دهد. این سازگاری ممکن است بینش نوینی را در راستای فرآیند مولکولی افزایش چگالی مویرگی در پاسخ به فعالیت استقامتی ایجاد کرده باشد. بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی بر میزان VEGF و اندوستاتین سرم در موش‌های صحرائی نشان داد، تمرینات موجب افزایش چگالی مویرگی عضله اسکلتی و عضله قلبی می‌شود، اما فرآیند مولکولی افزایش چگالی مویرگی در پاسخ به فعالیت هنوز مشخص نیست [۶].

واحد و همکاران (۲۰۱۱) تغییرات VEGF سرمی را در پاسخ به فعالیت تناوبی شدید و ورزش استقامتی در دانشجویان ورزشکار بررسی کردند. VEGF سرمی بلافاصله بعد از ورزش افزایش معنی‌دار و بعد از گذشت ۶ ساعت تقریباً به سطوح استراحتی بازگشت. اما ورزش استقامتی موجب تغییرات معنادار VEGF سرمی نشده بود و همچنین بین سطوح VEGF سرمی، ۱۰ دقیقه بعد از ورزش در دو فعالیت تفاوت معنادار مشاهده شد [۷].

همچنین شکرچی‌زاده و همکاران (۱۳۹۱)، به بررسی تأثیر

تمرینات مقاومتی بر سطح پلاسمایی عوامل آنژیوژنزی و گیرنده‌های آن در رت‌های نر سالم پرداختند و به این نتیجه رسیدند که تمرینات مقاومتی در حیوانات، تأثیر زیادی بر این عوامل ندارد [۸].

مهرو و همکاران (۱۳۹۳) نیز در پژوهشی به بررسی اثر هشت هفته تمرینات مقاومتی بر میزان تغییرات VEGF و نیتریک اکساید در موش‌های دیابتی پرداختند. یافته‌های آنها نشان داد که تمرینات مقاومتی موجب ایجاد افزایش معنادار در متغیرهای مورد اندازه‌گیری نشده بود [۹].

اصفهان‌ی و همکاران (۲۰۱۴) در پژوهشی به بررسی تغییرات نیتریک اکساید، VEGF و گیرنده‌های آن به دنبال تمرین مقاومتی پرداختند. نتایج پژوهش آنها نشان داد که تمرین مقاومتی نمی‌تواند موجب تغییرات عوامل رگ‌زایی در موش‌ها شود [۱۰].

بخشی از سیتروپلین به آرژنین تبدیل می‌شود، آرژنین موجب افزایش نیتریک اکساید و FGF خواهد شد و تمرین موجب تسریع این روند می‌تواند باشد. لی و همکاران (۲۰۱۶) تأثیر فعالیت ورزشی هوازی، درمانده ساز و فعالیت طولانی مدت را بر سطوح سرمی FGF مقایسه کردند. نتایج تحقیق افزایش معنی‌دار سطوح سرمی FGF23 را در سه نوع برنامه تمرینی کوتاه مدت درمانده ساز و طولانی مدت نشان داد [۴]. بیرجندی و همکاران (۱۳۹۵) نشان دادند ۶ هفته تمرین تناوبی شدید با و بدون مصرف ال-آرژنین بر سطوح FGF تأثیر نداشته است. اما مدل‌های حیوانی چاق، سطح افزایش یافته FGF21 را نشان داده‌اند. تاکنون تأثیر مصرف ال-آرژنین روی سطح FGF21 بررسی نشده است. اما گزارش‌هایی وجود دارد که غلظت‌های فیزیولوژیکی آرژنین، بیان و فعالیت پروتئین کیناز فعال شده توسط AMPK را در کبد موش افزایش می‌دهد و با ساز و کار خاص موجب افزایش FGF21 خواهد شد [۱۱].

مطهری راد و همکاران (۱۳۹۵) به بررسی پاسخ عوامل آنژیوژنیک و آنژیواستاتیک به یک جلسه فعالیت قبل و بعد از یک دوره مصرف مکمل ال-آرژنین در مردان فعال پرداخته‌اند و

اظهار داشتند مصرف کوتاه مدت مکمل ال-آرژنین احتمالاً عوامل آنژیوژنیک (VEGF) ناشی از فعالیت را در افراد فعال تحت تأثیر قرار می‌دهد. بین سطوح VEGF و چگالی عروقی و همچنین نسبت عروق به تار عضلانی رابطه مستقیم وجود دارد، بنابراین به نظر می‌رسد که افزایش سطوح VEGF سبب افزایش آنژیوژنز ناشی از فعالیت می‌شود [۱۲].

خستگی مهم‌ترین عامل بازدارنده فعالیت ورزشی است که ممکن تحت تأثیر سیتروپلین مالات، مهار یا تعدیل شود. پرهیزگاری و همکاران (۱۳۹۱)، تأثیر چهار هفته مصرف مکمل ال-سیتروپلین (۲ کپسول ال سیتروپلین ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز) و فعالیت ورزشی (بر مبنای تمرینات فوتسال: شامل ۵ دقیقه گرم کردن، دویدن آرام، نرمش و چهار دوی سرعتی اینتروال، تمرینات تخصصی و سرد کردن) بر اوج توان بی‌هوازی، میانگین توان بی‌هوازی و شاخص خستگی در فوتسال دختران را بررسی کرده و نشان دادند مصرف مکمل می‌تواند باعث افزایش قابل توجهی در اوج و میانگین توان بی‌هوازی شود اما تأثیر معناداری بر شاخص خستگی نداشت [۱۳]. سیتروپلین مالات می‌تواند به آرژنین تبدیل شود. یک هفته مکمل‌دهی ال-آرژنین بر تغییرات گازهای تنفسی و سطوح لاکتات خون، کاهش معنادار در نسبت تبادل تنفسی و افزایش معنی‌دار در تهویه دقیقه‌ای، اکسیژن مصرفی، دی اکسید کربن بازدمی، معادل تهویه برای اکسیژن و دی اکسید کربن، اکسیژن مصرفی در آستانه بی‌هوازی و حداکثر اکسیژن مصرفی را در گروه مکمل نشان داد [۱۴]. ال سیتروپلین مالات از ترکیبات پایه سیتروپلین بوده و در چرخه اوره خون شرکت می‌نماید. این ترکیب می‌تواند در جایگاه یک کنشگر واسط از دسته چرخه سیتریک اسید برای رفع خستگی‌های مزمن و گرفتگی عضلانی تمرینات ورزشی سنگین تجویز و استفاده شود [۱۵]. مطالعه بر روی انسان و برخی حیوانات نشان داده است که با خستگی، نیرو، سرعت و توان کاهش می‌یابد. کاهش در اوج نیرو، سریع‌تر از کاهش در اوج سرعت رخ می‌دهد و چون اوج توان، ترکیبی از نیرو و سرعت است، به میزان زیادی تحت

۱۲ هفته) و مکمل (صرفاً مصرف ال سیتروالین مالات) قرار گرفتند. معیارهای ورود، عدم سابقه بیماری و آسیب دیدگی‌های قبلی، نداشتن حساسیت به مکمل، عدم فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی عروقی بود. با توجه به ثبت غذایی (جهت کنترل تغذیه آزمودنی‌ها از پرسشنامه یاد داری ۲۴ ساعته رژیم غذایی استفاده شد). هیچ یک از آزمودنی‌ها در طی شش ماه گذشته از دارویی خاص، ویتامین و مکمل استفاده نکرده بودند.

برنامه تمرینی ۱۲ هفته، هفته‌ای ۴ جلسه، حدود یک ساعت و پانزده دقیقه (۱۰ دقیقه گرم کردن، ۴۵ تا ۵۰ دقیقه تمرین اصلی، ۱۰ دقیقه سرد کردن) در نظر گرفته شد. تمرینات شامل تمرینات مقاومتی، استقامتی (تعداد ست‌ها و تعداد تکرارها بیشتر است و تمرین با ۵۵-۵۰٪ حداکثر قدرت انجام می‌شود؛ بنابراین سیستم انرژی هوازی هم درگیر می‌شود) با سیستم‌های تمرینی هرمی، دراپ ست، سوپر ست، پیش خستگی، پس خستگی و وزنه انتخابی ۵۰ تا ۵۵٪ یک تکرار بیشینه بود. عضلات درگیر، چهار سرران، جلو بازو، سینه‌ای بزرگ، همسترینگ، ساق و پشت بازو، سرشانه، شکم و پهلو بودند. هر بخش شامل دو سیکل، استراحت بین هر سیکل ۳ دقیقه، استراحت بین هر ست ۲-۱ دقیقه در نظر گرفته شد [۱۹].

در مرحله اول، ابتدا نحوه انجام تحقیق توسط محقق برای آزمودنی‌ها تشریح شد، کلیه جزئیات طرح ارائه و اخذ رضایتنامه صورت گرفت. پس از انجام مطالعه راهنما و هماهنگی با سالن ورزشی، شرکت کنندگان در محل حاضر شدند و با تأیید سلامتی آنها توسط پزشک حاضر تحقیق آغاز شد. در حالت پایه و ناشتا، قبل از شروع دوره مکمل‌دهی، اولین نمونه‌گیری خون بلافاصله قبل از شروع فعالیت از هر یک از شرکت کنندگان، در وضعیت نشسته و با استفاده از ورید آنتی‌کوبیتال دست راست، با اخذ ۷ سی سی خون توسط تکنسین ماهر آزمایشگاه در محل تمرین انجام شد. نمونه‌های خون اخذ شده بلافاصله ساتریفوژ و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد قرار گرفت و

تأثیر خستگی قرار خواهد گرفت [۱۶]. انجام تمرینات ورزشی، به‌طور متناوب موجب خستگی عضلانی شده و خستگی عضلانی زمانی رخ می‌دهد که بدن به‌طور موقت ذخایر انرژی خود را از دست داده باشد [۱۷]. برخی مطالعات روی انسان و موش نشان داده‌اند زمانی که عضلات دچار خستگی مزمن هستند، مصرف ال سیتروالین مالات برای بهبود عملکرد و رفع این اختلال تأثیر مفیدی دارد [۸]. بررسی تأثیر ال سیتروالین مالات در کارکرد هماهنگ جسمانی نشان داد، نرخ خروج محلول‌های آمونیاک از راه ترشحات و تعریق در طی و بعد از تمرین دوچرخه سواری افزایش یافته و بدین ترتیب می‌تواند بر سطح اسیدوز کلیه و کبد تأثیر گذار باشد [۱۴]. پرز و همکاران (۲۰۱۰) تأثیر سیتروالین مالات بر عملکرد بی‌هوازی ورزشی را بررسی کرده و به این نتیجه رسیدند که مصرف مکمل بر ضعف عضلات درگیر تأثیر داشته و منجر به کاهش درد شده است [۱۸]. هدف از این تحقیق بررسی اثر همزمان مکمل سیتروالین مالات و یک دوره تمرین منتخب مقاومتی استقامتی بر تغییرات VEGF و FGF و درک خستگی در مردان جوان بدنساز بود.

روش بررسی

پژوهش حاضر نیمه تجربی و کاربردی است که به‌صورت کارآزمایی بالینی در چهار گروه انجام شد. جامعه آماری ۲۴۸ نفر مردان ۲۶-۲۰ سال، عضو باشگاه‌های بدنسازی شهرستان پیشوا، ورامین و قرچک بودند که در شش ماه گذشته ۳-۴ جلسه تمرین در هفته داشتند. با توجه به کاربردی و آزمایشگاهی بودن تحقیق، از میان جامعه فوق ۴۰ نفر با روش تصادفی ساده برگزیده شدند. نمونه تحقیق پس از تکمیل پرسشنامه سلامت و داشتن شاخص‌های مناسب با روش تصادفی ساده در چهار گروه: کنترل (بدون هیچ برنامه تمرینی و مصرف مکمل)، تمرین+مکمل (مصرف ال سیتروالین مالات و انجام پروتکل تمرین قدرتی استقامتی به مدت ۱۲ هفته)، تمرین (صرفاً انجام پروتکل تمرین قدرتی استقامتی به مدت

به آزمایشگاه مرجع منتقل شد. سپس آزمودنی‌ها در گروه‌های خود قرار گرفتند.

در مرحله دوم، برنامه تمرینی به مدت ۱۲ هفته برای گروه‌های تمرین و تمرین+مکمل صورت گرفت. به‌منظور همگن‌سازی گروه‌های مورد مطالعه، ویژگی‌های فردی اندازه‌گیری شدند. اندازه‌های آنتروپومتریک و شاخص‌های دانسیته بدن کلیه شرکت کنندگان (قد، وزن، شاخص توده بدنی) (با استفاده از ترازوی دیجیتال پزشکی ساخت آلمان، با دقت ۰/۱ کیلوگرم و قدسنج متصل به آن با حداقل پوشش و بدون کفش با دقت کمتر از ۰/۵ سانتی‌متر) اندازه‌گیری شد. از آزمودنی‌ها خواسته شد که طی دوره تحقیق و ۴۸ ساعت قبل از شروع مصرف مکمل تا اولین مرحله خون‌گیری از انجام فعالیت‌های ورزشی سنگین و مصرف هرگونه دارو و مکمل ضد التهابی خودداری کنند. به‌علاوه رژیم غذایی روزانه افراد با استفاده از پرسشنامه غذایی جهت بررسی میزان دریافت کالری و درصد انرژی دریافتی از درشت مغذی‌ها براساس نرم افزار تغذیه‌ای تحلیل شد. همچنین، آخرین وعده غذایی آزمودنی‌ها (صبحانه) مشابه بود. ترکیب ال‌سیترولین مالات (از شرکت سایتک^۱ مجارستان، مدل نوتریشن)، حاوی ۳۰۰۰ میلی گرم ال‌سیترولین در هر وعده برای دو گروه مکمل و تمرین+مکمل بود. اجزای تشکیل دهنده: سیترولین مالات، ژلاتین گاوی، منیزیم استارات و رنگ (تیتانیوم دی اکسید، اکسید آهن مشکی) بود. پس از اولین نمونه‌گیری خون انجام تمرین مقاومتی استقامتی و مصرف مکمل توسط گروه‌های مشخص شده صورت گرفت. در طول ۱۲ هفته، آزمودنی‌های دو گروه مکمل دریافت می‌کردند. دستگاه تمرینات مقاومتی قدرتی اکستریک مورد استفاده از شرکت بادی استرانگ، مدل BW، سال ۲۰۱۶، ساخت چین، کالیبره و شرکتی بود.

در مرحله سوم، پس از اتمام دوره مکمل یاری و تمرین مقاومتی استقامتی در حالت ناشتا دومین مرحله خون‌گیری انجام

شد. نمونه‌های خونی آزمودنی‌های هر چهار گروه در دو مرحله در لوله‌های آزمایشگاهی ضد انعقاد قرار گرفت.

سطح VEGF با استفاده از روش الایزا و کیت تهیه شده در این زمینه و براساس دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. هر نمونه برای کاهش ضریب خطا و افزایش در دقت دو بار مورد آنالیز قرار گرفت و در صورت عدم تطابق در نتیجه به‌طور مجدد مورد سنجش قرار گرفت. واحد اندازه‌گیری مقدار VEGF به‌دست آمده در نمونه‌ها پیکوگرم در میلی لیتر بود.

فشار تمرین و میزان درک سختی کار در آزمون‌های جسمانی توسط شاخص درک خستگی بورگ^۲ اندازه‌گیری می‌شود. در پزشکی این مقیاس برای ثبت فشار اعمال شده توسط بیمار حین انجام آزمون به کار می‌رود و مریدان ورزشی از این مقیاس برای تعیین شدت تمرین و مسابقه استفاده می‌کنند. مقیاس خستگی ادراک شده بورگ روشی برای اندازه‌گیری شدت فعالیت بدنی است. خستگی ادراک شده به این معناست که فرد احساس می‌کند که بدنش به چه اندازه تحت فشار قرار گرفته است. این احساس بر اساس تجربه فرد از تغییرات فیزیولوژیکی از قبیل افزایش ضربان قلب، افزایش تعداد تنفس، تعریق زیاد و خستگی عضلانی ایجاد می‌شود. با این که مقیاس، درونی است اما اندازه‌گیری فرد از میزان خستگی خود تخمین تقریباً مناسبی از میزان ضربان قلب واقعی هنگام انجام فعالیت بدنی است [۲۰]. مقیاس خستگی بورگ احساس فشار (جسمانی، انگیزشی، عاطفی) را اندازه‌گیری می‌کند و دارای پایایی درونی بالایی ($r=0/93$) است [۲۰].

برای تجزیه و تحلیل اندازه‌های آنتروپومتریک و شاخص‌های آمادگی جسمانی از آمار توصیفی (میانگین، جداول و نمودارها، انحراف استاندارد) استفاده شد. از آزمون شاپیروویلیک برای تعیین طبیعی بودن داده‌ها و از آزمون تی وابسته، برای مقایسه درون گروهی و تحلیل واریانس یک طرفه برای مقایسه بین گروهی داده‌های پیش آزمون و

1. SCITEC

2. Borg RPE Scale

جدول ۲ غلظت VEGF, FGF و میزان درک سختی کار را در ابتدا و انتهای دوره تحقیق، در هر چهار گروه مورد مطالعه نشان می‌دهد.

نتایج نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی استقامتی همراه با مصرف مکمل یاری سیتروپولین سبب افزایش VEGF و FGF در گروه تمرین+مکمل نسبت به گروه مکمل، تمرین و بدون تمرین-مکمل شده است (جدول ۲). همچنین سبب کاهش خستگی زودرس در گروه تمرین+ سیتروپولین مالات نسبت به گروه مکمل، تمرین و بدون تمرین- مکمل شده است (جدول ۲). برای بررسی تغییرات معناداری هریک از متغیرهای تحقیق، بین گروه‌های مختلف، از تحلیل واریانس یک طرفه استفاده شد (جدول ۳).

با توجه به یافته‌های آزمون تحلیل واریانس یک طرفه اختلاف معنی‌داری در تغییرات ایجاد شده در متغیرهای VEGF و خستگی زودرس در چهار گروه تمرین+مکمل، تمرین، مکمل، بدون تمرین- مکمل مشاهده شد ($p < 0.05$). اما تفاوت معناداری در FGF میان گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. با توجه به این که اختلاف معنی‌داری بین میانگین VEGF بین گروه‌ها وجود داشت، از آزمون بونفرونی برای محل اختلاف معنی‌داری استفاده شد. بر اساس نتایج این آزمون تفاوت معناداری بین نمرات گروه تمرین+مکمل با دو گروه تمرین ($p = 0.009$) و گروه بدون تمرین و مکمل ($p = 0.004$) در میزان VEGF تأیید شد. به طوری که می‌توان نتیجه گرفت که تمرین+مکمل بر VEGF مؤثر بوده است.

جدول ۳- نتایج تحلیل واریانس یک طرفه VEGF, FGF و خستگی در چهار گروه

متغیر	مجموع مجزورات	درجه آزادی	میانگین مجزورات	F	مقدار p
VEGF	بین گروهی	۳	۳۸/۴۸	۱۲/۸۳	۰/۰۰۲
	درون گروهی	۲۸	۵۲/۰۲	۲/۱	
	کل	۳۱	۹۶/۵		
FGF	بین گروهی	۳	۷/۳	۲/۴	۰/۰۹۱
	درون گروهی	۲۸	۲۸/۶	۱/۰۲	
	کل	۳۱	۳۵/۹		
خستگی	بین گروهی	۳	۱۲۶۶۵/۹	۴۲۲۲	۰/۰۴۵
	درون گروهی	۲۸	۳۸۸۱۱/۵	۱۳۸۶/۱۳	
	کل	۳۱	۵۱۴۷۷/۴۴		

جدول ۱- مشخصات توصیفی گروه‌های شرکت کننده

گروه	سن (سال)	قد (سانتی متر)	وزن (کیلوگرم)	BMI (کیلوگرم برمجدور(قد)
تمرین+مکمل	۲۱/۴۲±۲/۷۵	۱۶۸/۱۴±۴/۸۷	۵۹/۵۴±۵/۲۱	۲۴/۱۱±۴/۶۵
مکمل	۲۲/۵۲±۴/۶۵	۱۷۳/۷۷±۷/۴۲	۵۸/۷۶±۳/۸۷	۲۵/۱۲±۶/۲۳
تمرین	۲۰/۴۴±۵/۳۲	۱۶۹/۴۳±۶/۲۳	۶۰/۴۴±۶/۳۳	۲۳/۵۵±۵/۳۳
کنترل	۲۱/۶۵±۳/۶۵	۱۷۱/۳۳±۴/۳۴	۶۰/۷۸±۴/۹۷	۲۵/۳۳±۵/۷۶

پس آزمون و در صورت معناداری از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. نرم افزارهای مورد استفاده، اکسل نسخه ۲۰۱۳ و SPSS نسخه ۲۲ بود. سطح معناداری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

متغیرهای آنتروپومتریک و شاخص‌های آمادگی جسمانی توسط آمار توصیفی (میانگین، جداول و نمودارها، انحراف استاندارد) محاسبه و ثبت شدند. جدول ۱ متغیرهای آنترومتریک را در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. مقادیر برحسب میانگین±انحراف معیار است.

جدول ۲- مشخصات توصیفی متغیرهای تحقیق آزمودنی‌های چهار گروه

گروه	متغیر	مرحله	میانگین	t	مقدار p
تمرین+مکمل	VEGF	پیش آزمون	۰/۱۱±۰/۰۶	۱۵/۷	<0/001
		پس آزمون	۳/۰۱±۱/۹۹		
	FGF	پیش آزمون	۲/۲۳±۰/۴۲	۸/۳۴	0/08
		پس آزمون	۳/۶۷±۰/۶۶		
	خستگی	پیش آزمون	۶/۴±۰/۴	۱۴/۹۸	0/004
		پس آزمون	۴/۰۳±۰/۸		
مکمل	VEGF	پیش آزمون	۰/۱۲۶±۰/۰۶۸۱	۴/۱۱	0/05
		پس آزمون	۱/۷۸±۰/۴۸۴		
	FGF	پیش آزمون	۲/۱۲۵±۰/۴۲۷	۹/۵۶	0/12
		پس آزمون	۲/۹۸۹±۰/۶۹۲		
	خستگی	پیش آزمون	۷/۰۱±۰/۳	۱۳/۵۳	0/006
		پس آزمون	۵/۰۵±۰/۵		
تمرین	VEGF	پیش آزمون	۰/۲۴۸±۰/۰۵۷۸	۳/۱۷	0/21
		پس آزمون	۰/۶۶۴±۱/۷۵۲		
	FGF	پیش آزمون	۱/۵۵۴±۰/۵۰۳	۸/۷۹	0/06
		پس آزمون	۲/۳۲۴±۱/۰۷۲		
	خستگی	پیش آزمون	۶/۱±۰/۴	۱۱/۷۲	0/24
		پس آزمون	۷/۴±۰/۳		
کنترل	VEGF	پیش آزمون	۰/۵۹۶±۰/۶۹۴	۴/۶۵	0/32
		پس آزمون	۰/۷۹۱±۱/۱۹۶		
	FGF	پیش آزمون	۲/۳۷۱±۰/۶۲۶	۹/۸۳	0/18
		پس آزمون	۲/۴۱۶±۰/۴۴۸		
	خستگی	پیش آزمون	۶/۷±۰/۳	۱۰/۹۶	0/25
		پس آزمون	۷/۸±۰/۳		

همچنین، نتایج مطالعه نشان داد که بعد از مطالعه در گروه تمرین + مکمل، شدت خستگی کاهش یافته ولی در گروه کنترل شدت خستگی افزایش یافته است.

بحث و نتیجه گیری

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی

نتایج تحقیق نشان داد ۱۲ هفته تمرین همراه با مکمل سازی سیتروپین مالات موجب افزایش معنادار شاخص اندوتلیال عروقی در گروه تمرین + مکمل نسبت به گروه تمرین و گروه بدون تمرین - مکمل شده است. بنابراین مصرف همزمان مکمل و تمرین قدرتی استقامتی بر افزایش شاخص اندوتلیال عروقی مؤثر بوده است. نتایج با تحقیقات، نامکونگ (۲۰۰۵)، جاروج (۲۰۰۲)، شورابه (۱۳۹۶) و الوار (۱۳۹۵) همسو است [۲۱، ۲۲، ۲۴، ۳۱]. نقش سیتروپین در سنتز نیتریک اکسید و کراتین نشان می دهد، ال سیتروپین می تواند به ال آرژنین باز یافت شود [۲۵]. آرژنین فرآیند متابولیکی را بهبود می بخشد که این امر برای از بین بردن فرآیندهای متابولیکی نیتروژن از بدن ضروری و حیاتی است. بنابراین ال سیتروپین با دو نقش در بهبود متابولیسم و عملکرد قلب می تواند مؤثر باشد و برای افزایش تولید طبیعی نیتریک اکسید در بدن استفاده شود. در واقع، ال-سیتروپین باعث افزایش سطح ال آرژنین بیشتری نسبت به مصرف مستقیم مکمل ال آرژنین در بدن می شود. زیرا درصد زیادی از ال-آرژنین قبل از رسیدن به جریان خون شکسته می شود [۲۶]. پردازش مهم و مثبت دیگر سیتروپین در عملکرد ورزشی افزایش نیتریک اکسید است. نیتریک اکسید از طریق تغییر شکل آرژنین به سیتروپین توسط nNOS تولید می شود [۲۱] و این نیتریک اکسید است که نقش اساسی در تکثیر سلول اندوتلیال بازی می کند و میانجی مهمی برای برخی از مواد محرک رشد اندوتلیوم، مانند عوامل رشد اندوتلیال عروقی و پروستاگلاندین به حساب می آید [۲۲]. همچنین نیتریک اکسید سنتاز در رشد ساختار عروقی مؤثر است [۲۷]. نیتریک اکسید سنتاز ویژگی هایی دارد که حاکی از نقش آن

به عنوان میانجی افزایش ساختار عروقی است. نیروهای مکانیکی ناشی از جریان خون و فشار خون عامل آزاد شدن حاد نیتریک اکسید است و فعال سازی طولانی مدت آن باعث القا بیان نیتریک اکسید سنتاز در هر دو محیط داخلی و بیرونی می شود [۲۸]. همچنین نیتریک اکسید به عنوان یک عامل اتساع قوی عروق شناخته شده است [۲۹] که تحریک تکثیر و مهاجرت سلول های عضلات صاف عروق [۳۰]، تشکیل اینتیمیای جدید پس از آسیب عروقی [۳۱] نقل و انتقال سلول های اندوتلیال و تشکیل عروق جدید [۳۲] و تجدید ساختار ماتریکس خارج سلولی [۳۳] را در محیط کشت، مهار می کند. جریان سریع خون در شریان ها موجب فشار و تخریب سلول های اندوتلیال می شود. خون با چسبندگی خود به جدار عروق این سازوکار را ایجاد می کند. این فشار باعث می شود سلول های اندوتلیال همسو با جریان تغییر جهت یابند و نیتریک اکسید آزاد شده تا حدود زیادی افزایش یابد. آنگاه نیتریک اکسید با شل کردن جدار شریان، آن را متسع می سازد این ساز و کار، زمانی که جریان خون در عروق ریز زیاد می شود، شرایین بزرگ تر را به طور ثانویه متسع می کند. کارایی کنترل جریان خون موضعی بدون این پاسخ به میزان قابل توجهی از دست خواهد رفت، زیرا قسمت زیادی از مقاومت در برابر جریان خون در شرایین کوچک اتفاق می افتد [۳۴]. یکی دیگر از دلایل احتمالی افزایش بیشتر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی که به دنبال فعالیت شدید ایجاد می شود، این است که تمرین منظم ممکن است موجب ظرفیت بیشتر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی سلول های اندوتلیال شده و موجب فعالیت سلول های پارانشیمال به وسیله پلی ساکارید سولفات پروتئوگلیکان در بافت های درگیر شود. با انجام یک جلسه تمرین با شدت بالا و یا پروتکل مقاومتی، مقادیر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی بیشتری می توانند وارد گردش خون شوند. به احتمال زیاد می توان گفت آزاد سازی و تولید بیشتر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در ورزشکارانی که تمرین مقاومتی انجام می دهند ممکن است حاصل سطح مقطع بیشتر مویرگ ها در بافت عضلانی اسکلتی

همراه با مصرف مکمل ال سیتروالین مالات سبب افزایش فاکتور رشد فیبروبلاستی در دو گروه مکمل و مکمل+تمرین در مرحله پس آزمون نسبت به پیش آزمون شد. آزمون تحلیل واریانس تغییرات معنادار را بین چهار گروه نشان نداد. نتایج حاصل با پژوهش‌های نایبو و همکاران (۲۰۰۳)، گایینی (۱۳۹۱) و شکرچی‌زاده (۱۳۹۱) همسو است [۸، ۹، ۳۸] و با پژوهش‌های الفرت (۲۰۱۰)، ازکیان (۲۰۱۲) و اصفهانی (۲۰۱۴) همسو نیست [۱۰، ۳۹، ۴۰]. ورزش و فعالیت بدنی سبب فعال شدن چندین ساز و کار در بدن می‌شود که نتیجه آنها افزایش میزان سنتز، ترشح و افزایش فعالیت فاکتور رشد فیبروبلاستی است که غالباً باعث توسعه توان هوازی می‌شوند. برای هماهنگی بهتر اندام‌های حیاتی، اکسیژن‌رسانی و رگ‌زایی برای ورزشکاران در هنگام تمرین می‌تواند مؤثر واقع شود. در بافت طبیعی، عامل رشد فیبروبلاست پایه در غشای پایه و در ماتریکس خارج سلولی زیر اندوتلیال رگ‌های خونی حضور دارد و تا زمانی که هیچ پپتید پیام‌رسانی وجود نداشته باشد، به صورت متصل به غشا باقی می‌ماند. احتمالاً پروتکل تمرین قدرتی استقامتی نتوانسته است موجب تحریک عوامل و سازوکار فوق شود. در مدل‌های حیوانی یا مطالعات مقطعی سطح افزایش یافته فاکتور رشد اندوتلیالی را نشان داده‌اند [۱۱]. در این تحقیق، سیتروالین نتوانسته است با ساز و کارهایی مانند، افزایش نیتریک اکسید موجب فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی شود و افزایش پروتئین‌ها و شاخص‌های رگ‌زایی تحریک نشده‌اند. همچنین تغییر شکل سیتروالین به آرژنین توسط نیتریک اکسید، به اندازه کافی برای رگ‌زایی محرک نبوده است [۴۱].

از دلایل افزایش VEGF تولید سایتوکاین‌ها به خصوص اینترلوکین‌ها و تومور نکروز فاکتور الفا است. زیرا فعالیت ورزشی می‌تواند توده عضلانی بیشتری را درگیر نماید و محرک بیشتر عوامل التهابی باشد. شدت تمرین مقاومتی استقامتی، پاسخ التهابی بیشتر می‌تواند افزایش هورمون رشد را به دنبال داشته باشد. احتمالاً عدم همراهی تغییرات VEGF با

آنها باشد. 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 گیرنده‌های خاص (A_2) موجب افزایش غلظت آدنوزین منو فسفات حلقوی (cAMP) و افزایش سطوح هورمون رشد اندوتلیال عروقی می‌شود. هلگی و همکاران (۲۰۰۳) گزارش کردند که با افزایش مدت و شدت فعالیت ورزشی، جریان خون عضلات اسکلتی افزایش بیشتری می‌یابد [۳۵]. فعالیت ورزشی همراه با ال سیتروالین مالات موجب شدند، جریان خون نیروی هیدرودینامیکی اصطکاکی بیشتری به دیواره عروق وارد نمایند که در درازمدت منجر به تغییرات ساختاری، به ویژه افزایش قطر و هایپرتروفی عروق می‌گردد، اما افزایش حاد آن باعث افزایش بیان اتساع کننده‌های عروق، به ویژه، پروستاگلین‌ها، پروستاگلین‌ها و نیتریک اکسید می‌شوند [۳۶]. پروتکل تمرین در این تحقیق می‌تواند موجب تنظیم افزایش سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی شده باشد. وقتی که فاکتور رشد اندوتلیال عروقی به گیرنده‌های ویژه خود بر روی سلول اندوتلیال متصل می‌شود، سیگنال‌هایی را فعال ساخته که موجب تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و افزایش نفوذپذیری عروق می‌شوند [۷]. مطالعات نشان داده‌اند که میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در مردان ورزشکار افزایش می‌یابد این در حالی است که این میزان در مردان سالم غیر ورزشکار تغییر نمی‌کند [۳۷]. همچنین نتایج پژوهشی دیگر نشان داده، تراکم شاخص رشد اندوتلیال عروقی در نتیجه سازگاری با فعالیت ورزشی افزایش داشته است و احتمالاً فعالیت ورزشی به منظور توسعه شبکه مویرگی، تعادل بین عوامل آنژیوژنیک و آنژیوستاتیک را به سمت عوامل آنژیوژنیک تغییر می‌دهد. یافته‌ها منجر به درک بهتر فرآیند افزایش چگالی مویرگی در نتیجه سازگاری با تمرینات استقامتی شده‌اند [۱۷].

فاکتور رشد فیبروبلاستی

نتایج نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی استقامتی

فاکتور رشد اندوتلیالی ناشی از تغییرات سایتوکاین‌ها و عوامل التهابی باشد [۲۴]. در پژوهش حاضر bFGF تغییرات معناداری را نشان نداد البته تأثیر درون‌گروهی آن به دنبال تمرینات ممکن است معنادار باشند. عامل رشد فیبروبلاست پایه طی دوره التیام زخم بافت‌های طبیعی و توسعه بافت توموری، آنزیم‌های تخریبی سولفات هیپارین bFGF را تحریک می‌کند و این احتمال وجود دارد که فعالیت ورزشی تأثیر مهمی بر این فاکتور نداشته باشد [۲۴].

البته در این پژوهش هورمون رشد مورد اندازه‌گیری قرار نگرفته است. هورمون رشد تولید شده طی فعالیت‌های مقاومتی معمولاً در فرآیندهای آژیوژنزی درگیر می‌شوند [۴۱] شاید اگر هورمون رشد هم مورد بررسی قرار گرفته بود می‌توانستیم ارتباط بین همکاری فاکتورهای رشد فیبروبلاست با فاکتور رشد اندوتلیالی و هورمون رشد و بسیاری ریز فاکتورهای دیگر را ارزیابی نماییم.

درک سختی تمرین

بررسی میانگین‌های تغییرات میزان خستگی پس از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی استقامتی همراه با مصرف مکمل یاری سیترولین، نشان داد خستگی زودرس در گروه تمرین + مکمل نسبت به گروه مکمل، تمرین و گروه بدون تمرین - مکمل کاهش داشته است. مکمل به تنهایی نیز بر کاهش میزان خستگی مؤثر بوده است. در همین حال تمرین به تنهایی تأثیر منفی بر میزان خستگی داشته است. تحلیل واریانس معناداری کاهش میزان خستگی را فقط در گروهی که همراه با تمرین سیترولین مالات دریافت کرده بودند نشان داد. پژوهش حاضر با نتایج معظمی (۱۳۹۳)، ادوارد (۲۰۰۳) هم‌خوانی دارد [۴۲، ۱۴] و با یافته‌های نابیو (۲۰۰۳)، لی و همکاران (۲۰۱۱)، پرهیزکاری (۱۳۹۱) در تناقض بوده است [۴، ۱۳، ۳۸]. بنابراین مصرف مکمل سیترولین مالات به همراه تمرین مقاومتی استقامتی موجب به تعویق انداختن خستگی در ورزشکاران شده بود. ساز و کار احتمالی نشان می‌دهد، ال آرژنین باعث کاهش

غلظت لاکتات و آمونیاک و افزایش غلظت ال سیترولین پلاسما در طی ورزش‌های هوازی می‌شود، که احتمالاً افزایش تولید نیتریک اکسید را به دنبال دارد و در نهایت منجر به تعویق انداختن خستگی ناشی از تمرین هوازی می‌شود [۳۸]. نیتریک اکسید یک مولکول پیام رسان ناپایدار است و در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای فیزیولوژیک بدن نقش دارد. تمامی التهاب‌ها، تنظیم Ca^{2+} ، آژیوژن، آپوپتوز، چرخه سلولی، تهاجم و متاستاز تحت تأثیر و ترشح این ترکیب هستند. نیتریک اکساید یک شمشیر دو لبه است و عدم تعادل در میزان آن منجر به حالت‌های پاتولوژیک می‌شود. اکسید نیترژن، یک عامل آرام‌سازی مشتق شده از اندوتلیوم (EDRF) شناخته می‌شود و از طریق ال-آرژنین، اکسیژن و NADPH و آنزیم‌های نیتریک اکسید سنتاز بی‌ثبات می‌شوند. اندوتلیوم عروق خونی از نیتریک اکسید استفاده می‌کند تا با سیگنال رسانی به اطراف عضلات صاف آن را آرام سازد و در نتیجه باعث افزایش جریان خون می‌شود. نیتریک اکسید با مهار انقباض عضله صاف، تجمع پلاکت‌ها و چسبندگی لکوسیت به اندوتلیوم به هوموستاز عروقی کمک می‌کند. اکسیداسیون پروتئین‌های حاوی آهن مانند ریبونوکلئوتید ردوکتاز و آکینتاز، فعال‌سازی سیکلاس گوانیلات محلول، ریبوزیسیون پروتئین ADP، فعال‌سازی عامل کنترل‌کننده آهن، فعال‌سازی NF-kB در سلول‌های تک هسته‌ای محیطی، رونویسی بیان ژن iNOS در پاسخ به التهاب، تحریک سیکلاز گوانیلات محلول، تشکیل GMP cyclic صورت می‌گیرد، فعال‌سازی پروتئین کیناز G، جذب دوباره Ca^{2+} و باز شدن کانال‌های پتاسیم فعال کلسیم مهم‌ترین عملکردهای نیتریک اکساید است که همگی منجر به بهبود عملکرد ورزشی و کاهش خستگی منجر می‌شود [۴۳]. احتمالاً سیترولین مالات این روند را حمایت می‌کند.

سیترولین مالات می‌تواند عملکرد تمرینات بدنسازی را بهبود بخشد. احتمالاً افزایش تعداد تکرارها، کاهش درد عضلات، خستگی و ناتوانی از مزایای مکمل

طول فعالیت و شدت و مدت آن، حجم تمرین، نمونه یا تیمار مورد تحقیق (موش، بیماران، ورزشکاران، افراد بی تحرک) هم باشد.

نتیجه نهایی

نتایج تحقیق نشان داد تمرین و مصرف سیتروالین مالات احتمالاً با تبدیل به آرژنین، می تواند موجب افزایش شاخص فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، کاهش میزان خستگی شود. عوامل بسیاری وجود دارد که بر مهاجرت و تکثیر سلول های اندوتلیال اثرگذار است. طبق نتایج این پژوهش میزان فاکتور فیبروبلاستی افزایش یافته است اما این میزان تأیید کننده رابطه فاکتور رشد فیبروبلاستی با سیتروالین و تمرین مقاومتی استقامتی نیست.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله مراتب قدردانی خود را از کلیه ورزشکارانی که در اجرای این تحقیق همکاری صمیمانه داشتند، ابراز می کنیم. کد اخلاق IR.IAU.VARAMIN.REC.1397.007 توسط دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین پیشوا اخذ شده است و شناسه ثبت کارآزمایی بالینی IRCT20171210037809N1 است.

تعارض در منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

ال سیتروالین مالات است. طبق پژوهش تمرینات ورزشی مقاومتی موجب افزایش نیتریک اکسید و در نتیجه آن افزایش فاکتور اندوتلیال عروقی می شود، نیتریک اکسید موجب فعال شدن عامل اندوتلیال عروقی می شود و رگ زایی شروع می شود به این ترتیب مویرگ ها به انشعابات ریزتری در بافت پراکنده می شوند، خون رسانی به بافت ها و تنفس بافتی بهتر از قبل صورت می گیرد. نیتریک اکسید نقش اساسی در تکثیر سلول اندوتلیال بازی می کند و میانجی مهمی برای برخی از مواد محرک رشد اندوتلیوم، مانند عوامل رشد اندوتلیال عروقی و پروستاگلاندین به حساب می آید [۲۲]. به همین صورت با افزایش فشار خون دیواره رگ ها اتساع یافته و فعالیت نیتریک اکسید و فاکتور رشد عروقی آغاز می شود. رگ زایی باعث گشاد شدن دیواره رگ ها و کاهش فشار شده و انجام فعالیت ورزشی همراه با خستگی نخواهد بود. بنابراین میزان نیتریک اکسید، فاکتور رشد فیبروبلاستی و اندوتلیال هم راستا با یکدیگر فعال می شوند. کمک به خون رسانی موجب کاهش کوفتگی، فشار و خستگی می شود به همین جهت طبق نتایج به دست آمده میزان خستگی در بین گروه مصرف کننده سیتروالین مالات و تمرین کاهش یافته است [۴۴].

به طور کلی تناقض در نتایج این تحقیق با نتایج دیگر محققان می تواند ناشی از مقدار دوز مصرفی، زمان مصرف، دوره مصرف (کوتاه مدت، دراز مدت یا میان مدت)، آمادگی جسمانی (ورزشکاران تمرین کرده یا افراد مبتدی)، نوع فعالیت درگیر (فعالیت شدید بیشینه، فعالیت هوازی، تمرین قدرتی)،

References

1. Tinsley GM, Hamm MA, Hurtado AK, Cross AG, Pineda JG, Martin AY, et al. Effects of two pre-workout supplements on concentric and eccentric force production during lower body resistance exercise in males and females: a counterbalanced, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2017; 14:1-11.
2. Bahri S, Zerrouk N, Aussel C, Moinard C, Crenn P, Curis E, et al. Citrulline: from metabolism to therapeutic use. *Nutrition*. 2013; 29(3):479-484.
3. Wax B, Kavazis AN, Weldon K, Sperlak J. Effects of supplemental citrulline malate ingestion during repeated bouts of lower-body exercise in advanced weightlifters. *The journal of strength and conditioning research*. 2015; 29(3):786-792.
4. Li D-J, Fu H, Zhao T, Ni M, Shen F-M. Exercise-stimulated FGF23 promotes exercise performance via controlling the excess reactive oxygen species production and enhancing mitochondrial function in skeletal muscle. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016; 65(5):747-756.
5. Tomanek RJ, Schatteman GC. Angiogenesis: new insights and therapeutic potential. *The anatomical record*. 2000; 261(3):126-135.
6. 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):474-479. [Persian]
7. Wahl P, Zinner C, Achtzehn S, Behringer M, Bloch W, Mester J. Effects of acid-base balance and high or low intensity exercise on VEGF and bFGF. *European journal of applied physiology*. 2011; 111(7):1405-1413.
8. Shekarchizadeh P, Khazaei M, Gharakhanlou R, Karimian J, Safarzadeh AR. The effects of resistance training on plasma angiogenic factors in normal rats. *Journal of Isfahan Medical School*. 2012; 30(176):1-9. [Persian]
9. Mahrou M, Gaeini AA, Chobbineh S, Javidi M. Changes in stimulating factors of angiogenesis, induced by progressive resistance training in diabetic rats. *Iranian journal of diabetes and metabolism*. 2014; 14(1):1-8. [Persian]
10. Esfahanni PS, Jahangir K, Khazaei M. Alterations of plasma nitric oxide, vascular endothelial growth factor, and soluble form of its receptor (sFlt-1) after resistance exercise: an experimental study. *Advanced biomedical research*. 2014; 3:150.
11. Cheragh Birjandi S, Saghebjo M, Hedayati M. Effect of high intensity interval training and L-Arginine supplementation on serum levels of fibroblast growth factor 21 and atrial natriuretic peptide in overweight and obese young men. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*. 2016; 23(3):211-221. [Persian]
12. Motahari Rad M, Attarzadeh Hosseini SR. Response of vascular endothelial growth factor and endostatin to a session activity before and after a period of L-arginine supplementation in active men. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2017; 20(2):78-88. [Persian]
13. Parhizgari P. The effect of four weeks of supplementation of L-Citrulline and exercise activity on the peak of anaerobic power and fatigue index in futsal girls. [Master's thesis]. Shiraz: Shiraz University; 2012. [Persian]
14. Moazami M, Taghizadeh V, Ketabdar A, Dehbashi M, Jalilpour R. Effects of oral L-arginine supplementation for a week, on changes in respiratory gases and blood lactate in female handballists. *Iranian journal of nutrition sciences & food technology*. 2015; 9(4):45-52. [Persian]
15. Bendahan D, Mattei JP, Ghattas B, Confort-Gouny S, Le Guern ME, Cozzone PJ. Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle. *British journal of sports medicine*. 2002; 36(4):282-289.
16. Shiva S, Huang Z, Grubina R, Sun J, Ringwood LA, MacArthur PH, et al. Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration. *Circulation research*. 2007; 100(5):654-661.
17. Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *The lancet*. 2002; 1(4):232-241.
18. Pérez-Guisado J, Jakeman PM. Citrulline malate enhances athletic anaerobic performance and relieves muscle soreness. *Journal of strength and conditioning research*. 2010; 24(5):1215-1222.
19. Gaeini A, Rajabi H. *Physical fitness*. Tehran: Samt; 2010. [Persian]
20. Daneshmandi H, Choobineh AR, Rajaefard A. Validation of Borg's RPE 6-20 scale in male industrial workers of Shiraz city based on heart rate. *Jundishapur scientific medical journal*. 2012; 11(1):1-10. [Persian]
21. Jaroch S, Hölscher P, Rehwinkel H, Sülzle D, Burton G, Hillmann M, et al. Dihydroquinolines as novel n-NOS inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2002; 12(18):2561-2564.
22. Namkoong S, Lee SJ, Kim CK, Kim YM, Chung HT, Lee H, et al. Prostaglandin E2 stimulates angiogenesis by activating the nitric oxide/cGMP pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Experimental & molecular medicine*. 2005; 37(6):588-600.
23. Fazlollah Fathollahi S, Tarverdizadeh B, Keihani M. The impact of eight weeks of resistance training on some angiogenesis indicators in women with breast cancer. *Iranian journal of obstetrics, gynecology and infertility*. 2017; 20(3):9-17. [Persian]
24. Mehri Alvar Y, Sayevand Z, Erfani Adab F, Heydari Moghadam R, Samavat Sharif MA, Karami S. The effects of five weeks' resistance training on some vascular growth factors in sedentary men. *Sport physiology*. 2016; 8(29):15-30. [Persian]
25. Änggård E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *The lancet*. 1994; 343(8907):1199-1206.

26. Marletta MA. Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. *Cell*. 1994; 78(6):927-930.
27. Awolesi MA, Sessa WC, Sumpio BE. Cyclic strain upregulates nitric oxide synthase in cultured bovine aortic endothelial cells. *The journal of clinical investigation*. 1995; 96(3):1449-1454.
28. Sessa A, Perin A. Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. *Agents and actions*. 1994; 43(1-2):69-77.
29. Sureda A, Córdova A, Ferrer MD, Pérez G, Tur JA, Pons A. L-citrulline-malate influence over branched chain amino acid utilization during exercise. *European journal of applied physiology*. 2010; 110(2):341-351.
30. Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, Gordon D, Webb RC. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation research*. 1996; 78(2):225-230.
31. von der Leyen HE, Gibbons GH, Morishita R, Lewis NP, Zhang L, Nakajima M, et al. Gene therapy inhibiting neointimal vascular lesion: in vivo transfer of endothelial cell nitric oxide synthase gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995; 92(4):1137-1141.
32. Papapetropoulos A, García-Cardeña G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *The journal of clinical investigation*. 1997; 100(12):3131-3139.
33. Ghetti B, Murrell JR, Zolo P, Spillantini MG, Goedert M. Progress in hereditary tauopathies: a mutation in the Tau gene (G389R) causes a Pick disease-like syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000; 920:52-62.
34. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: beyond eNOS. *Journal of pharmacological sciences*. 2015; 129(2):83-94.
35. 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. *The journal of physiology*. 2003; 546(Pt 1):299-305.
36. Loufrani L, Henrion D. Role of the cytoskeleton in flow (shear stress)-induced dilation and remodeling in resistance arteries. *Medical & biological engineering & computing*. 2008; 46(5):451-460.
37. Kraus RM, Stallings HW, Yeager RC, Gavin TP. Circulating plasma VEGF response to exercise in sedentary and endurance-trained men. *Journal of applied physiology*. 2004; 96(4):1445-1450.
38. Nybo L, Møller K, Pedersen BK, Nielsen B, Secher NH. Association between fatigue and failure to preserve cerebral energy turnover during prolonged exercise. *Acta physiologica Scandinavica*. 2003; 179(1):67-74.
39. Olfert IM, Howlett RA, Wagner PD, Breen EC. Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2010; 299(4):R1059-R1067.
40. Ezekian B, Adam MA, Turner MC, Gilmore BF, Freischlag K, Leraas HJ, et al. Local excision results in comparable survival to radical resection for early-stage rectal carcinoid. *The journal of surgical research*. 2018; 230:28-33.
41. Thum T, Fleissner F, Klink I, Tsikas D, Jakob M, Bauersachs J, et al. Growth hormone treatment improves markers of systemic nitric oxide bioavailability via insulin-like growth factor-I. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007; 92(11):4172-4179.
42. Farrell PA, Wilmore JH, Coyle EF, Billing JE, Costill DL. Plasma lactate accumulation and distance running performance. *Medicine and science in sports*. 1979; 11(4):338-344.
43. Mirzaei F, Khazaei M. Role of nitric oxide in biological systems: a systematic review. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2017; 27(150):192-222. [Persian]
44. Demura S, Nagasawa Y, Kitabayashi T, Matsuzawa J. Effect of amino acid mixture intake on physiological responses and rating of perceived exertion during cycling exercise. *Perceptual and motor skills*. 2003; 96(3 Pt 1):883-895.

The effect of endurance resistance exercise combined with L-citrulline malate supplement on FGF, VEGF, and fatigue among young bodybuilders

*Farah Nameni¹, Mohammad Saeid Naeini Mohammadi²

Abstract

Background: Citrulline malate is a non-essential alpha-amino acid supplement resulting from arginine oxidation and may cause changes in the immunity, cardiovascular, and angiogenic mechanisms. It also reduces the rating of fatigue perception. The purpose of this study was to investigate the effect of an endurance resistance exercise course combined with citrulline malate supplement on Fibroblast Growth Factor (FGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), and the amount of fatigue among young bodybuilders.

Materials and methods: In a semi-experimental study, 40 boys who were the members of fitness clubs were selected with simple random sampling method and were divided into four groups: control, exercise (12 weeks, four sessions per week with the intensity of 50-55% VO₂max and for 75min), supplements (3000mg L-citrulline, three times a day), and supplement + exercise. Changes in VEGF and FGF concentration (blood sample) and fatigue perception (by Borg scale) were recorded at the beginning and end of the period.

Results: Results of analysis of variance showed that endurance resistance training and citrulline malate consumption significantly increased VEGF and FGF. There was also a decrease in the perception of the difficulty of the exercise in the exercise + supplement group compared to the supplement group, exercise group, and control group ($p \leq 0.05$). However, Bonferroni test confirmed a significant difference only in VEGF.

Conclusion: Citrulline malate and endurance resistance training with increasing VEGF and FGF enhance angiogenesis and cardiovascular activity. Therefore, this may help improve exercise performance by reducing the perception of the difficulty of the exercise.

Keywords: Vascular Endothelial Growth Factors, Fibroblast Growth Factors, Citrulline, Boys

1. Assistant professor, Department of physical education, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (*Corresponding author) f.nameni@yahoo.co.uk

2. MSc, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran