Journal of Animal Biology, Summer 2024; 16(4):23-34

Research Article

The Effect of Resistance Training on the Expression of Cell Adhesion Molecules and RAGE in Left Ventricular of Diabetes Rats Induced by High-fat Diet and STZ

Mohammadreza Bagheri Afsariehee[1], Abdlali Banaeifar[1], Sajad Arshadi[1], Shahram Soheili[2]

1-Department of Sports Physiology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2- Sports Physiology Department, Shahre-Ghods City Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
*Corresponding author: banaeia2006@yahoo.com

Received: 2 November 2023 Accepted: 23 December 2023

DOI: 10.22034/ascij.2023.2000361.1559

Abstract

Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a pathophysiological condition that occurs in response to diabetes and leads to heart failure. The purpose of this study was to determine the effect of resistance training on ICAM-1, VCAM-1, and RAGE gene expression in the left ventricular in obese rats with type 2 diabetes. In this experimental study, 14 male Wistar diabetic rats made diabetic by a high-fat diet and streptozotocin were randomly divided into two control and resistant groups. The training protocol was performed for 6 weeks in 5 sessions per week in the form of 3 sets with 5 repetitions in each set. Rest intervals between sets and repetitions in each set were 90 and 30 seconds, respectively. All rats were dissected 48 hours after the last training session. The independent t-test was used to compare variables at a significance level of alpha less than 5 percent. Resistance training did not lead to a significant change in the expression of ICAM-1 (p = 0.237), VCAM-1 (p = 0.295) and RAGE (p = 0.561) compared to the control group. However, it led to a significant decrease in glucose and insulin resistance and a significant increase in serum insulin (p = 0.001). Based on the findings of the present study, intermittent exercise in the absence of changes in the expression of ICAM-1, VCAM-1, and RAGE in the left ventricular was associated with the improvement of glycemic profile and insulin resistance in type 2 diabetic rats.

Keywords: Resistance training, Type 2 diabetes, Gene expression, Insulin resistance, Cell adhesion molecule.

زیست‌شناسی جانوری، سال شانزدهم، شماره چهارم، تابستان ۱۴۰۳، صفحات ۳۴-۲۳

مقاله پژوهشی

تاثیر تمرین مقاومتی بر بیان مولکول‌های چسبان سلولی و RAGE در بطن چپ رت‌های دیابتی شده توسط رژیم غذایی پرچرب و استرپتوزوتوسین

محمدرضا باقری افسریه‌ای[۱]، عبدالعلی بنایی‌فر[۱*]، سجاد ارشدی[۱]، شهرام سهیلی[۲]

۱-گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شهر قدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: banaeia2006@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۲

DOI: 10.22034/ascij.2023.2000361.1559

چکیده

کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM) یک شرایط پاتوفیزیولوژیک است که در پاسخ به دیابت اتفاق می‌افتد و به نارسایی قلبی منجر می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر تمرین مقاومتی بر بیان ژن‌های RAGE، VCAM-1 و ICAM-1 در بطن چپ رت‌های چاق دیابتی نوع ۲ بود. در این مطالعه تجربی، ۱۴ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار دیابتی شده توسط رژیم غذایی پر چرب و تزریق استرپتوزوتوسین به طور تصادفی به دو گروه کنترل و مقاومتی تقسیم شدند. پروتکل تمرینی به مدت ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب ۳ ست با ۵ تکرار در هر ست انجام گرفت. فواصل استراحت بین ست‌ها و تکرارها در هر ست به ترتیب ۹۰ و ۳۰ ثانیه بود. همه موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی تشریح شدند. از آزمون آماری تی مستقل جهت مقایسه متغیرها در سطح معنی‌داری آلفای کمتر از ۵ صدم استفاده شد. تمرین مقاومتی به تغییر معنی‌داری در بیان ICAM-1 (p = ۰/۲۳۷)، VCAM-1 (p = ۰/۲۹۵) و RAGE (p = ۰/۵۶۱) در مقایسه با گروه کنترل منجر نشد. با این حال به کاهش معنی‌دار گلوکز و مقاومت انسولین و افزایش معنی‌دار انسولین سرم منجر شد (p = ۰/۰۰۱). بر پایه یافته های مطالعه حاضر، تمرینات تناوبی در غیاب تغییر بیان ICAM-1، VCAM-1 و RAGE در بطن چپ با بهبود نیمرخ گلیسیمیک و مقاومت انسولین در رت‌های دیابتی نوع ۲ همراه است.

کلمات کلیدی: تمرین مقاومتی، دیابت نوع ۲، بیان ژن، مقاومت انسولین، مولکول چسبان سلولی.

مقدمه

چاقی و کم‌تحرکی مهم‌ترین مشکل سلامتی در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه است و به عنوان مهمترین پیش زمینه دیابت نوع دو معرفی شده است (۳۳). دیابت نوع ۲ شایعترین نوع دیابت است که توسط مقاومت بافت هدف به انسولین شناخته می‌شود، در بیشتر جوامع همه‌گیر شده و با چاقی ارتباط قوی یافته است (۱۷). یکی از عوارض بیماری دیابت، کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM) است که از جمله دلایل اصلی مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به دیابت محسوب می‌شود (۳۴). DCM باعث ایجاد تغییرات غیرطبیعی در ساختار و عملکرد قلب می‌شود که این تغییرات مستقل از فشار خون، بیماری شریان کرونری و یا هر دو بیماری شناخته شده قلبی دیگر است (۱۸). گسترش بیماری‌های قلبی- عروقی زمینه‌ای التهابی دارد و التهاب عمومی، نقش محوری در پیشرفت تصلب شرایین به عنوان یکی از مهمترین

بیماری‌های قلبی- عروقی ایفا می‌نماید (۷). چاقی با افزایش ذخیره بافت چربی به عنوان تولیدکننده واسطه‌های التهابی و تحریک بیان و رهایی مولکول‌های چسبان سلولی در توسعه آترواسکلروز موثر است (۳۰). از سویی دیگر شاخص‌های جدید ICAM-1 (مولکول چسبان بین‌سلولی -۱) و VCAM-1 (مولکول چسبان عروقی-۱) در شناسایی خطر حوادث قلبی- عروقی از حساسیت و دقت بیشتری برخوردار است (٦). به طوری که بوسانسکا و همکاران (۲۰۰۹) پس از بررسی تاثیر چاقی و تفاوت ذخایر چربی بر بیان بافت چربی و سطوح پروتئین مولکول‌های چسبان سلولی، افزایش سطوح ICAM-1 و VCAM-1 را گزارش نمودند (۷). ICAM-1 یکی از اعضای خانواده ایمونوگلوبین‌ها است که میانجی اصلی در فراخوانی لکوسیت‌ها از جریان خون و مهاجرت بین اندوتلیالی آنها در پاسخ به یک محرک التهابی محسوب می‌شود. یکی دیگر از حساس‌ترین نشانگرهای سلولی در زمینه شناسایی روند تشکیل پلاک آترواسکلروزی در دیواره اندوتلیال عروق VCAM-1 است. VCAM-1 با اتصال به مونوسیت‌ها و حرکت آنها به عمق اندوتلیال، روند تشکیل سلول‌های کفی را سریع‌تر می‌کند. افزایش مولکول‌های چسبان موجب هجوم مونوسیت‌ها به اندوتلیال عروق می‌شود و در نتیجه نفوذپذیری و فعال سازی پلاکت‌ها افزایش می‌یابد. با مهاجرت سلول‌های عضلانی صاف جدار عروق، روند رسوب بافت فیبروزی در آن ناحیه افزایش‌یافته و موجب گسترش پلاک‌های آترووم می‌شود (۳۷). هشت هفته تمرین تناوبی شدید موجب کاهش معنادار ژن ICAM-1 و افزایش معنادار ژن VCAM-1 در بافت قلب موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار شده است (۲). تمرینات هوازی با شدت کم تا متوسط کبه کاهش آنها منجر می‌شود و بهبود عملکرد عروقی را به‌دنبال دارد (۲۱). برنامه تمرینات هشت هفته‌ای هوازی تناوبی و تداومی با کاهش معنادار سطوح VCAM-1 در مردان مبتلا به نارسایی قلبی همراه بوده که کاهش این شاخص در گروه تمرین هوازی تناوبی نسبت به گروه تمرین هوازی تداومی اندکی بیشتر بوده است؛ در حالی که کاهش سطوح ICAM-1 از نظر آماری معنادار نبود. علاوه بر آن با افزایش قند خون، گلوکز به صورت غیرآنزیمی با گروه آمین در پروتئین‌ها واکنش نشان داده و در نهایت ساختار پیچیده‌ای به نام محصول نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) به وجود می‌آیند (۱۵). AGEهایی که در گردش خون هستند با گیرنده خود در سطح سلول‌ها با نام گیرنده‌ی محصول نهایی گلیکاسیون پیشرفته ارتباط برقرار کرده و سبب اختلال در ویژگی‌های ساختاری و عملکردی داخل و خارج سلولی می‌شوند (٤). افزایش فعال‌سازی گیرنده RAGE به وسیله AGE موجب تنظیم مثبت فاکتور رونویسی NF-KB در ژن هدف می‌شود. فرایند سلولی و مولکولی قلب به واسطه فاکتور های رونویسی مانند فاکتور هسته‌ای NF-KB کنترل می‌شود. در بسیاری از بیماری‌های قلبی افزایش فعالیت (NF-KB) مشاهده شده است. مسیرهای پاتوژنز قلبی هر یک به‌طور جداگانه می‌توانند منجر به فعال شدن NF-KB شوند که در نهایت با افزایش بیان ژن RAGE همراه است (۲۲). از آنجا که دیابت نوع دو شایع‌ترین اختلالات متابولیکی قرن حاضر می‌باشد علاوه بر افزایش میزان بیان ژن RAGE بر بیان ژن ICAM و VCAM نیز تاثیرگذار است و دارای نقش کلیدی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی- عروقی می‌باشد (۲۳). AGE/ RAGE یک سازوکار التهابی اولیه در آندوتلیال سلولی است که عامل افزایش‌دهنده‌ی آتروژنز و اختلالات التهابی مزمن می‌باشد (۲۵). ۱۲ هفته تمرین مقاومتی موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن RAGE و عدم تاثیر معنی‌دار

بر ژن VCAM-1, ICAM-1 در قلب رت‌های دیابتی شده با STZ شد (۲٤). بهبود در عملکرد اندوتلیال ناشی از تمرین ورزشی می‌تواند تاثیرات سودمندی در کاهش خطر قلبی- عروقی داشته باشد (۳۲). امروزه علاوه بر تمرین هوازی، تمرین‌های مقاومتی (تمرین با وزنه) به عنوان یکی از شیوه‌های تمرینات ورزشی اثرگذار بر کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، معرفی شده است. از آنجا که تمرین مقاومتی توسعه ترکیب بدن را از طریق کاهش در ذخایر چربی بدن و افزایش بافت عضلانی خالص نشان می‌دهد، فرض بر این است که یک دوره تمرین مقاومتی، شاخص‌های التهاب و متعاقب آن شاخص‌های چسبنده سلولی را بهبود می‌بخشد (۲٦). اثر یک جلسه فعالیت ورزشی مقاومتی بر این عوامل بررسی شده است (۵). ورزش می‌تواند با کنترل عوامل درگیر در فشار خون و التهاب قلبی منجر به کاهش خطر بیماری قلبی- عروقی شود که در این زمینه نیاز به مطالعات در سطح سلولی و بافتی است. از این بین ژن ICAM-1، VCAM-1 و RAGE اهمیت خاصی را در این تشخیص دارند و بررسی آنها در بافت قلب در نتیجه تمرینات مقاومتی به نظر ضروری می‌رسد. شناسایی عوامل و متغیرهای بیوشیمیایی مهم در توسعه روند بیماری‌های قلبی- عروقی از اهمیت قابل توجهی برخوردار است. نکته مهم‌تر شناخت و درک تاثیر فعالیت‌های ورزشی مقاومتی بر این عوامل بیوشیمیایی است که در صورت مشخص شدن تغییرات مثبت و تعدیل کننده در این متغیرها به عنوان یک راهبرد تندرستی موثر در کنترل روند این بیماری‌ها در نظر گرفته خواهد شد. با توجه به ارتباط بیان ژن‌های ICAM-1، VCAM-1 و RAGE با بروز بیماری‌های قلبی- عروقی و نقش حمایتی فعالیت های ورزشی در مقابله با آن و کمبود تحقیقات در زمینه تمرینات مقاومتی و نتایج مطالعات ضد و نقیض، مطالعه حاضر به منظور تاثیر تمرینات مقاومتی بر بیان ژن‌های ICAM-1، RAGE و VCAM-1 در بافت قلب، گلوکز ناشتا، انسولین و مقاومت انسولین رت‌های چاق دیابتی نوع ۲ انجام شد

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، ١٤ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ده هفته‌ای با میانگین وزنی ۱۰±۲۲۰ گرم که از انستیتو پاستور تهران تهیه و تسط رژیم غذایی پرچرب و تزریق STZ دیابتی نوع ۲ شدند. حیوانات در محیطی با میانگین دمای ۳ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، روطوبت حدود ۳۰ تا ٦۰ درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص و از جنس پلی کربنات نگهداری شدند.

القای دیابت نوع ۲: برای القای دیابت نوع ۲، از رژیم غذایی پر چرب برای مدت ٦ هفته و سپس تزریق درون صفاقی محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با pH = ٤/۵ با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام گرفت. جهت تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد موش‌های صحرایی که از شرکت خوراک پارس‌دام خریداری شد ۱ درصد پودر کلسترول و ۱ درصد روغن ذرت ۱۰۰درصد خالص اضافه شد (۱۹). یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری و قند خون بین ۱۵۰ تا ٤۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش‌ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۱۱).

پروتکل تمرین مقاومتی: تمرینات ورزشی به مدت ٦ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب ۳ ست با ۵ تکرار در هر ست انجام گرفت. فواصل استراحتی بین ست ها ۹۰ ثانیه و فواصل استراحتی بین تکرارها در هر ست ۳۰ ثانیه بود. اعمال مقاومت به صورت بستن وزنه به دم موش‌ها معادل درصدهای متفاوتی از وزن بدن در طول دوره تمرینی است (۳٦). رت‌های گروه

تمرین مقاومتی از هفته هفدهم در پروتکل تمرینی شرکت کردند. گروه کنترل مصرف رژیم غذایی پر چرب را تا انتهای مطالعه ادامه دادند. برنامه تمرینی به این شکل است که: در هفته اول، تکرارها با ۳۰ درصد وزن بدن؛ در هفته دوم، تکرارها با ۵۰ درصد وزن بدن ؛ در هفته سوم، تکرارها با ۷۰ درصد وزن بدن؛ در هفته چهارم با ۸۰ درصد وزن بدن، تکرارها با ۹۰ درصد وزن بدن؛ در هفته پنجم، تکرارها با ۱۰۰ درصد وزن بدن و در هفته ششم نیز، تکرارها با ۱۰۰ درصد وزن بدن انجام گرفت. جهت حذف اثر حاد تمرین، نمونه برداری خون و استخراج بافت قلب ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی انجام شد. بدین منظور ابتدا حیوانات با استفاده از تزریق صفاقی کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. پس از شکافتن قفسه سینه و نمونه-گیری خون بطور مستقیم، عضله قلب و بطن چپ استخراج شده و در سرم فیزیولوژیک شست و شو داده و بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد گشت و برای سنجش‌های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد انتقال یافت. استخراج RNA با استفاده از ۲۰ میلی‌گرم بطن چپ توسط کیت Rneasy protect mini kit (QIAGEN) مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده کیت انجام گرفت. بافت با استفاده از یک میلی‌مول محلول تریزول لیز شده و با دستگاه همگن‌کننده بافت هموژن شد. در مرحله بعد، جداسازی از فاز آبی به کمک ۲۵درصد میلی‌لیتر کلروفرم شد. RNA استخراج شده با ۱ میلی‌لیتر اتانول سرد ۷۰ درصد شست‌وشو و خشک شد و سپس به آن آب استریل (۱/۵ واحد لیتر در میلی‌گرم بافت) اضافه گردید (۱۱). پس از استخراج RNA ، برای اطمینان از کافی بودن غلظت RNA در تهیه cDNA، OD آن توسط دستگاه نانودراپ چک کرده شد. تعیین ICAM mRNA و VCAM mRNA و RAGE mRNA توسط RT-Real time PCR بوسیله سیستم روتورژن ۶۰۰۰ با استفاده از کیت تک‌مرحله‌ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستورالعمل شرکت استفاده گردید. آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار محصول PCR مورد انتظار انجام گرفت. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه روتوژن در Real time-PCR شامل: ۴۲° به مدت ۲۰ دقیقه، ۹۵° به مدت ۲ دقیقه و ۴۰ سیکل با ۹۴ درجه به مدت ۱۰ ثانیه و ۶۰ درجه به مدت ۴۰ ثانیه بود. پس از مرحله PCR، جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دماهای۵۰ تا ۹۹° درجه سانتی‌گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید (۱۹). از RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان ژن‌های مورد مطالعه استفاده گردید. CTهای مربوط به واکنش‌ها توسط نرم‌افزار دستگاه Real time-PCR استخراج و ثبت گردید. غلظت گلوکز به روش آنزیمی رنگ‌سنجی با فن آوری گلوکز اکسیداز و با استفاده از کیت گلوکز شرکت پارس آزمون- تهران اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون گلوکز به ترتیب ۱/۷۴ و ۱/۱۹ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۵ میلی‌گرم بر دسی لیتر بود. انسولین سرم به روش الایزا و مطابق با دستورالعمل کیت تجاری (Demeditec Diagnostic Insulin ساخت کشور آلمان) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون به ترتیب ۲/۶ و ۲/۸۸ درصد و حساسیت اندازه‌گیری ۱/۷۶ بود. مقاومت انسولین به روش (HOMA-IR) با اندازه‌گیری انسولین و گلوکز ناشتا محاسبه شد (۳۱). جدول شماره ۲ الگوی پرایمرهای را نمایش می‌دهد.

آنالیز آماری: از آزمون کولموگروف اسمیرنوف جهت اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها استفاده شد. برای مقایسه متغیرها بین گروه‌های مورد مطالعه از آزمون

تی مستقل در سطح معنی‌داری آلفای کمتر از ۵ صدم در محیط SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد.

جدول ۱- توزیع اعمال مقاومت بر اساس درصد وزن بدن در پروتکل تمرین مقاومتی

Table 1. Distribution of resistance exercises based on body weight percentage in resistance training protocol

Activity time (week)	Resistance as a percentage of body weight
1	30
2	50
3	70
4	80
5	90
6	100

جدول ۲- الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Table 2. The pattern of primers used in the research

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
RAGE	For: AAAGCCCTCCTGTCAACATC Rev: GTTGTCGTTTTCGCCACAG	159 bp	60	NM_001191052.1
VCAM	For: ATGTGCTGCTGTTGGCTGTG Rev: CAGGGCTCAGCGTCAGTGTG	159 bp	60	NM_001191052.1
ICAM	For: TGGGCAAGAACCTCATCCTG Rev: GCGGCTCAGTGTCTCATTCC	159 bp	60	NM_001191052.1
RNA PolymraseII	For: CTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTC	164 bp	60	XM_008759265.1

نتایج

تغییرات وزن بدن در هر دو گروه در شرایط قبل و پس از مداخله ورزشی در جدول ۳ خلاصه شده اند. یافته‌های حاصل از آزمون تی مستقل نشان داد که در شرایط قبل از شروع مطالعه تفاوت معنی‌داری در وزن بدن بین دو گروه وجود ندارد (p = ۰/۸۵۲) وجود ندارد. از طرفی، مقایسه تغییرات درون گروهی وزن بدن در هر دو گروه توسط آزمون تی همبسته نشان داد که سطوح وزن بدن در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه در گروه مقاومتی (p = ۰/۰۰۱) و کنترل (p = ۰/۰۰۱) به میزان معنی‌داری افزایش یافته است. همچنین یافته های حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر سطوح بالاتر تر وزن بدن در گروه مقاومتی نسبت به گروه کنترل پس از مداخله تمرینی است (p = ۰/۰۰۱). نتایج حاصل از آزمون تی مستقل بیانگر عدم تغییر بیان ICAM و VCAM در پاسخ به تمرینات مقاومتی است (جدول ٤). به عبارتی، ٦ هفته تمرین مقاومتی به تغییر معنی‌داری در بیان ICAM (p = ۰/۲۳۷) و VCAM (p = ۰/۲۹۵) در بطن چپ رت‌های دیابتی در گروه مقاومتی نسبت به گروه کنترل منجر نشد. از طرفی، تمرینات مقاومتی همچنین به تغییر معنی‌داری در بیان RAGE در بطن چپ رت‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل منجر نشد(p = ۰/٥٦١). بر پایه یافته-های حاصل، تمرینات مقاومتی همچنین با تغییر در سطوح گلوکز ناشتا، انسولین سرم و مقاومت انسولین همراه بود. به عبارتی، در مقایسه با گروه کنترل، تمرینات مقاومتی به کاهش معنی‌دار گلوکز (p = ۰/۰۰۱) و مقاومت انسولین (p = ۰/۰۰۱) و افزایش

معنی‌دار انسولین سرم (p = ۰/۰۰۱) در گروه ورزش منجر شد (جدول ۵).

جدول ۳- وزن بدن (گرم) در شرایط قبل مداخله‌های تمرینی در گروه‌های مورد مطالعه

Table 3. Body weight (grams) in the conditions before exercise interventions in the studied groups

Groups	Before intervention	After intervention	Sig (correlated t-test)
Control	342 ± 16	399 ± 9	0.001
Resistance	343 ± 8	426 ± 5	0.001
Sig(independent t-test)	0.852	0.001	-----

جدول ٤- بیان نسبی ICAM, VCAM و RAGE در گروه مقاومتی نسبت به گروه کنترل

Table 4. The relative expression of ICAM, VCAM and RAGE in the resistance group compared to the control group

Variable	Control group	Resistance group	Sig
relative expression ICAM	1	0.81 ± 0.41	0.273
relative expression VCAM	1	0.82 ± 0.44	0.295
relative expression RAGE	1	0.93 ± 0.31	0.561

جدول ۵- سطوح شاخص‌های تعیین دیابت در گروه‌های مقاومتی و کنترل

Table 5. Levels of diabetes indicators in resistant and control groups

Variable	Control group	Resistance group	Sig
Glucose(mg/dL)	303 ± 14	197 ± 32	0.001
Insulin(µIU/ml)	6.03 ±0.26	6.56 ± 0.15	0.001
Insulin resistance(HOMA-IR)	4.51 ± 0.31	3.19 ± 0.53	0.001

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، تمرینات مقاومتی به مدت ٦ هفته و به تعداد ۵ جلسه در هفته بر بیان ژن ICAM-1 و VCAM-1 در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع ۲ تاثیر معناداری ندارد. نتایج مطالعات پیشین نشان داده که القای دیابت موجب افزایش معنی‌دار VCAM-1 و ICAM-1 در موش‌های صحرایی می‌گردد (۱۲). در تایید این یافته گزارش شده است در بیماران دیابتی با افزایش سطح گلوکز خون سطوح ICAM-1 و VCAM-1 افزایش می یابد. همچنین در مبتلایان به هایپرفیلتریشن گلومرولی دیابتی، رتینوپاتی دیابتی، نوروپاتی دیابتی و میکرو آلبومین اوری دیابتی سطوح مولکول‌های چسبان افزایش می‌یابد (۱). اگر چه القای دیابت منجر به افزایش معنی‌دار ICAM-1 و VCAM-1 موش‌های صحرایی می‌گردد تمرین منجر به کاهش معنی‌دار ICAM-1 و VCAM-1 می‌گردد. به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی منظم با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکین‌های ضد التهابی، رهایش میانجی-های التهابی از بافت چربی را مهار می‌کند و به دنبال آن ICAM-1 و VCAM-1 کاهش می‌یابد (۱۰). پاسخ بیومارکرهای کلیدی آترواسکلروز به فعالیت بدنی / ورزشی ممکن است بستگی به نوع فعالیت، شدت و مدت فعالیت داشته باشد به طور مثالICAM-1 وVCAM-1 به تمرینات هوازی پاسخ می‌دهند در حالی که که تمرینات مقاومتی بر سطوح این بیومارکر تاثیری نداشته است. محمدی و همکاران (۱۳۹۵) در پژوهشی گزارش کردند ۱۲ هفته تمرین مقاومتی تاثیر معناداری بر بیان ژن ICAM-1 و VCAM-1 در قلب رت‌های دیابتی شده با STZ ندارد (۲٤). اولسون و همکاران (۲۰۰۸) نیز پس از یک سال تمرین مقاومتی

با شدت متوسط، در زنان دارای اضافه وزن ۲۵ تا ٤٤ ساله تغییر معناداری را در سطوح VCAM-1 مشاهده نکردند (۲٦). احتمالا یکی از دلایل عدم تغییر معنادار VCAM-1 در پی فعالیت ورزشی مقاومتی، عدم تاثیر شدت کم تا متوسط بر این عوامل می‌باشد. همانطور که کارگر فرد و همکاران (۲۰۱٦)، مشاهده کردند. آنها بیان کردند که چون کورتیزول به عنوان یک عامل ضد التهاب قوی برای مهار مکانیسم‌های ضد التهابی عمل می‌نماید و تمرینات با شدت بالا، عمدتا میزان تحریک کورتیزول را به هنگام تمرین افزایش می دهد، احتمالا تمرین با شدت پایین نتوانسته است میزان تحریک کورتیزول و مکانیسم‌های ضد التهابی را افزایش دهد (۲۰). با این وجود در مقابل پژوهش حاضر، پیرسون و همکاران (۲۰۱۸)، تاثیرات مثبت تمرینات ورزشی مقاومتی و تداومی بر شاخص VCAM-1 را نشان دادند. با این حال بیان شد که با توجه به پیچیدگی نارسایی قلبی و مسیرهای که در روند ایمنی و التهاب دخیل هستند آزمایش‌های بیشتر با تمرکز بر علت بیماری، همراهی بیماری و التهاب عضلانی اسکلتی ضروری است تا اثر ضد التهابی تمرین در این جمعیت را به خوبی تبیین نماید (۲۷). نتایج پژوهش حاضر نشان داد، تمرینات مقاومتی بر بیان ژن RAGE در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع ۲ تاثیر معناداری ندارد. در پژوهش‌های پیشین مشخص شده است که تمرینات ورزشی موجب کاهش بیان گیرنده RAGE در بافت قلب موش‌های دیابتی (۲۳) و آئورت موش‌های مسن می گردد(۱۳) که با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو است. البته RAGE محلول (sRAGE) نیز در بیماران دیابتی مطالعه و گزارش شده که ارتباط منفی معنی‌داری بین sRAGE و التهاب عروقی وجود دارد (۳۵) و تمرینات ورزشی منظم موجب افزایش آن در گردش خون بیماران مبتلا به دیابت می‌شود (۸). sRAGE با اتصال به لیگاندهای خود نظیر AGE و HMGB1 به عنوان یک مهارکننده رقابتی برای لیگاندهای فعال کننده RAGE عمل کرده و با از به کار انداختن اکتودومین گیرنده مرتبط با غشاء باعث عدم اتصال لیگاندها به گیرنده‌ها می‌گردد (۳۸). Nowotny و همکاران (۲۰۱٦) AGE/ RAGE یک سازوکار التهابی اولیه در اندوتلیال سلولی است که عامل افزایش‌دهنده‌ی آتروژنز و اختلالات التهابی مزمن می‌باشد (۲۵). تصور می‌شود که AGEs نقشی اساسی در فرایندهای پاتوفیزیولوژی دارد که منجر به پیشرفت و ایجاد عوارض قلبی - عروقی در دیابتی‌ها می‌شود. از آنجا که دیابت نوع ۲ از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی قرن حاضر می‌باشد افزایش میزان بیان ژن RAGE بر بیان ژن ICAM-1 و VCAM-1 نیز تاثیرگذار است و دارای نقش کلیدی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشد. از این رو روش-های کاهش میزان بیان ژن RAGE، می‌تواند نقش کاربردی در کاهش بیماری‌های قلبی - عروقی در افراد دیابتی داشته باشد. در پژوهش حاضر تمرین مقاومتی موجب افزایشRAGE در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع ۲ شد ممکن است با تغییر در شدت، مدت، نوع برنامه تمرینی و تغییر در روش دیابتی نمودن رت‌ها این فاکتور نیز کاهش یابد. همچنین نتایج نشان داد، پس از شش هفته تمرین مقاومتی گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین رت‌های چاق دیابتی نوع ۲ کاهش معناداری یافت. همراستا با نتایج پژوهش حاضر رمضانی و همکاران (۱۳۹٦) گزارش کردند ۸ هفته تمرین مقاومتی موجب کاهش معنادار گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین موش‌های دیابتی نوع ۲ شد (۲۸). بنائی‌فر و همکاران (۱۳۹٦) گزارش کردند ٦ هفته تمرین مقاومتی موجب کاهش معنادار گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی چاق دیابتی نوع دو شد (۳). در مقابل، مطالعه جمشیدی و

همکاران (۲۰۱٤) نشان داد میزان گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین در پاسخ به سه پروتکل تمرین مقاومتی تغییر معناداری پیدا نکرد (١٦) که این عدم تغییر می‌تواند ناشی از مدت زمان مطالعه باشد. از سازوکارهای احتمالی کاهش مقاومت به انسولین، می‌توان به فعال سازی AMPK، و افزایش فعالیت فسفو اینوزیتید-۳ کیناز و Akt/PKB اشاره کرد. پیام-رسان انسولین و فسفو اینوزیتید-۳ کیناز در عضلات اسکلتی افراد مقاوم به انسولین و بیماران دیابتی نوع دو کاهش می‌یابد در حالی که بهبود جذب گلوکز ناشی از انسولین کل بدن پس از انجام فعالیت ورزشی مربوط به افزایش سوبسترای گیرنده انسولین ۱ و ۲و فسفو اینوزیتید-۳ کیناز در عضله اسکلتی است. همچنین تنظیم افزایشی AMPK سازوکار دیگری است که فعالیت ورزشی به واسطه آن در بهبود مقاومت به انسولین در ارتباط است. فعالیت ورزشی از طریق AMPK، بیان ژن GLUT-4 و انتقال آن از سیتوپلاسم به سطح غشاء سلول را افزایش داده و با این فرایند ورود گلوکز به داخل سلول‌های عضلانی بهبود پیدا می‌کند (۱۹). در نهایت، تمرینات ورزشی با ایجاد تغییرات بیوشیمیایی ویژه‌ی خود در عضلات، افزایش تراکم مویرگی و افزایش‌های آنزیم‌های اکسیداتیو می‌توانند فرایند حمل و متابولیسم گلوکز را بهبود بخشیده و ظرفیت اتصال انسولین به گیرنده‌های سلول عضلانی را افزایش داده و در نتیجه نیاز به انسولین را کاهش دهد. علاوه بر این در پژوهش حاضر تمرینات مقاومتی انسولین خون رت‌های چاق دیابتی نوع دو را نیز افزایش معناداری داد. طبق شواهد موجود در مطالعه حاضر شاهد افزایش در انسولین سرم بوده‌ایم که احتمالا می‌تواند از تاثیرات شیوه این نوع تمرین باشد این یافته می‌تواند برخی یافته‌های گذشته که تمرینات مقاومتی حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد و منجر به کاهش قند خون می‌شود (۲۹) و بیش فواید تمرینات مقاومتی بر بهبود عملکرد انسولین است را توجیه نماید. برخی مطالعات به افزایش سطح انسولین خون در پاسخ به تمرین ورزشی اشاره نموده‌اند (۹) که به نظر می‌رسد در پاسخ به افزایش عملکرد سلول‌های بتا حاصل شده باشد. در مطاعه حاضر نیز برنامه ورزشی با افزایش سطح سرمی انسولین در رت‌های دیابتی شده نسبت به گروه کنترل منجر شد و همچنین در مطالعات آمده است که فعالیت ورزشی به کنترل گلایسمیک کمک می‌کند در این مطالعه نیز شاهد کاهش معنی‌دار گلوکز نسبت به گروه کنترل بوده‌ایم. در راستای نتایج پژوهش حاضر، محمدی و همکاران (۱۳۹٦) افزایش معنادار انسولین خون در رت‌های دیابتی شده با STZ در اثر ۱۲ هفته ت مرین مقاومتی گزارش کردند (۲۳). حسینی و همکاران (۱۳۹۸) نیز افزیش معنادار انسولین سرم در اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید در موش‌های نر دیابتی را گزارش کردند (١٤). اگرچه اندازه‌گیری بیان مولکول‌های چسبان در بطن چپ رت‌های دیابتی از نقاط قوت مطالعه حاضر است اما اندازه‌گیری این متغیرها به تنهایی بیانگر پاسخ عملکرد قلبی به تمرینات مقاومت نیست و شناخت مکانیسم-های عهده دار این شیوه تمرینی مستلزم اندازه گیری سایر مولفه های هورمونی و ژنتیکی نظیر AKT1، PI3K و دیگر مولفه‌های اثرگذار است و عدم اندازه-گیری این متغیرها از محدودیت‌های مطالعه حاضر است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد تمرین مقاومتی موجب الگوی کاهشی اما غیرمعنادار مولکول‌های چسبان و الگوی افزایشی اما غیر معنادار RAGE رت‌های چاق دیابتی نوع دو شد. با توجه به نتایج این پژوهش، هنوز نمی‌توان با قطعیت سمت و سوی اثر تمرین

مقاومتی بر مولکول‌های چسبان و RAGE را تعیین نمود. با این حال با افزایش وقوع اختلالات قلبی – عروقی در گروه‌های مختلف سنی، اجرای تمرین مقاومتی با کاهش عوامل خطرساز قلبی- عروقی ممکن است برای پیشگیری از بروز بیماری‌های قلبی مفید باشد. همچنین تمرین مقاومتی موجب کاهش معنادار سطوح گلوکز خون، شاخص مقاومت به انسولین و همچنین افزایش معنادار در انسولین سرم شد با توجه به اینکه بیماران مبتلا به دیابت نوع دو دارای نقص در ترشح انسولین و بالا بودن سطح گلوکز خون هستند انجام تمرینات مقاومتی توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر حاصل یافته‌های رساله دکتری، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب در سال ۱۳۹۹ می‌باشد. همچنین مولفان مراتب قدردانی خود را از اساتید گروه فیزیولوزی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب و پرسنل محترم آزمایشگاه ژنتیک انستیتو پاستور تهران که در این طرح ما را یاری فرمودند اعلام می‌دارند.

منابع

1. Abdul S., Shawk R., Baher H. 2014. Intercellular adhesion molecule-1, vascular adhesion molecule-1, interlukin1-β, and c - reactive protein levels in iraqi patientswith type 2 diabetes mellitus. *J Dental Med Sci*, 13(4):55-62.

2. Asad M., Sistani M., Barzegari A. 2019. The Effect of Eight Weeks of Continuous Endurance Training on ICAM-1 and VCAM-1 Expression in the Heart Tissue of Rats. Journal of Babol University of Medical Sciences, 21(1):230-6.

3. Banaeifar A., Ebrahimpour S., Tabatabaei H., Ebadi Ghahremani M. 2018. The Effect of Resistance Training on Muscle GLUT4Gene expression Blood glucose and Insulin Resistancein type 2Diabetic Rats. *Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 17(7):46-57.

4. Basta G., Lazzerini G., Massaro M., Simoncini T., Tanganelli P., Fu C. 2016. Advanced Glycation End Products Activate Endothelium Through Signal-Transduction Receptor RAGE, AMechanism for Amplification of Inflammatory Responses. *American Heart Association, Inc*, 11:816-22.

5. Bijeh N., Zabihi A., Jafari M. 2011. The acute effects of strength training on inflammatory markers predicting atherosclerosis: a study on inactive middle-aged men. *Tehran Univ Med J*, 69(3):204-209.

6. Bosanská L., Michalský D., Lacinová Z., Dostálová I., Bártlová M., Haluzíková D. 2010. The Influence of Obesity and Different Fat Depots on Adipose Tissue Gene Expression and Protein Levels of Cell Adhesion Molecules. *Physiol Res*, 59(1):79-88.

7. Burgomaster K.A., Howarth K.R., Phillips S.M., Rakobo wchuk M., Macdonald M.J., McGee S.L. 2008. Similar Metabolic Adaptations during Exercise after Low Volume Sprint Interval and Traditional Endurance Training in Humans. *J Physiol*, 586(1):151-160.

8. Choi K. M., Han K.A., Ahn HJ., Hwang S.Y., Hong H.C., Choi H.Y. 2012. Effects of exercise on sRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Clin Endo-crinol Metab*. 97(10):3751-8.

9. Colberg S., Sigal R., Fernhall B., Regensteiner J., Blissmer B., Rubin R. 2010. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 33:147-67.

10.Ding Y.H., Young C.N., Luan X., Li J., Rafols J.A., Clark J.C., 2005. Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemicf rats during reperfusion. *Acta Neuropathol (Berl)*, 109(3):237-46.

11.Eizadi M., Mirakhori Z., Farajtabar B.S. 2019. Effect of 8-Week Interval Training on Protein Tyrosine Phosphatase 1B Expression in Gastrocnemius Muscle and Insulin Resistance in Rats with Type 2 Diabetes. *Avicenna J Med Biochem*, 7(2): 51-56.

12.Farsi S., Azarbayjani M.A., Hosseini S.A., Pirei P. 2008. Response of Serum Levels of ICAM-1, VCAM- 1and CRP to Highand Moderate Endurance Trainings in Sprague Dawley MaleDiabetic Rats. *Armaghane-danesh*, 21(8):757-71.

13.Gu Q., Wang B., Zhang X.F., Ma Y.P., Liu J.D., Wang X.Z. 2014. Contribution of receptor for advanced glycation enproducts to vasculature-protecting effects of exercise training in aged rats. *Eur J Pharmacol*, 741(27):186-94.

14.Hosseini M., Bagheri Afsariehee M.R. 2016. The effect of high intensity interval training and Aloe Vera consumption on resistin and insulin resistance index in diabetic rat. *Feyz*, 22(4):370-8.

15.Hosseni Abrishami L., Hejazi SM., Rashid Lamir A., 2019. The Effect of Eight Weeks of Continuous and Intermittent Aerobic Exercise on Serum C-Reactive Protein and Adhesion Molecules in Men With Heart Failure. *Sabzevar University of Medical Sciences*, 26(4). [In persian].

16.Jamshidi K.Z., Ahmadizad S., Hedayati M., Rahmani H. 2014. Responses of visfatin and insulin resistance index to different resistance exercise protocols. *Iranian J Diabetes Metab*, 13:297-307.

17.Jasińska-Stroschein M. 2023. The current state of preclinical modeling of human diabetic cardiomyopathy using rodents. *Biomed Pharmacother*, 168:115843-115855.

18.Jia G., Hill MA., Sowers JR. 2018. Diabetic Cardiomyopathy:An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res*, 122(4):624-38.

19.Kadoglou NP., Fotiadis G., Kapelouzou A., Kostakis A., Liapis C.D. 2013. The differen-tial anti-inflammatory effects of exercise mo-dalities and their association with early carotid atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*, 30(2):41-50.

20.Kargarfard M., Lam E.T., Shariat A., Asle Mohammadi M., Afrasiabi S., Shaw I. 2016. Effects of endurance and high intensity training on ICAM-1 and VCAM1 levels and arterial pressure in obese and normal weight adolescents. *Physician Sports medicine*, 44(3):208-216.

21.Koh Y., Park J . 21018. Cell adhesion molecules and exercise. *J Inflamm Res*, 11:297–306.

22.Lorenzo O., Picatoste B., Egido J., Tunon J. 2011. Potential Role of Nuclear Factor κB inDiabetic Cardiomyopathy. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, 9(3):1-9.

23.Mohammadi R., Matin Homaee H., Aazarbayjani M.A., Baesi K. 2017. The Effect of 12-Week Resistance Training on Cardiac Hypertrophy, Glucose Level, Insulin, and Insulin Resistance Index in STZ-Induced Diabetic Rats. *Qom Univ Med Sci J*, 11(2):38-45.

24.Mohammadi R., Matin Homaee H., Azerbaijani M.A., Baesi K. 2016. Effect of 12 week resistance training on gene expressions rage, icam, vcam in the heart of diabetic rats with stz. *Iranian journal of diabetes and lipid disorders*, 16(1):1-8.

25.Nowotny K., Jung T., HOhn A., Weber D., Grune T., 2016. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*, 5(1):194-222.

26.Olson T.P., Denge l.D. 2007. Changes in inflammatory biomarkers following one-

33.Viguier C., Bullich S., Botella M., Fasseu L., Alfonso A., Rekik K. 2023. Impact of physical activity on brain oxidative metabolism and intrinsic capacities in young swiss mice fed a high fat diet. *Neuropharmacology*, 241:109730.

34.Wu H., Sheng Z.Q., Xie J., Li R., Chen L., Li G.N. 2116. Reduced HMGB 1-Mediated Pathway and Oxidative Stress in Resveratrol-Treated Diabetic Mice: A Possible Mechanism of Cardioprotection of Resveratrol in DiabetesMellitus. *Oxid Med Cell Longev*, 983680(10).

35.Yang S.J., Kim S., Hwang S.Y., Kim T.N., Choi H.Y., Yoo H.J. 2012. Association between sRAGE, esRAGE levels and vascular inflammation: analysis with 18F-fluor-odeoxyglucose positron emission tomography. A*therosclerosis*, 220(2):402-406.

36.Yazdanpazhooh S., Banaeifar A., Arshadi S., Eizadi M. 2019. The effect of resistance training on PPARy expression in subcutaneous fat tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ. *Razi J Med Sci*, 26(8):68-77.

37.Zebrack J.S. 2007. Role of Inflammation in Cardiovascular Disease: How to Use C-Reactive Protein in Clinical Practice. *Prog Cardiovasc Nurs*, 17(4):174-185.

38.Zhang F., Su X., Huang G., Xin X.F., Cao E.H., Shi Y. 2017. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Scientific Reports*, 7(1):1-13.

year of moderateresistance training in overweight women. *International Journal of Obesity*, 31:996–1003.

27.Pearson M.J., Mungovan SF., Smart N.A. 2018. Effect of Aerobic and Resistance Training on Inflammatory Markers in Heart Failure Patients: Systematic Review and Metaanalysis. *Heart Failure Reviews*, 23(2):209-23.

28.Ramezani N., Gaiini A., Choobineh S., Kordi M., Baesi K. 2017. The Effect of resistance training on serum levels of RBP-4 and insulin resistance index in type 2 diabetic male rats. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*, 9(2):147-157.

29.Riebe D., Franklin B., Thompson P., Garber C., Whitfield G., Magal M. 2015. Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. *Med Sci Sports Exerc*, 47:2473-2479.

30.Sharman M.J., Jefe V., 2004. Weight Loss Leads to Reductions in Inflammatory Biomarkers after aVery-Lowcarbohydrate Diet and A Low-Fat Diet in Overweight Men. *Clin Sci (Lond)*, 107(4):365-369.

31.Singh B., Arora S., Goswami B., Mallika V. 2009. Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. Diabetes & Metabolic Syndrome. *Clinical Research & Reviews*, 3(4):240-254.

32.Tinken T.M., Thijssen D.H.J., Hopkins N., 2009. Impact of Shear Rate Modulation on Vascular Function in Humans. *Hypertension*, 54:278-285.