مجله دیابت و متابولیسم ایران. مهر- آبان ۱۳۹۵؛ دوره ۱۶ (شماره ۱) ۸-۱

مقاله‌ی پژوهشی

تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن VCAM, ICAM, RAGE در قلب رت‌های دیابتی شده با STZ

رسول محمدی[۱]، حسن متین همائی[۱*]، محمد علی آذربایجانی[۱]، کاظم باعثی[۲]

چکیده

مقدمه: کاردیومیوپاتی از جمله عوارض ناشی از دیابت است. به‌نظر می‌رسد هایپرگلیسمی طولانی مدت موجب افزایش بیان ژن گیرنده RAGE و در نتیجه فعالیت آبشار سیگنالینگی مسیرهای پاتوژنز در قلب رت‌های دیابتی نوع دو می‌شود، بنابراین فعالیت‌های بدنی ممکن است بتواند از طریق اثرگذاری بر هایپرگلایسمی در کاهش کاردیومیوپاتی مؤثر باشد. لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن VCAM, ICAM, RAGE در قلب رت‌های دیابتی شده با STZ بود.

روش‌ها: ۱۶ سر رت نر نژاد ویستار با میانگین وزن۲۰ ± ۲۰۰ گرم به‌صورت تصادفی انتخاب و در دو گروه دیابتی مقاومتی (تعداد ۸)، دیابتی کنترل (تعداد ۸) تقسیم شدند. گروه تمرین مقاومتی، ۱۲ هفته تمرین مقاومتی را اجرا کردند و ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه‌ی تمرینی، رت‌ها بی‌هوش و قربانی شدند. سپس قلب آن‌ها خارج و با استفاده از روش Real time – PCR میزان بیان ژن VCAM, ICAM, RAGE طن چپ قلب اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد بیان ژن RAGE در بطن چپ قلب گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافت، بیان ژن VCAM، ICAM در گروه تمرین مقاومتی کمتر از گروه کنترل بود که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: با توجه به کاهش معنی‌دار در بیان ژن RAGE و الگوی کاهشی اما غیر معنی‌دار در ژن VCAM, ICAM در بطن چپ رت‌های دیابتی که تمرین مقاومتی نموده‌اند، به‌نظر می‌رسد تمرین مقاومتی در شرایط دیابت یک روش تأثیرگذار بر کاهش فعالیت آبشار سیگنالینگی مسیرهای پاتوژنز در قلب رت‌های دیابتی نوع دو می‌باشد.

واژگان کلیدی: تمرین مقاومتی، VCAM, ICAM, RAGE

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

۲- گروه ویروس شناسی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

***نشانی:** تهران، میدان صنعت، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن: ۰۹۳۶۴۰۰۴۹۲۹، نشانی پست الکترونیک: rasoul.mohammadi141@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۶/۱۰ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۵/۰۷/۲۰** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۷/۲۸**

مقدمه

قرار گرفتن طولانی مدت در شرایط هایپرگلایسمیا به‌عنوان یکی از عمده‌ترین عوامل بروز دیابت شناخته شده است. بیماری قلبی – عروقی علت اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو می‌باشد [۱]. کاردیومیوپاتی دیابتی نیز از جمله عوارض دیابت می‌باشد [۲، ۳]. به‌طوری که بیماران مبتلا به دیابت در معرض خطر فشار خون بالا، آتروژنز، بیماری عروق کرونری و انفارکتوس قلبی قرار می‌گیرند [۴]. از جمله عوامل ایجاد کننده‌ی این اختلالات می‌توان به تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (Advanced Glycation End Products) اشاره کرد [۵، ۶]. با افزایش قند خون، گلوکز به‌صورت غیر آنزیمی با گروه آمین در پروتئین‌ها واکنش داده و در نهایت ساختارهای پیچیده‌ای به‌نام محصول نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) به‌وجود می‌آیند [۷، ۸]. Hegab و همکاران (۲۰۱۲) نقش AGE را در بیماری‌های قلبی – عروقی بررسی و AGE را عاملی برای توسعه‌ی بیماری‌های قلبی عروقی عنوان کردند [۱]. AGEهایی که در گردش خون هستند با گیرنده خود در سطح سلول‌ها با نام گیرنده‌ی محصول نهایی گلیکاسیون پیشرفته (Receptor Advanced Glycation End Products) ارتباط برقرار کرده و سبب اختلال در ویژگی‌های ساختاری و عملکردی داخل و خارج سلولی می‌شوند [۹]. افزایش فعال‌سازی گیرنده RAGE به‌وسیله AGE موجب تنظیم مثبت فاکتور رونویسی NF-KB در ژن هدف می‌شود. فرآیندهای سلولی و مولکولی قلب به‌واسطه فاکتورهای رونویسی مانند فاکتور هسته‌ای کاپا B (Nuclear factor KB) کنترل می‌شود [۱۰]. فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-KB) به‌عنوان یک فاکتور رونویسی حساس به سیستم اکسید و احیاء درون سلولی نقش مهمی در تنظیم ژن‌های دخیل در پاسخ‌های سلولی از قبیل التهاب، ایمنی سلولی، رشد و مرگ سلولی دارد. در بسیاری از بیماری‌های قلبی افزایش فعالیت (NF-KB) مشاهده شد است. Lorenzo و همکاران (۲۰۱۱) نقش مهم (NF-KB) را در کاردیومیوپاتی دیابتی بررسی کردند و عنوان کردند فعال‌سازی (NF-KB) در نارسایی احتقانی قلب دخالت داشته و موجب فعال شدن مسیرهای سیگنالینگی پاتوژنز قلبی از قبیل: پروتئین کیناز C (PKC)، میتوژن فعال کننده پروتئین کیناز C (MAPK)، فسفوتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) و... می‌شود که با عوارض قلبی همراه است. مسیرهای پاتوژنز قلبی هر یک به‌طور جداگانه می‌توانند منجر به فعال شدن فاکتور NF-KB شوند که در نهایت با افزایش بیان ژن‌هایی از قبیل VCAM1، ICAM1، RAGE همراه است [۱۱]. Yu et al و همکاران (۲۰۱۳) نقش AGE و گیرنده‌ی RAGE را بر تنظیم مسیرهای پاتوژنز ERK, MAPK, PKC بررسی کرده و گزارش نمودند این گیرنده موجب فعال‌سازی مسیرهای آبشارهای سیگنالینگی پاتوژنز قلبی می‌شود [۱۲]. با توجه به اینکه مولکول (VCAM1، ICAM1) نوعی مولکول چسبان بین سلولی می‌باشند، در پیش‌بینی و پیشگویی بیماری‌های قلبی – عروقی از حساسیت و دقت بالایی برخوردار هستند [۱۵–۱۳]. شواهدی وجود دارد که فعالیت‌های بدنی منظم با سازوکارهای متفاوت موجب کاهش خطرات قلبی عروقی در وضعیت دیابت می‌شود. برای مثال Gu و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند ۱۲ هفته تمرین با شدت متوسط موجب سرکوب RAGE در آئورت رت‌های مسن شده و می‌تواند اثر محافظتی بر سیستم قلبی عروقی در سال‌مندی داشته باشد [۱۶]. از طرف دیگر Moamen kahka و همکاران (۲۰۱۵) تأثیر تمرینات بدنی منظم را بر میزان کاهش سرمی VCAM1، ICAM1 مؤثر دانست [۱۷]. از آن‌جا که یکی از حساس‌ترین نشانگرهای سلولی در زمینه‌ی شناسایی روند تشکیل پلاک آترواسکلورزی در دیواره‌ی آندوتلیال عروق، مولکول‌های چسبان سلولی و عروقی بوده [۱۸] و کاهش میزان بیان ژن‌های VCAM1، ICAM1، RAGE می‌تواند موجب کاهش فعالیت آبشار سیگنالینگی مسیرهای پاتوژنز در قلب رت‌های دیابتی شود، این سؤال مطرح می‌شود که انجام فعالیت‌های بدنی منظم به‌دلیل خاصیت ضد التهابی و کاهنده‌ی هایپرگلایسیمیا در شرایط دیابت القاء شده با STZ چه اثری بر نشانگران آسیب قلبی عروقی دارد. لذا این مطالعه با هدف تدوین اثر تمرین مقاومتی بر بیان ژن ICAM، RAGE، VCAM در قلب رت‌های دیابتی شده با STZ اجرا شد.

روش‌ها

برای انجام این تحقیق پس از کسب مجوز از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۶ سر رت نر نژاد ویستار (با میانگین وزن۲۰±۲۰۰ گرم) به‌طور تصادفی به دو گروه: دیابتی مقاومتی (۸ سر) و دیابتی کنترل (۸ سر) تقسیم شدند. جهت القای دیابت نوع دو از تزریق نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین (streptozetosin) استفاده گردید. به‌طوری که ابتدا محلول نیکوتین آمید با دوز ۱۱۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم وزن رت، به صورت صفاقی تزریق شد؛ پس از ۱۵ دقیقه، محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سیترات با PH=۴/۵ نیز به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق شد. رت‌هایی که قند خون آن‌ها بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم بردسی‌لیتر بود، به‌عنوان موش‌های دیابتی وارد مطالعه شدند [۱۹]. رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات، دانشکده‌ی تربیت بدنی دانشگاه تهران در اطاقی به ابعاد ۳ در ۴ متر در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۳±۲۲ سانتی‌گراد، و رطوبت حدود ۴۵٪) نگه‌داری شدند. تعداد ۲ یا ۳ عدد رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر به‌گونه‌ای نگه‌داری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. در طول دوره‌ی تحقیق، رت‌ها توسط یک نفر نیز جابجا و دستکاری می‌شدند. برنامه‌ی مربوط به تمرین مقاومتی در جدول ۱ آورده شده است.

استخراج بافت

تشریح رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه به‌واسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس قفسه‌ی سینه‌ی رت‌ها شکافته شده و تحت شرایط استریل قسمتی از بطن چپ (۲۰ میلی‌گرم) عضله‌ی قلب رت‌ها با استفاده از اسکالپر خرد و وارد میکروتیوپ شد و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شده و این نمونه تا زمان انجام آزمایش‌های مولکولی در فریزر ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد و در محلول نگه‌دارنده‌ی مولکول RNA (RNA LATER) نگه‌داری گردید.

جدول ۱- پروتکل تمرینی ۱۲ هفته‌ای مقاومتی

هفته	تعداد جلسات	دوره	تکرار	استراحت بین دوره‌ها (دقیقه)	استراحت بین تکرارها (ثانیه)	درصد وزنه به وزن بدن
اول	۵	۳	۶	۳	۴۵	۱۰
دوم و سوم	۵	۳	۶	۳	۴۵	۲۰
چهارم و پنجم	۵	۳	۶	۳	۴۵	۴۰
ششم و هفتم	۵	۳	۶	۳	۴۵	۶۰
هشتم و نهم	۵	۳	۶	۳	۴۵	۸۰
دهم و دوازدهم	۵	۳	۶	۳	۴۵	۱۰۰

استخراج بافت

تشریح رت‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه به‌واسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۰ درصد و با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس قفسه‌ی سینه‌ی رت‌ها شکافته شده و تحت شرایط استریل قسمتی از بطن چپ (۲۰ میلی‌گرم) عضله قلب رت‌ها با استفاده از اسکالپر خرد و وارد

میکروتیوپ شد و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شده و این نمونه تا زمان انجام آزمایش‌های مولکولی در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد و در محلول نگه‌دارنده‌ی مولکول RNA (RNA LATER) نگه‌داری گردید.

استخراج RNA

از قطعات بافت‌های نگه‌داری شده در RNA LATER به مقدار ۳۵-۳۰ میلی‌گرم برداشت نموده و قبل از شروع فرآیند استخراج و تخلیص RNA بافت، محلول RNA Later از آن پاک می‌شود. براساس میزان نمونه‌ی برداشت شده مقدار ۸۰۰-۶۰۰ µl از محلول RLT (محلول حاوی بافر لیز کننده و بتا- مرکاپتواتانول) بر روی نمونه اضافه شده و به قدری پیپت می‌شود تا کاملاً بافت لیز شده و هموژن شده، سپس میکروتیوب‌های حاوی بافت لیز شده در 14000rpm و به‌مدت ۳ دقیقه سانتریفیوژ می‌گردد. مایع رویی با دقت جدا شده و به میکروتیوب دیگری منتقل می‌شود. در این مرحله میزان رسوب بسیار اندک است، به‌طوریکه احتمال دارد حتی با چشم نیز دیده نشود. سپس به مقدار مساوی با حجم محلول به آن اتانول ۷۰ درصد اضافه می‌شود. میزان ۷۰۰ µl از محلول بر روی ستون‌های استخراج برده و در 10000rpm و به‌مدت ۱۵S سانتریفیوژ می‌گردد. مایع زیرین ستون خارج شده و باقیمانده‌ی محلول بر روی ستون انتقال و دوباره در 10000rpm و به‌مدت ۱۵S سانتریفیوژ می‌گردد. میزان ۷۰۰ µl از محلول RW1 (محلول شستشو) به ستون‌ها اضافه شده و در 10000rpm و به‌مدت ۱۵S سانتریفیوژ و دوباره مایع خارج شده از ستون تخلیه می‌گردد. میزان ۵۰۰ µl از محلول RPE (محلول حاوی اتانول ۹۰ درصد) بر روی ستون ریخته شده و در 10000rpm و به‌مدت ۱۵S سانتریفیوژ می‌گردد و مایع خارج شده از ستون تخلیه می‌گردد. از محلول RPE بار دیگر و به‌میزان ۵۰۰ µl بر روی ستون ریخته شده و در 10000rpm و به‌مدت ۲ دقیقه سانتریفیوژ می‌گردد و مایع خارج شده از ستون تخلیه می‌گردد. به‌منظور اطمینان از پاکسازی کامل ستون‌های تخلیص میکروتیوب‌های زیرین ستون تعویض شده و به‌مدت ۱ دقیقه و با بیشترین دور دستگاه سانتریفیوژ می‌گردد. ستون‌های استخراج بر روی میکروتیوب‌های ۱/۵ قرار گرفته و میزان ۴۲ µl از RNase-free water بر روی ستون ریخته شده و بعد از ۲-۱ دقیقه ستون‌ها به‌مدت ۱ دقیقه و در 10000rpm سانتریفیوژ می‌گردد. ستون‌ها از میکروتیوب‌ها جدا شده و اوت می‌شوند و RNA های تخلیص شده به منظور نگه‌داری بهتر الیکوت می‌گردند و به دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد منتقل می‌گردند.

Real time – PCR

انجام تست Real-time PCR بر روی RNAهای بافت‌های جانوری با استفاده از کیت one step SYBR prime script RT-PCR kit (محصول شرکت Takara) و دستگاه Real-time PCR، Corbet (شرکت Rotor gene) انجام شد. مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ میلی‌لیتر تهیه شد. همچنین یک کنترل داخلی برای هر نمونه بر روی ژن خانگی polymerase در نظر گرفته شد. طراحی پرایمرها براساس توالی نوکلوتیدی ژن‌های RAGE، VCAM و ICAM در بانک ژنی NBCI با کمک نرم‌افزار Oligo7 طراحی گردید و توسط شرکت ماکروژن سنتز شد. پس از پایان سنتز دستگاه، نمودارهای به‌دست آمده مورد آنالیز قرار گرفته و با استفاده از آنالیز ΔΔCT (آنالیزی که براساس اختلاف CT بین گروه‌های مداخله می‌باشد) تغییرات بیان ژن‌ها محاسبه شد.

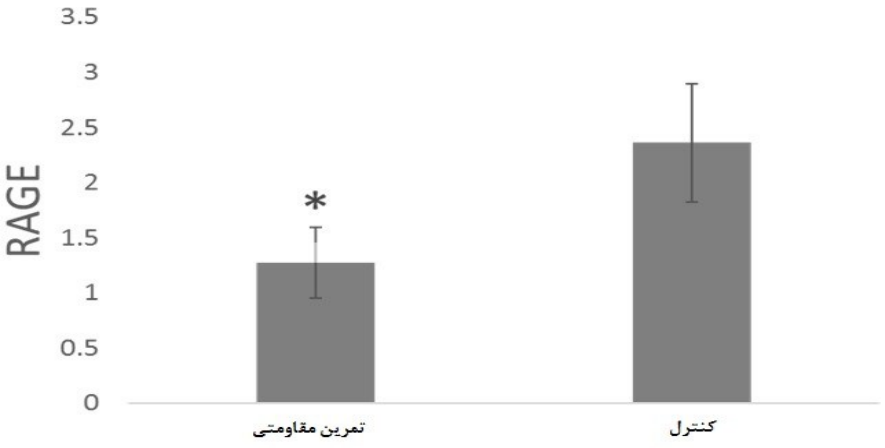
جدول ۲- توالی پرایمرهای مورد استفاده جهت سنجش بیان ژن‌های RAGE، ICAM، VCAM

ژن	توالی پرایمر	بانک ژن
RAGE	F RAGE: 5- AAA GCC CTC CTG TCA ACA TC -3 R RAGE: 5- GTT GTC GTT TTC GCC ACA GT – 3	NBCI
VCAM	F VCAM: 5- ATG TGC TGC TGT TGG CTG TG -3 R VCAM: 5- CAG GGC TCA GCG TCA GTG TG -3	
ICAM	F ICAM: 5- TGG GCA AGA ACC TCA TCC TG- 3 R ICAM: 5- GCG GCT CAG TGT CTC ATT CC – 3	

برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون t برای گروه‌های مستقل در سطح معنی‌داری (P≤۰/۰۵) استفاده شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره ۲ گزارش شده است.

یافته‌ها

۱۲ هفته تمرین مقاومتی در رت‌های دیابتی شده با STZ موجب کاهش معنی‌دار در بیان ژن RAGE در مقایسه با گروه کنترل شد (P=۰/۰۰۱) (شکل۱).



* نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل.

شکل۱- میزان بیان ژن .RAGE اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد ارائه شده است.

با وجود کاهش در میزان بیان ژن ICAM ۱/۰۲ در مقابل ۱/۲۱ (P=۰/۴۱۳) و VCAM ۱/۰۶ در مقابل ۱/۳۰ (P=۰/۲۲۸)، اما کاهش مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۳).

جدول۳- میانگین و انحراف استاندارد بیان ژن VCAM، ICAM، RAGE مربوط به بطن چپ

گروه / ژن	دیابتی کنترل (تعداد= ۸)	دیابتی مقاومتی (تعداد= ۸)	p-value
ICAM	۱/۲۱ ± ۰/۲۶	۱/۰۲ ± ۰/۵۶	۰/۴۱۳
VCAM	۱/۳۰ ± ۰/۳۵	۱/۰۶ ± ۰/۳۹	۰/۲۲۸

بحث

در بیماران مبتلا به دیابت، عوارض قلبی- عروقی علت اصلی بیماری و مرگ و میر بوده و بیش از ۶۵٪ مرگ و میرهای افراد دیابتی را توجیه می‌کند. گزارش شده است که ۳۳٪ بیماران دیابتی وابسته به انسولین تا سن ۵۰ سالگی به‌دلیل بیماری قلبی- عروقی از بین می‌روند [۲۰]. تصور می‌شود که AGEs نقشی اساسی در فرایندهای پاتوفیزیولوژی دارد که منجر به پیشرفت و ایجاد عوارض قلبی- عروقی در دیابتی‌ها می‌شود [۲۳-۲۱]. این تحقیق به‌نحوی به تأثیرگذاری گیرنده RAGE بر فعال‌سازی مسیرهای پاتوژنز سلولی می‌پردازد و شواهدی را برای نقش AGEs در پیشرفت عوارض قلبی- عروقی در بیماران دیابتی و همچنین سازوکارهای اصلی عملکرد آن‌ها را

به‌طور خلاصه بیان می‌کند. از آن‌جا که دیابت نوع دو از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی قرن حاضر می‌باشد علاوه بر افزایش میزان بیان ژن RAGE بر بیان ژن VCAM، ICAM نیز تأثیرگذار است و دارای نقش کلیدی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی و عروقی می‌باشد. براساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، میزان بیان ژن RAGE بطن چپ قلب رت‌هایی که تمرین مقاومتی نمودند تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. در میزان بیان ژن‌های VCAM و ICAM در قلب رت‌ها علی‌رغم کاهش در گروه دیابتی مقاومتی نسبت به گروه دیابتی کنترل تفاوت معناداری مشاهده نشد. از این رو به‌نظر می‌رسد انجام تمرین مقاومتی به‌عنوان یک راهبرد مهم جهت بهبود مسیرهای پاتوژنز قلبی در بیماران دیابتی عنوان شود و می‌تواند به‌عنوان یک روش مداخله‌ای تاثیرگذار مورد توجه قرار گیرد. با مروری بر تحقیقات انجام گرفته مشاهده شد که اکثر تحقیقات بر تأثیر مثبت فعالیت‌های ورزشی بر بهبود بیان ژنی قلب رت‌های دیابتی مورد تاکید قرار داده‌اند. در تحقیقی Moamen kah kha و همکاران در سال ۲۰۱۵ تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی را بر میزان غلظت سرمی ICAM، CRP، TNFa و VCAM در زنان میانسال دیابتی نوع دو را بررسی کردند و نتایج این تحقیق، تفاوت معناداری در شاخص‌های اندازه‌گیری شده را نشان داد [۱۷]. اگرچه نوع تمرین با پژوهش حاضر متفاوت می‌باشد، اما با توجه به نتایج به‌دست آمده، به‌نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی نیز تأثیر مثبتی بر پیش‌گیری از فاکتورهای خطرزای قلبی عروقی و فعالیت آبشار سیگنالینگی مسیرهای پاتوژنز در افراد دیابتی داشته باشد. همچنین Tsueng He و همکاران در سال ۲۰۱۴ میزان ارتباط گیرنده RAGE با چاقی و سندرم متابولیکی در نوجوانان را بررسی کردند. نتایج گزارش شده نشان داد بین میزان گیرنده‌ی RAGE پلاسما با چاقی و متابولیک نوجوانان ارتباط معکوسی وجود دارد و نمایه‌ی توده بدنی نیز یکی از مهم‌ترین عوامل تعیین کننده سطح RAGE در نوجوانان می‌باشد [۲۴]. با توجه به نتایج این تحقیق می‌توان گفت که چاقی و کاهش متابولیک بدن با افزایش میزان گیرنده RAGE همراه است. در تحقیقی دیگر، Zhao و همکاران در سال ۲۰۱۴ سازوکارهای مولکولی AGE/RAGE در فیبروز قلب دیابتی را بررسی و عنوان کردند که AGE/RAGE منجر به فعال‌سازی مسیرهای پاتوژنز از قبیل RAP1a و PKC شده که در نهایت منجر به فیبروز قلبی می‌شود [۵]. همچنین Nowotny و همکاران در سال ۲۰۱۶ تأثیر AGE را بر فعال‌سازی آندوتلیال از طریق گیرنده‌ی RAGE سطح سلولی را بررسی کردند و نتایج این تحقیق نشان داد، AGE/RAGE یک سازوکار التهابی اولیه در آندوتلیال سلولی است که عامل افزایش دهنده‌ی آتروژنز و اختلالات التهابی مزمن می‌باشد [۲۵]. Hejazi و همکاران در سال ۲۰۱۳ تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی را بر میزان سطح سرم ICAM زنان میان‌سال پرداختند و گزارش کردند، تمرینات ورزشی موجب کاهش بیومارکرهای التهابی از قبیل (ICAM) می‌شود [۲۶]. با توجه به اینکه فعالیت‌های ورزشی از قبیل تمرینات مقاومتی بر کاهش میزان گیرنده‌ی RAGE را مؤثر باشد، می‌تواند به‌عنوان شیوه مناسبی جهت پیشگیری و درمانی مورد توجه قرار گیرد. با توجه به نتایج تحقیق حاضر می‌توان انجام تمرین مقاومتی را بر بهبود کاردیومیوپاتی افراد دیابتی نوع دو توصیه کرد. در مجموع این طور می‌توان عنوان کرد که تمرین مقاومتی تأثیر مثبتی بر جلوگیری از فعالیت آبشار سیگنالینگی مسیرهای پاتوژنز در قلب رت‌های دیابتی نوع دو داشته باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج تحقیق حاضر، به‌نظر می‌رسد تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن VCAM، ICAM، RAGE به‌ویژه RAGE در قلب رت‌های دیابتی شده با STZ مؤثر است و می‌تواند به‌عنوان یک روش مداخله‌ای تأثیرگذار مورد توجه قرار گیرد. از محدودیت‌های پژوهش حاضر، می‌توان به عدم کنترل دقیق میزان تغذیه و خواب رت‌های دیابتی شده با STZ اشاره کرد. و پیشنهاد می‌گردد انجام مطالعات مشابه‌ای با نوع تمرینات استقامتی و تناوبی با شدت‌های متفاوت نیز بر بیان ژن VCAM، ICAM، RAGE در قلب رت‌های دیابتی نوع دو بررسی شود.

سپاسگزاری

این پژوهش برگرفته از رساله‌ی دکتری رسول محمدی گروه فیزیولوژی ورزشی، گرایش قلب و عروق و تنفس می‌باشد. بدین وسیله از کلیه‌ی همکارانی که ما را در این پژوهش یاری نمودند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

مآخذ

1. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas MA. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol* 2012; 4(4):90-102.
2. Antras JF, Picatoste B, Gomez-Hernandez A, Egido J, Tunon J, Lorenzo O. Updating Experimental Models of Diabetic Cardiomyopathy. *Hindawi Publishing Corporation* 2015; 10: 1- 15.
3. Battiprolu PK, Gillette TG, Wang ZV, Lavandero S, A Hill J. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic targets. Charles Lowenstein – Rochester University, USA day: *Disease Mechanisms* 2010; 2(7):135- 145.
4. Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and receptor for AGEs (RAGE) in vascular damage in diabetes. *Exp Gerontol* 2015;46(4):217–24.
5. Zhao J, Randive R, Stewart JA. Molecular mechanisms of AGE/RAGE-mediated fibrosis in the diabetic heart. *World Journal of Diabetes* 2014; 5(6):860- 867.
6. Koyama H, Tanaka S, Monden M, Shoji T, Morioka T, Fukumoto S, et al. Comparison of effects of pioglitazone and glimepiride on plasma soluble RAGE and RAGE expression in peripheral mono¬nuclear cells in type 2 diabetes: randomized controlled trial (Pi oRAGE). *Atherosclerosis* 2014;234(2):329-34.
7. Nenna A, Nappi F, Avtaar Singh SS, Sutherland FW, Domenico FD, Chello M, Spadaccio C. Pharmacologic Approaches Against Advanced Glycation End Products (AGEs) in Diabetic Cardiovascular Disease. *Res Cardiovasc Med* 2015; 4(2):1-7.
8. Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Implications for the Pathophysiology of Heart Failure, Curr Heart Fail Rep. 2012; 9(2):107–116.
9. Basta G, Lazzerini G, Massaro M, Simoncini T, Tanganelli P, Fu C, Kislinger T, Stern DM, Schmidt AM, Caterina RD. Advanced Glycation End Products Activate Endothelium Through Signal-Transduction Receptor RAGE, A Mechanism for Amplification of Inflammatory Responses. *American Heart Association, Inc* 2016; 11:816- 822.
10. Patel S, Santani D. Role of NF-_B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications. *Pharmacological Reports* 2009; 61:595- 6030.
11. Lorenzo O, Picatoste B, Ares-Carrasco S, Ram ırez E, Egido J, Tunon J. Potential Role of Nuclear Factor κB inDiabetic Cardiomyopathy. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* 2011; 9:1-9.
12. Yu L, Zhao Y, Xu S, Ding F, Jin C, Fu G, Weng S. Advanced Glycation End Product (AGE)-AGE Receptor (RAGE) System Upregulated Connexin43 Expression in Rat Cardiomyocytesvia PKC and Erk MAPK Pathways. *Int J Mol Sci* 2013; 14:2242-2257.
13. Abednatanzi H, Choopani Z. The Effect of Six Weeks of High Intensity Interval Training (HIIT) on Plasmatic Levels of Cellular Adhesion Molecules (ICAM-1) and Lipid Profile in Young Overweight Women. International Research *Journal of Applied and Basic Sciences* 2014, 8(11):2082-2088.
14. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced Glycation End Products Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Journal of The American heart Association* 2006; 8:597- 605.
15. Saidi H, Vakilian M, Noori GH, Ghafouri HB, Abazarian N. Alterations in Circulating Adhesion Molecules in Acute Myocardial Infarction before and after Thrombolysis with Streptokinase. *J Cardiovasc Thorac Res* 2013; 5(4):139-141.
16. Gu Q, Wang B, Zhang XF, Ma YP, Liu JD, Wang XZ. Contribution of receptor for advanced glycation end products to vasculature-protecting effects of exercise training in aged rats. *Eur J Pharmacol* 2014; 741:186-94.
17. Moamen kahkha H, Nasrabadi R, Nuraeinjar M. Effect of Twelve Weeks aerobic training on selected molecules 1TNF-A, CRP, ICAM-1, VCAM-1 type 2 diabetes in middle- aged woman. *Journal of scientific Research and Development* 2015; 2(1):154- 157.
18. Riahi S, Mohammadi MT, Sobhani V. Role of oxygen and nitrogen free radicals in diabetes-induced atherosclerosis, and effects of exercise on it. *Physiology and Pharmacology* 2014; 18(1):1-15.
19. Parkash Singh V, Bali A, Singh N, Singh Jaggi A. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; 18:1－14.
20. Wang V, Wisloff U, Kemi OJ. Animal Models in the Study of Exercise-Induced Cardiac Hypertrophy. *Physiol Res* 2010; 2(59):633-644.
21. Hashim Z, Zarina S. Advanced glycation end products in diabetic and non-diabetic human subjects suffering from cataract. *Age (Dordr)* 2011; 33:377-384.
22. Naka Y, Bucciarelli LG, Wendt T, Lee LK, Rong LL, Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. RAGE axis: Animal models and novel insights into the vascular complications of diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1342-1349.
23. Choi EY, Kwon HM, Ahn CW, Lee GT, Joung B, Hong BK, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associ¬ated with in-stent restenosis in diabetic patients. *Yonsei Med J* 2005; 46(1):78-85.
24. Tsueng He C, Hsing Lee C, Hsun Hsieh C, Ching Hsiao F, Kuo P, Feng Chu N, Jen Hung Y.

Soluble Form of Receptor for Advanced Glycation End Products Is Associated with Obesity and Metabolic Syndrome in Adolescents *International Journal of Endocrinology* 2014; 1-7.

25. Nowotny K, Jung T, HOhn A, Weber D, Grune T. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules* 2015; 5:194-222.
26. Hejazi SM, Hosseini Abrishami L, Mohammad Khani J, Boghrabadi V. The Effects of 8-Week Aerobic Exercises on Serum Levels of Cell Adhesion Molecules among Middle-Aged Women. *Advanced Studies in Biology* 2013: 5(6):279 - 289.

EFFECT OF 12 WEEK RESISTANCE TRAINING ON GENE EXPRESSIONS RAGE, ICAM, VCAM IN THE HEART OF DIABETIC RATS WITH STZ

Rasoul Mohammadi[1], Hasan Matin Homaee*[1], Mohammad Ali Azerbaiyani[1], Kazem Baesi[2]

1. *Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran*
2. *Department of Virology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran*

ABSTRACT

Background: Cardiomyopathy is a side effect caused by diabetes. Prolonged hyperglycemia gives rise to an increase in the expression of the receiver gene RAGE subsequently triggering pathogenesis cardiac signaling pathways in the heart of rats with type II diabetes. The present paper aims to examine how a 12 week Resistance training on gene expressions RAGE, ICAM, VCAM in the heart of diabetic rats with STZ.
Methods: 16 male Wistar rats with weight mean ranging from 200 ± 20 g were randomly assigned to two groups of Resistance diabetes (n = 8) and control diabetes (n = 8) and were kept under lab circumstances. A 12 week Resistance training was administered with the experimental group and 48 hours after the end of the last training session the rats were made unconscious and examined. Their hearts were, afterwards, cut out and the extent of gene expressions RAGE, ICAM, VCAM in the left ventricular heart was measured using Real time-PCR method.
Results: The results indicated there was a significant difference between left ventricular heart of the Resistance diabetes and that of control diabetes in terms of gene expression RAGE, yet no significant difference was detected between the two groups in terms of gene expressions ICAM, VCAM.
Conclusion: According to the results, in seems that Resistance trainings effectively reduce gene expressions RAGE and reduction pattern but non-significant in the Gene ICAM, VCAM in left ventricular heart of diabetic rats and therefore can be considered an effective way in reducing pathogenesis cardiac signaling pathways in the heart of rats with type II diabetes.

Keywords: Resistance training, RAGE, ICAM, VCAM.

* Physical Education and Sports Science Faculty, Tehran Central Branch of Islamic Azad University, Iran Zamin Ave., Sana't Square, Gharb Town, Tehran, Iran. Tel: +989364004929, Email: Rasoul.mohammadi141@gmail.com