

تأثیر تمرین هوازی شدید بر بیان ژن ICAM-1, VCAM-1, RAGE در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع دو

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۶/۰۸ - تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۹/۰۱

چکیده

مقدمه: بیان مولکول‌های چسبان در بافت قلب، به عنوان شاخص مهم برآورد خطر گرفتگی عروق کرونر به شمار می‌رود. از آن جا که فعالیت ورزشی در کاهش علائم بیماری‌های قلبی موثر است، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین هوازی شدید بر بیان ژن ICAM-1, VCAM-1, RAGE در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع دو بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۱۴ سر موش صحرایی دیابتی شده نژاد ویستار (میانگین وزن 220 ± 20 گرم) با رژیم غذایی پرکالری دیابتی به طور تصادفی به دو گروه (کنترل و تمرین هوازی شدید) تقسیم شدند. پروتکل تمرینی به مدت ۶ هفته به تعداد ۵ جلسه در هفته در قالب دویدن روی تردمیل با تکرارهای ۳۰ ثانیه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای بین هر تکرار بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی خون گیری انجام شد. نتایج با استفاده از آزمون T مستقل بررسی شد.

نتایج: نشان داد تمرین هوازی شدید بر بیان ژن ICAM-1 و VCAM-1 تأثیر معناداری دارد ($p=0/001$). با این حال بر بیان ژن RAGE تأثیر معناداری نداشت ($p=0/34$).

نتیجه گیری: با توجه به کاهش معنادار در بیان ژن ICAM-1 و VCAM-1 در بافت قلب رت‌های دیابتی نوع دو در اثر تمرین هوازی شدید، به نظر می‌رسد تمرین هوازی در شرایط دیابت یک روش تأثیر گذار بر کاهش فعالیت آبشار سیگنالینگ مسیره‌های پاتوژنز در قلب رت‌های دیابتی نوع دو می‌باشد.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی شدید، بیان ژن RAGE، بیان ژن ICAM-1، بیان ژن VCAM-1، دیابت نوع دو

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

محمد رضا باقری افسریه‌ای^۱

دکتر عبدالعلی بنائی فر^{۲*}

دکتر سجاد ارشدی^۳

دکتر شهرام سهیلی^۴

^۱ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد

اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران

^۲ دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد

اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران

^۳ استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد

اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران

^۴ استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد

اسلامی واحد شهر قدس، تهران، ایران

Email: Mohamadrezabagheri5@gmail.com

مقدمه

دیابت نوع ۲ اختلال متابولیکی مزمن است که با افزایش گلوکز خون و مقاومت به انسولین همراه است (۱). بیماری دیابت می‌تواند در نتیجه ی بروز اختلال ژنتیکی در پروتئین‌های گیرنده انسولینی، لیپوتوکسیسیتی، التهاب، هایپرگلیسمی، اختلال میتوکندریایی، افزایش رادیکال‌های آزاد، استرس شبکه سارکوپلاسمیک و یا چاقی به وجود می‌آید (۲). اینکه در میان عوامل موثر در بروز دیابت نوع دو، چاقی از بیشترین اهمیت برخوردار است اخیراً یا توسط بسیاری از مطالعات پیشین حمایت شده است (۳). یکی از عوارض بیماری دیابت، کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM) است که از جمله دلایل اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت محسوب می‌شود (۴). DCM باعث ایجاد تغییرات غیر طبیعی 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 (۵). با توجه به تحقیقات انجام شده مشخص شد که گسترش بیماری‌های قلبی - عروقی از جمله آترواسکلروز، زمینه التهابی دارد (۶). شواهدی زیادی نشان داده است که مولکول‌های چسبان سلولی نقش مهمی در پاتوژنز قلبی - عروقی ایفا نموده و شاخص‌های جدید از جمله ژن‌های ICAM-1 و VCAM-1 در پیش‌گویی و شناسایی خطر حوادث قلبی - عروقی از حساسیت و دقت بیشتری برخوردار است و نقش مهمی در فرایند آترواسکلروز دارند (۶).

مولکول‌های چسبان سلولی (CAMs) پروتئین‌هایی هستند که در سطح سلول قرار گرفته‌اند و در اتصال سلول با دیگر سلول‌ها یا با ماتریکس خارج سلولی نقش دارند، فرایندی که چسبندگی سلول خوانده می‌شود (۷). این مولکول‌ها نقش انکار ناپذیری در پاسخ‌های ایمنی دارند. افزایش مقادیر آن‌ها در گردش خون نشانه افزایش پاسخ‌های التهابی است (۷). ICAM-1 به عنوان عضو اصلی از خانواده بزرگ ایمونوگلوبین‌های موجود در سطح اندوتلیال می‌تواند نشانه ایجاد توسعه تصلب شرایین و یا حتی مشکلات بعدی در ابتلا به بیماری‌های قلبی در نظر گرفته شود. ژن VCAM دارای ۶ یا ۷ انتهای ایمونوگلوبولین است، پس از

تحریک سلول‌های اندوتلیال توسط سایتوکین‌ها، بر روی عروق کوچک و بزرگ ظاهر می‌گردد و موجب چسبیدن لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها در اندوتلیوم عروق خونی می‌گردد (۸). اتصال مونوسیت‌ها به اندوتلیوم از طریق مولکول‌های چسبان عروقی و مولکول‌های چسبان سلولی و حرکت آن به عمق اندوتلیال و تسریع روند تشکیل سلول‌های کفی شکل، اولین نشانگرها در آتروژنز بوده و به همین علت مورد توجه خاص قرار گرفته‌اند و بسیاری از پژوهشگران افزایش سطح فرم‌های محلول مولکول‌های اتصال را با افزایش خطر انفارکتوس هم در افراد سالم و هم در بیماران قلبی مرتبط می‌دانند (۹).

با افزایش قند خون، گلوکز به صورت غیر آنزیمی با گروه آمین در پروتئین‌ها واکنش نشان داده و در نهایت ساختار پیچیده‌ای به نام محصول نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) به وجود می‌آید (۱۰). AGE‌ها با نام گیرنده‌ی محصول نهایی گلیکاسیون 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 (۱۱). افزایش فعال سازی گیرنده RAGE به وسیله AGE موجب تنظیم مثبت فاکتور رونویسی NF-KB در ژن هدف می‌شود. فرایند سلولی و مولکولی قلب به واسطه فاکتورهای رونویسی مانند فاکتور هسته‌ای کاپا B کنترل می‌شود (۱۲). در بسیاری از بیماری‌های قلبی افزایش فعالیت (NF-KB) مشاهده شده است. مسیرهای پاتوژنز قلبی هر یک به طور جداگانه می‌توانند منجر به فعال شدن NF-KB شوند که در نهایت با افزایش بیان ژن‌هایی از قبیل VCAM، ICAM، RAGE همراه است (۱۳). ژن RAGE عضوی از خانواده ایمونوگلوبین‌ها و از گیرنده‌های سطح سلول است. این ژن با نام (RAGE: Receptor for Advanced Glycation End Products) نیز شناخته می‌شود. ژن RAGE بر روی کروموزم ۳p۲۱.۳ قرار گرفته و جزئی از کمپلکس سازگاری بافتی اصلی کلاس III (MHCI) است (۱۴). RAGE در تنظیم چندین فرایند سلولی مانند آپوپتوزیس، التهاب، تکثیر سلولی و اتوفازی که دارای اهمیت زیادی می‌باشند، نقش دارد (۱۵).

دیابتی نوع دو تاثیر معناداری ندارد (۲۲). بزرگری و همکاران (۱۳۹۹) نیز به این نتیجه رسیدند که یک جلسه فعالیت تناوبی شامل ۳۰ دقیقه راه رفتن یا دویدن با شدت متغیر بین ۵۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه موجب افزایش معنادار VCAM-1 و کاهش معنادار ICAM-1 در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر قلب شد (۲۳)

از آن جا که یکی از حساس ترین نشانگرهای سلولی در زمینه شناسایی روند تشکیل پلاک آترواسکلروزی در دیواره ی آندوتلیال عروق، مولکولهای چسبان سلولی و عروقی بوده و کاهش میزان بیان ژنهای ICAM-1, VCAM-1, RAGE می تواند موجب کاهش فعالیت آبخار سیگنالینگ مسیره های پاتوژن در قلب رت های دیابتی شود، این سوال مطرح می شود که انجام فعالیت های بدنی منظم به دلیل خاصیت ضد التهابی و کاهنده ی هایپرگلاسیمی در شرایط دیابت القا شده با STZ چه اثری بر نشانگران آسیب قلبی عروقی دارد.

با توجه به نتایج ضد و نقیض پژوهش هایی که در دهه اخیر درباره پاسخ های قلبی - عروقی جدید به تمرینات ورزشی به دست آمده و نیز به دلیل محدودیت های موجود در برخی از مطالعات، باید به دنبال تعیین فعالیت ورزشی هوازی منظم با شدت مناسب و مدت مشخص بین افراد جامعه برای ارائه الگوی مناسب جهت بهبود و حفظ سلامت در افراد باشیم. با در نظر گرفتن کم تحرکی به دنبال ابتلا به بیماری های قلبی و نیز میزان شیوع بالای این بیماری ها در کشور، پژوهشگران مطالعه حاضر با عنایت به نتایج مثبت اجرای فعالیت ورزشی هوازی در کاهش عوارض در بیماران قلبی - عروقی و با نگاهی پیشگیرانه نسبت به سبک زندگی فعال بر آن شدند تا تاثیر تمرین هوازی شدید بر بیان ژن ICAM-1, VCAM-1, RAGE در بافت قلب رت های چاق دیابتی نوع دو را بررسی نماید.

روش کار

این مطالعه تجربی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب روی ۱۴ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار ده هفته ای با میانگین وزنی 20 ± 220 گرم که از موسسه انستیتو رازی خریداری گردید، انجام شد. موش ها پس از دو هفته آشنایی با محیط و پروتکل

فعالیت های بدنی و ورزشی تاثیر قابل ملاحظه ای بر تجدید ساختار قلب و برنامه ژنی آن دارند. در سال های اخیر، جنبه های مختلف پاسخ بدن به ورزش در سطح ژن مورد توجه بسیاری از محققان بوده است (۱۶). مطالعه و بررسی این فاکتورها و تغییرات آنها در پاسخ به تمرینات ورزشی در پیشگیری یا درمان بیماری های قلبی و عروقی، عامل بالقوه ای برای دست یابی به دست آوردهای جدید در این زمینه است. درباره اثر تمرینات ورزشی بر شاخص های التهابی خطر بیماری قلبی - عروقی و عامل فعالیت و چسبندگی آندوتلیال عروقی پژوهش های بسیاری تاثیر فعالیت های ورزشی را بر این شاخص ها در افراد و گونه های مختلف بررسی کرده اند. بیشتر نتایج حاکی از آن است که پس از تمرین هوازی منظم، پاسخ های التهابی (در نتیجه کاهش شاخص های پیشگویی کننده بیماری های قلبی - عروقی) مهار می شوند (۱۷). بررسی آثار فعالیت های ورزشی در پژوهش های مختلف عدم اتخاذ نتیجه ای کلی و بارز را موجب می شود. اسد و همکاران (۱۳۹۸) در پژوهشی گزارش کردند هشت هفته تمرین تناوبی شدید موجب کاهش معنادار ژن ICAM-1 و افزایش معنادار ژن VCAM-1 در بافت قلب موش های صحرائی نر نژاد ویستار شد (۱۶). محمدی و همکاران (۱۳۹۵) گزارش کردند ۱۲ هفته تمرین مقاومتی موجب کاهش معنی دار بیان ژن RAGE و عدم تاثیر معنی دار بر ژن VCAM-1, ICAM-1 در قلب رت های دیابتی شده با STZ شد (۱۸). تقی بیگی حسین آبادی و همکاران (۱۳۹۸) در پژوهشی گزارش کردند هشت هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی دار ژن RAGE در بافت قلبی موش های صحرائی نر دارای هایپرگلیسمی شد (۱۹). خادمی و همکاران (۱۳۹۵) در پژوهشی گزارش کردند ده هفته تمرین اینتروال هوازی شدید و روغن بذر کتان موجب کاهش معنادار ژن ICAM-1 بافت قلب در رت های نر ویستار شد (۲۰). محمد شیرازی و همکاران (۱۳۹۹) در پژوهش خود نشان دادند ۱۰ هفته تمرین هوازی با شدت بالا و متوسط موجب کاهش شاخص توده بدنی و وزن شد، اما بر مقادیر ICAM-1 و VCAM-1 تاثیر معناداری نداشت (۲۱). باقری افسریه ای (۱۳۹۹) گزارش کرد ۶ هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن ICAM-1, VCAM-1, RAGE در بافت قلب رت های چاق

اضافه شود. یک هفته پس از القای دیابت، گلوکز خون ناشتا اندازه گیری و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای موش ها به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شد (۲۴).

پروتکل ورزشی شامل ۶ هفته تمرین هوازی شدید، هفته ای پنج جلسه و هر جلسه ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل با تکرارهای ۴۰ ثانیه ای و استراحت فعال ۲ دقیقه ای بین هر تکرار بود (جدول شماره ۱) (۲۵). رت های گروه تمرین هوازی شدید از هفته هفدهم در پروتکل تمرینی شرکت کردند. گروه کنترل مصرف رژیم غذایی پر چرب را تا انتهای مطالعه ادامه دادند.

پژوهش، به طور تصادفی به دو گروه ۷ تایی کنترل و تمرین تقسیم شدند. حیوانات در محیطی با میانگین دمای 22 ± 3 درجه سانتی گراد، رطوبت حدود ۳۰ تا ۶۰ درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس های مخصوص و از جنس پلی کربنات نگهداری شدند.

برای القای دیابت نوع ۲، از رژیم غذایی پر چرب برای مدت ۶ هفته و سپس تزریق محلول تازه تهیه شده STZ در بافر سترات با $PH=4/5$ نیز به صورت داخل صفاقی با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم انجام گرفت. جهت تهیه غذای پرچرب به غذای استاندارد موش های صحرائی که از شرکت خوراک پارس دام خریداری شد ۱٪ پودر کلسترول و ۱٪ روغن ذرت ۱۰۰٪ خالص

جدول ۱- الگوی توزیع شدت و حجم تمرین هوازی شدید در طول مطالعه

مرحله استراحت		مرحله فعالیت		جلسات تمرین (هفته)	
زمان (ثانیه)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان	سرعت (متر بر دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (ثانیه)
۱۲۰	۱۰	۳۰	۲۰	۲۰	اول
۱۲۰	۲	۳۰	۲۴	۲۴	دوم
۱۲۰	۲	۳۰	۲۸	۲۸	سوم
۱۲۰	۲	۳۰	۳۲	۳۲	چهارم
۱۲۰	۲	۳۰	۳۶	۳۶	پنجم
۱۲۰	۲	۳۰	۳۶	۳۶	ششم

بافت هموزن شد. در مرحله بعد، جداسازی از فاز آبی به کمک ۲۵٪ میلی لیتر کلروفرم شد. RNA استخراج شده با ۱ میلی لیتر اتانول سرد ۷۰ درصد شست و شو و خشک شد و سپس به آن آب استریل (۱/۵ واحد لیتر در میلی گرم بافت) اضافه گردید.

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 تک مرحله ای One Step SYBR TAKARA از شرکت تاکارا مطابق با دستور العمل شرکت استفاده گردید. آنالیز منحنی ذوب در پایان چرخه PCR به منظور تعیین اعتبار

جهت حذف اثر حاد تمرین، نمونه برداری 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 میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم کشته شدند. پس از شکافتن قفسه سینه، عضله قلب را جدا نموده، در سرم فیزیولوژیک شست و شو داده و بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد گشت و برای سنجش های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی گراد انتقال یافت. استخراج RNA با استفاده از ۲۰ میلی گرم بطن چپ قلب توسط کیت RNA (QIAGEN) Rneasy protect mini kit مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده کیت انجام گرفت. بافت با استفاده از یک میلی مول محلول تریزول لیز شده و با دستگاه همگن کننده

محصول PCR مورد انتظار انجام گرفت. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده دستگاه روتورژن در Real time-PCR شامل: 42° به مدت ۲۰ دقیقه، 95° به مدت ۲ دقیقه و 40° سیکل با 94° به مدت ۱۰ ثانیه و 60° به مدت ۴۰ ثانیه بود. پس از مرحله PCR، جهت مطالعه ویژگی پرایمرها، از دماهای ۵۰ تا 99° درجه سانتی گراد برای تهیه منحنی ذوب استفاده گردید. از

RNA Polymrasell به عنوان ژن کنترل جهت تعیین بیان ژن‌های مورد مطالعه استفاده گردید. CT‌های مربوط به واکنش‌ها توسط نرم افزار دستگاه Real time-PCR استخراج و ثبت گردید. جهت کمی‌سازی بیان mRNA، از روش $\Delta\Delta CT$ مقایسه‌ای استفاده گردید.

جدول ۲- الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Primer sequence	Product size	T m	Gene Bank
RAGE	For: AAAGCCCTCCTGTCAACATC Rev: GTTGTCTGTTTTCGCCACAG	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: ACTTTGATGACGTGGAGGAGGAC Rev: GTTGGCCTGCGGTCGTTCC	164 bp	60	XM_008759265.1

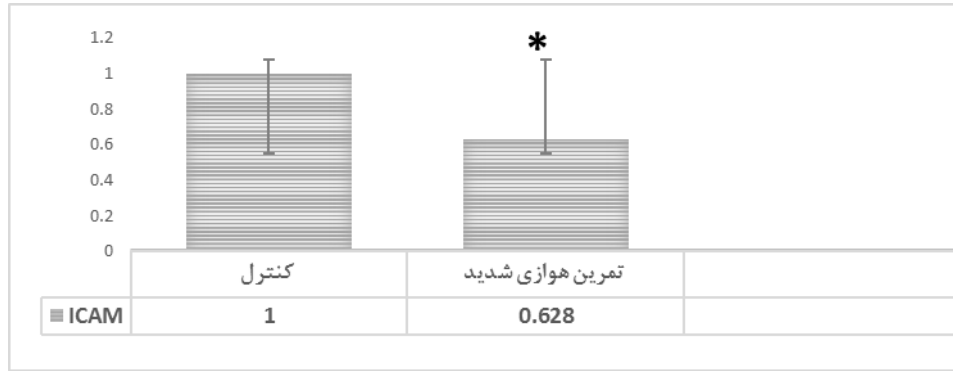
اطلاعات با استفاده از نرم افزار spss و از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف (KS) و آزمون t مستقل تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری ($p < 0/05$) در نظر گرفته شد.

نتایج

در ابتدای پژوهش مقادیر وزن بدن موش‌های صحرائی در گروه کنترل ($224 \pm 4/18$ گرم) و گروه تمرین ($224 \pm 4/15$ گرم) تفاوت معنی داری با هم نداشتند. پس از شش هفته رژیم غذایی پر چرب وزن موش‌های صحرائی به ترتیب به $282 \pm 7/30$ گرم و $284 \pm 4/11/02$ گرم رسید که این تغییرات نیز از لحاظ آماری معنادار نبود. وزن موش‌ها پس از ۶ هفته مداخله ورزشی در گروه کنترل ($373 \pm 9/79$ گرم) و گروه تمرین ($302 \pm 16/4/22$ گرم) بود که این تغییرات از لحاظ آماری معنادار

بود. نتایج آزمون t مستقل نشان داد که شش هفته تمرین هوازی شدید سبب کاهش بیان ژن ICAM-1 بافت قلب در گروه تمرین شد که در مقایسه بین گروهی اختلاف معنادار میان گروه کنترل (1 ± 0) و تمرین ($628 \pm 4/11$) مشاهده شد ($P = 0/001$) (نمودار شماره ۱). همچنین نتایج نشان داد که شش هفته تمرین هوازی شدید سبب کاهش بیان ژن VCAM-1 بافت قلب در گروه تمرین شد که در مقایسه بین گروهی اختلاف معنادار میان گروه کنترل (1 ± 0) و تمرین (442 ± 330) مشاهده شد ($P = 0/001$) (نمودار شماره ۲). علاوه بر آن، نتایج نشان داد شش هفته تمرین هوازی شدید تاثیر معناداری بر بیان ژن RAGE بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع دو ندارد ($p = 0/34$) (نمودار ۳).

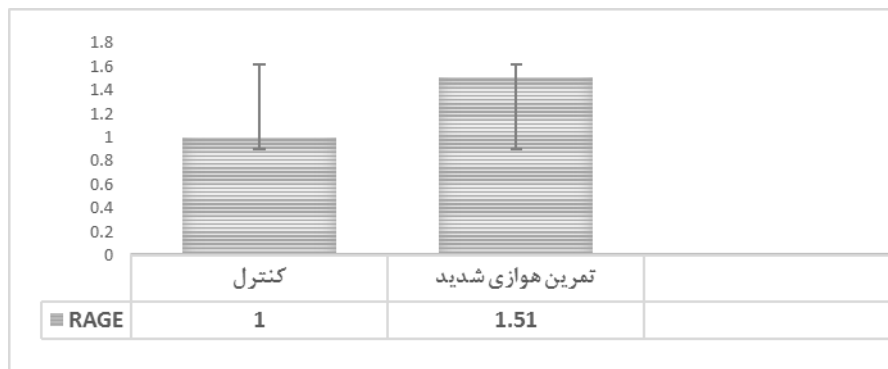
www.SID.ir



نمودار ۱- مقایسه ژن ICAM-1 بافت قلب دو گروه کنترل و تمرین هوازی شدید



نمودار ۲- مقایسه ژن VCAM-1 بافت قلب دو گروه کنترل و تمرین هوازی شدید



نمودار ۳- مقایسه ژن RAGE بافت قلب دو گروه کنترل و تمرین هوازی شدید

سطح معناداری $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. * نشانه تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل

بحث

صحرائی نر به طور معناداری کاهش یافت (۲۶). اسد و همکاران (۱۳۹۸) نیز گزارش کردند هشت هفته تمرین استقامتی تداومی موجب کاهش معنادار بیان ژن ICAM-1 در بافت قلب موش‌های صحرائی شد (۱۶). یکی از سازوکارهای کاهش ICAM-1 ممکن است اثرات ضد اکسایشی فعالیت‌های ورزشی هوازی باشد، زیرا رادیکال‌های آزاد اکسیژن موجب

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، شش هفته تمرین هوازی شدید سبب کاهش معنادار بیان ژن ICAM-1 در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع دو شد. هم راستا با نتایج تحقیق حاضر هادی پور (۱۳۹۹) دریافت که پس از اجرای پروتکل تمرین هوازی فزاینده همراه با مصرف پروبیوتیک بیان ژن ICAM-1 در موش‌های

ورزش و تاثیر بر نسخه برداری مولکول‌های چسبان همراه با تغییرات مفید در جهت کاهش سطح سرمی این مولکول‌ها نیز یکی از عوامل موثر در این زمینه است (۳۱). یافته‌های حقیر و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد یک دوره تمرین منتخب هوازی بر سطوح ICAM-1 مردان میانسال مبتلا به نارسایی قلبی تاثیر داشته ولی معنادار نبوده است (۳۲). بریوتی^۲ و همکاران (۲۰۱۱) نیز افزایش ICAM-1 را پس از انجام فعالیت بیشینه گزارش نمودند که با نتایج مطالعه اخیر همخوانی ندارد (۳۳). تفاوت در نتایج این مطالعه می‌تواند ناشی از تفاوت در نوع آزمودنی، پروتکل تمرینی، طول دوره تحقیق و یا میزان کنترل عوامل مخدوش کننده باشد. به طوری که نمونه‌های تحقیق بریوتی و همکاران به بیماری لرزش متناوب مبتلا بودند و پروتکل تمرین آنها نیز حاد محسوب می‌شد. به طور کلی مکانیسم‌های کاهش ICAM-1 در پی اجرای تمرینات ورزشی می‌تواند وابسته به مقدار فعالیت ورزشی، شدت، مدت و تکرار جلسات تمرینی باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، تمرین هوازی شدید سبب کاهش معنادار بیان ژن VCAM-1 در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع دو شد. مطالعات نشان داده اند که کاهش VCAM-1 به دنبال فعالیت ورزشی ممکن است در پی افزایش HDL-C بروز نماید. HDL-C سبب آزاد سازی پروستاگلندین از دیواره عروق یا سلول‌های عضلانی صاف می‌گردد و باعث مهار تجمع پلاکی و کاهش مولکول‌های چسبان می‌گردد (۳۴). مکانیسم احتمالی دیگر کاهش VCAM-1 به دنبال فعالیت ورزشی، کاهش سطوح LDL می‌باشد. LDL اکسید شده، $TNF-\alpha$ تولید کننده VCAM-1 را افزایش می‌دهد و این نتایج اظهار می‌دارد که اکسید شدن اسید چرب و اجزای فسفولیپید LDL اکسید شده توانایی سلول اندوتلیال عروق را برای بروز VCAM-1 به واسطه سایتوکاین افزایش می‌دهد. برخی مطالعات نیز نشان داده اند که کاهش توده چربی نیز با کاهش سایتوکاین‌های التهابی بافت چربی می‌تواند منجر به کاهش VCAM-1 گردد (۳۴). برخی از سازوکارهای کاهش VCAM-1 بر اثر تمرین این است که تمرین منظم با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکاین‌های

افزایش بروز میانجی‌های التهابی می‌شود در حقیقت فعالیت‌های ورزشی هوازی با تقویت دفاع ضد اکسایشی و همچنین کاهش رادیکال‌های آزاد می‌تواند منجر به کاهش شاخص‌های التهابی گردد (۲۷). در این مطالعه شاید به این دلیل که تمرین هوازی شدید تاثیرات مفیدی بر حداکثر اکسیژن مصرفی و متابولیسم هوازی و بی‌هوازی دارد و از طرفی در این تمرین‌ها چربی‌ها نسبت به کربوهیدرات‌ها بیشتر جهت سوخت به کار گرفته می‌شود و چون بافت چربی یکی از بافت‌هایی است که ترشح نشانگران التهابی در آن فراوان رخ می‌دهد، لذا افزایش چربی‌ها به عنوان سوخت و در پی آن کاهش بافت چربی بدن به کاهش ترشح فاکتورهای التهابی و نهایتاً کاهش ICAM-1 منجر می‌شود (۲۸). فعالیت هوازی با شدت‌های زیاد سبب کاهش تولید $TNF-\alpha$ شده و با توجه اینکه آزاد سازی مولکول‌های چسبان به واسطه افزایش ترشح سایتوکاین‌های التهابی تحریک می‌شود، کاهش فاکتورهای پیش التهابی موجب کاهش رها سازی واسطه‌های شیمیایی از جمله NF-KB شده که می‌تواند در تعدیل التهاب موثر باشد. NF-KB به شکل غیر فعال در سیتوپلاسم وجود داشته و واسطه ترجمه ICAM-1 است (۲۹). کوه و پارک (۲۰۱۸) در مطالعه‌ای مروری در زمینه تاثیر فعالیت ورزشی بر مولکول‌های چسبان بیان کردند که فعالیت‌های ورزشی هوازی با شدت کم تا متوسط کاهش این موارد را افزایش می‌دهد و منجر به بهبود عملکرد عروقی می‌شود. در همین زمینه ارتباط بهبود سطوح مولکول‌های چسبان با حداکثر اکسیژن مصرفی، آمادگی جسمانی و در نهایت بهبود عملکرد اندوتلیال گزارش شده است. به نظر می‌رسد مکانیسم‌های مختلفی را در کاهش سطوح ICAM-1 بتوان برشمرد که مستقل از مقدار سطوح اولیه آن باشد. زیرا به نظر می‌رسد که کاهش ICAM-1 با سطح اولیه آن همخوانی نداشته باشد. از سوی دیگر، پاسخ هوموستازی انسان به فعالیت‌های ورزشی به شدت، مدت و نوع برنامه تمرینی بستگی دارد. به طوری که پژوهشی با ۲ جلسه فعالیت در هفته به مدت ۶ ماه با اینکه سطوح CRP به عنوان شاخص التهاب عمومی تغییر معناداری نداشت، ولی مقدار ICAM-1 به صورت معناداری تغییر کرد (۳۰). افزایش فشار برشی پس از

² Brevetti¹ Koh & Park

می‌شود که AGEs نقش اساسی در فرایندهای پاتوفیزیولوژی دارد که منجر به پیشرفت و ایجاد عوارض قلبی - عروقی در دیابتی ها می‌شود. از آن جا که دیابت نوع دو از شایع ترین اختلالات متابولیکی قرن حاضر می‌باشد افزایش میزان بیان ژن RAGE بر بیان ژن ICAM-1 و VCAM-1 نیز تاثیر گذار است و دارای نقش کلیدی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشد. از این رو روش‌های کاهش میزان بیان ژن RAGE، می‌تواند نقش کاربردی در کاهش بیماری‌های قلبی - عروقی در افراد دیابتی داشته باشد. در پژوهش حاضر تمرین هوازی شدید موجب افزایش RAGE در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع دو شد ممکن است با تغییر در شدت، مدت، نوع برنامه تمرینی و تغییر در روش دیابتی نمودن رت‌ها این فاکتور نیز کاهش یابد. RAGE با اتصال به لیگاندهای خود نظیر AGE و HMGB1 به عنوان یک مهار کننده رقابتی برای لیگاندهای فعال کننده RAGE عمل کرده و با از به کار انداختن اکتودومین گیرنده مرتبط با غشاء باعث عدم اتصال لیگاندها به گیرنده ها می‌گردد (۴۰). تاتونی و همکاران (۲۰۱۶) در پژوهشی تاثیر AGE را بر فعال سازی آندوتلیال از طریق گیرنده RAGE سطح سلولی را بررسی کردند و نتایج تحقیق نشان داد، افزایش AGE/RAGE سازوکار التهابی اولیه در آندوتلیال سلولی است که عامل افزایش دهنده ی آتروژنز و اختلالات التهابی مزمن می‌باشد (۴۱). ژاو و همکاران (۲۰۱۴) در پژوهشی سازوکارهای مولکولی AGE/RAGE در فیروز قلب دیابتی را بررسی و عنوان کردند که AGE/RAGE منجر به فعال سازی مسیرهای پاتوژنز از قبیل RAPIa و PKC شده که در نهایت منجر به فیروز قلبی می‌شود (۴۲).

از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به کوتاه بودن دوره تمرین، عدم امکان کنترل فعالیت‌های بدنی خارج از برنامه تحقیق و عدم کنترل دقیق میزان تغذیه و خواب رت‌های دیابتی شده اشاره نمود. پیشنهاد می‌گردد انجام مطالعات مشابهی با نوع تمرینات مقاومتی و تناوبی با شدت‌های متفاوت نیز بر بیان ژن

ضد التهابی مانند TNF- α و اینترلوکین ۱ بتا را از بافت چربی مهار می‌کنند و به دنبال آن غلظت VCAM-1 را کاهش می‌دهد. عدم کاهش میانجی‌های التهابی ممکن است منجر به عدم کاهش سطوح VCAM-1 گردد (۳۵). در مطالعه حاضر سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی اندازه گیری نشدند تا ارتباط بین تغییرات این سایتوکاین‌ها با سطوح VCAM-1 مورد بررسی قرار گیرد و این مسئله می‌تواند یکی از محدودیت‌های تحقیق حاضر باشد. رانکوویک^۱ و همکاران (۲۰۱۰) پس از بررسی تاثیر تمرینات هوازی روی VCAM-1 در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر، متوجه کاهش این فاکتور در آن‌ها شده اند. به احتمال زیاد شدت و مدت تمرین به منظور بهبود التهاب و مهار مولکول‌های چسبان کافی بوده است (۳۶). نتایج مطالعه حسینی ابریشمی (۲۰۱۹) حاکی از آن بود که 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 (۳۷). در مقالیل، محمدی و همکاران (۱۳۹۶) نشان دادند ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن ICAM-1 و VCAM-1 قلب رت‌های دیابتی شده با STZ تاثیر معناداری ندارد (۱۸). خادمی و حیدر عبادی (۱۳۹۷) نیز در پژوهشی گزارش کردند ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید تاثیر معناداری بر بیان ژن VCAM-1 بافت قلب در رت‌های نر ویستار ندارد (۳۸). تفاوت در یافته‌های مطالعات گزارش شده می‌تواند ناشی از تفاوت در پروتکل تمرینی، شدت و مدت تمرینات، نوع آزمودنی‌های پژوهش، نحوه دیابتی نمودن آن‌ها باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، تمرینات هوازی شدید بر بیان ژن RAGE در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع دو تاثیر معناداری ندارد. در پژوهش‌های پیشین مشخص شده است که تمرینات ورزشی موجب کاهش بیان گیرنده RAGE در بافت قلب موش‌های دیابتی (۱۸) و آنورت موش‌های مسن می‌گردد (۳۹) که با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو است. تصور

² Nowotny³ Zhao¹ Rankovic

ICAM-1, VCAM-1, RAGE در بافت قلب رت‌های چاق دیابتی نوع دو بررسی شود.

تاثیر مثبتی بر جلوگیری از فعالیت آبشار سیگنالینگ مسیره‌های پاتوژنز در قلب رت‌های چاق دیابتی نوع دو داشته باشد.

نتیجه گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد تمرین هوازی شدید موجب کاهش مولکول‌های چسبان نسبت به گروه کنترل شد، بنابراین احتمال می رود که بتوان از این شیوه به عنوان راهی جهت پیشگیری از بیماری قلبی عروقی بهره برد. در مجموع می‌توان این طور عنوان کرد که تمرین هوازی شدید می‌تواند

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر حاصل یافته‌های رساله دکتری، مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب در سال ۱۳۹۹ می‌باشد. همچنین پژوهشگرها مراتب قدر دانی و تشکر خود را از اساتید دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب و مسئولان محترم آزمایشگاه که در این طرح ما را یاری فرمودند، اعلام می‌دارند.

References

1. Yanai H, Adachi H, Masui Y, Katsuyama H, Kawaguchi A, Hakoshima M, et al. Exercise Therapy for Patients With Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *J Clin Med Res* 2018;10(5):365-69.
2. Thent ZC, Das S, LJ H. Role of exercise in the management of diabetes mellitus: the global scenario. *PLoS One* 2013;8(11):1-8.
3. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not at all tale. *Science* 2005; 307(5708):373-5.
4. Wu H, Sheng ZQ, Xie J, Li R, Chen L, Li GN. et al. Reduced HMGB 1-Mediated Pathway and Oxidative Stress in Resveratrol-Treated Diabetic Mice: A Possible Mechanism of Cardioprotection of Resveratrol in Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev* 2016;983680:10.
5. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res* 2018; 122(4): 624-38.
6. Blake GJ. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001;89(8):763-71.
7. Lim ST, Min SK, Park H, Park JH, Park JK. Effects of a healthy life exercise program on arteriosclerosis adhesion molecules in elderly obese women. *Journal of Physical Therapy Science* 2015;27(5):1529-1532.
8. Wang RY, Yang YR, Yu SM. Protective effects of treadmill training on infarction in rats. *Brain Res* 2001; 922(1): 140-3.
9. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble Adhesion Molecules and Prediction of Coronary Heart Disease: A Prospective Study and Meta-Analysis. *Lancet* 2011; 35(6).
10. 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.
11. Basta G, Lazzerini G, Massaro M, Simoncini T, Tanganelli P, Fu C, et al. 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.
12. Patel S, Santani D. Role of NF- κ B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications. *Pharmacological Reports* 2009; 61(4):595- 603.
13. Lorenzo O, Picatoste B, Ares-Carrasco S, Ramirez E, Egido J, Tunon J. Potential Role of Nuclear Factor κ B in Diabetic Cardiomyopathy. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* 2011; 9(3):1-9.
14. Qin J, Goswami R, Dawson S, Dawson G. Expression of the receptor for advanced glycation end products in oligodendrocytes in response to oxidative stress. *J neuroscience Res* 2008; 86(11): 2414-22.

15. Xie J, Mendez JD, Mendez-Valenzuela V, Aguilar-Hernández MM. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Cellular signal* 2013; 25(11): 2185-97.
16. Asad M, Sistani M, Barzegari A. The Effect of Eight Weeks of Continuous Endurance Training on ICAM-1 and VCAM-1 Expression in the Heart Tissue of Rats. *JBUMS* 2019; 21 (1): 230-236. [Farsi].
17. Mogharnasi M, Gaeini A, Javadi E, Kordi M, Ravasi A, Sheikholeslami Vatani D. The Effect of Endurance Training on Inflammatory Biomarkers and Lipid Profiles in Wistar Rats. *Wjss* 2009;2(2): 82-89. [Farsi].
18. Mohammadi R, Matin Homae H, Azerbaijani M A, Baesi K. effect of 12 week resistance training on gene expressions rage, icam, vcam in the heart of diabetic rats with stz. *Ijdl* 2016;16 (1):1-8. [Farsi].
19. Taghibeigi Hoseinabadi H, Esfarjani F, Marandi M, Karami H. Effects of Eight Weeks of Aerobic Training on Expression Levels of the HMGB1-RAGE/TLR4-NF-kB Proinflammatory Pathway in Cardiac Tissue of Male Rats with Hyperglycemia. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2019;20 (5) : 246-252. [Farsi].
20. Khademi Y, Azarbajani M, Hossini S. The impact of high intensity aerobic interval training (HIIT) and flaxseed oil on ICAM-1 gene expression in heart tissue in male Wistar rats. *Armaghane danesh* 2016; 21 (9):873-886. [Farsi].
21. Mohammad shirazi R, Ghazalian F, Soori R, Abed Natanzi H, Gholami M . Comparison of the effect of 10- weeks' high-intensity and moderate-intensity aerobic training on ICAM-I and VCAM-I plasma levels in obese child boys 13 to 15 years old. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine* 2020;8. [Farsi].
22. Bagheri Afsariehe M. The effect of Resistance training on ICAM-1, VCAM-1 and RAGE expression in heart tissue in type 2 diabetes obese rats. PhD Thesis in Applied Sports Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch 2020. [Farsi].
23. Barzegari A, Asad M R, Ranjbar H. Effect of one Bout Continuous Versus Intermittent Aerobic Exercise on Plasma Levels of Intercellular Adhesion Molecules 1 and Vascular Cell Adhesion Molecules 1 in Patients with Coronary Heart Disease. *JSSU*. 2020;27(11):2052-62. [Farsi].
24. Yazdanpazhooh S, Banaeifar A, Arshadi S, Eizadi M. The effect of resistance training on PPARγ expression in subcutaneous fat tissue of diabetic rats with high fat diet and STZ. *Razi J Med Sci* 2019; 26(8):68-77. [Farsi].
25. Kalhor H, Peeri M, Matin Homae H, Izadi M. The Effect of 6 Weeks Resistance Training and HIIT on GLP-1 Gene Expression of Diabetic Rats. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity* 2018; 10(1):42-9. [Farsi].
26. Hadipour Ahmadi S. The Synergistic Effect Of Aerobic Exercise And Probiotic Intake On Gene ICAM-1 In Rats With Nonalcoholic Fatty Liver. Master Thesis in Sports Physiology, Islamic Azad University, East Tehran Branch 2020. [Farsi].
27. 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. *Int Res J Appl Basic Sci* 2014;8(11): 2082- 8. [Farsi].
28. Kargarfard M, Lam ET, Shariat A, Asle Mohammadi M, Afrasiabi S, Shaw I, et al. 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* 2016; 44(3): 208-16. [Farsi].
29. Ding YH, Young CN, Luan X, Li J, Rafols JA, Clark JC, et al. Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 109(3):237-46.
30. Koh Y, Park J. Cell adhesion molecules and exercise. *J Inflamm Res* 2018; 11: 297-306
31. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, Venturi C, Cacciatori V, Moghetti P, et al . Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in order patients with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease* 2006;16: 543-549.
32. Haghiri H, Hejazi SM, Minaee S. Changes of Serum Intercellular Adhesion Molecule-1, Vascular Adhesion Molecule-1 and C-Reactive Protein in Middle-Aged Men with Heart Failure after Eight Weeks of Aerobic Exercise. *JSSU* 2017;24 (12):1013-23. [Farsi].

33. Brevetti G, De Caterina M, Martone VD, Ungaro B, Corrado F, Silvestro A, et al. Exercise increases soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in patients with intermittent claudication. *Clin Hemorheol Microcirc* 2001; 24(3):193-9.
34. Monchanin G, Serpero LD, Connes P, Tripette J, Woassi D, Bezin L, et al. Effects of progressive and maximal exercise on plasma levels of adhesion molecules in athletes with sickle cell trait with or without alpha thalassemia. *J Appl Physiol* 2007; 102(1):169-73.
35. Yun-Hong D, Chen NY, Xiaodong L, Jie Li, Jose A R, Justin CC. Exercise conditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. *Acta Neuropathol* 2005; 109(3):237-46.
36. Rankovic G, Milicic B, Savic T, Dindic B, Mancev Z. Effects of physical exercise on inflammatory parameters and risk for repeated acute coronary syndrome in patients with ischemic heart disease. *Vojnosanitetski pregled* 2009; 66(1):44-48.
37. Hosseini Abrishami L, Hejazi SM, Rashid Lamir A, Khajeie R. 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* 2019; 26(4). [Farsi].
38. Khademi Y, Ebadi H. The effect of HIIT training on the expression of VCAM-1 gene in heart tissue in male Wistar rats, 2nd National Conference on Achievements in Sports Science and Health. Ahvaz 2018. [Farsi].
39. 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(27):186-94.
40. Zhang F, Su X, Huang G, Xin X-F, Cao E-H, Shi Y, et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci Rep* 2017; 7(1):14268.
41. Nowotny K, Jung T, Hohn A, Weber D, Grune T. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules* 2016; 5(1):194-222.
42. 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.

*Original Article***The effect of intense aerobic training on ICAM-1, VCAM-1 and RAGE expression in heart tissue in type 2 diabetes obese rats**

Received:29/09/2020 –Accept:21/11/2020

Mohammad Reza Bagheri Afsariehe¹
 Abdolali Banaifar^{2*}
 Sajad Arshadi³
 Shahram Soheili⁴

¹PhD Student in Sports Physiology,
 Islamic Azad University, South Tehran
 Branch, Tehran, Iran.

²Associate Professor, Department of
 Sports Physiology, Islamic Azad
 University, South Tehran Branch,
 Tehran, Iran

³Assistant Professor, Department of
 Sports Physiology, Islamic Azad
 University, South Tehran Branch,
 Tehran, Iran

⁴Assistant Professor, Department of
 Sports Physiology, Islamic Azad
 University, Shahr-e-Qods Branch,
 Tehran, Iran

Email: Mohamadrezabagheri5@gmail.com

Abstract

Introduction: The expression of adhesion molecules in the heart tissue is considered as an important indicator in the estimation of coronary artery disease risk. Since physical activity is effective in reducing symptoms of cardiac disease, The purpose of this study was to The effect of intense aerobic training on gene expression ICAM-1, VCAM-1 and RAGE in heart tissue in type 2 diabetes obese rats.

Materials & Methods: During this experiment 14 diabetic rats with High-Dieting Diet Vistar race with an average weight of 220 ±20 grams, were randomly divided into two groups, including the control group, and the group intense aerobic. The training program of the intense aerobic training group for 6 weeks was 5 sessions per week in the form of running on a treadmill with 30 second repetitions and 2 minute active rest between each repetition. Blood sampling was performed 48 hours after the last training session. test data were analyzed by Independent Samples t test.

Results: The results showed that intense aerobic exercise have significant effect on gene expression ICAM-1 and VCAM-1 (P=0/001). However, it had no significant effect on gene expression RAGE (P=0/34).

Conclusion: According to the results, it seems that Intense aerobic trainings effectively reduce gene expressions ICAM-1 and VCAM-1 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 2 diabetes.

Key words: Intense aerobic training, RAGE gene expression, ICAM-1 gene expression, VCAM-1 gene expression, Type 2 diabetes

Acknowledgement: There is no conflict of interest.