

Effects of Combined aerobic and resistance Exercise on miR-93, Reverse Cholesterol Transport and Serum Leptin Levels in Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Fahime Sadat Jamali¹,

Amir Rashidlamir²,

Seyyed Reza Attarzadeh Hosseini³

¹ PhD Student in Sport Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

² Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

³ Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

(Received December 4, 2022 ; Accepted May 7, 2023)

Abstract

Background and purpose: Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death worldwide that account for 82% of all deaths in developing countries. miRNA-93 (miR-93), ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1), and serum leptin levels may be involved in the process of atherosclerosis. The aim of this study was to investigate the effects of combined exercise on miR-93, reverse cholesterol transport (RCT) and serum leptin levels in patients following coronary artery bypass graft surgery (CABG).

Materials and methods: A total of 20 middle-aged men (aged 50 to 60 years) were randomly assigned into two groups after CABG: experimental (n=10) and control (n=10). Combined exercise (aerobic + resistance) was done three times a week (55-60 min per session/8 weeks). mir-93, ABCA1 and serum leptin levels were measured before and after the intervention. Paired t-test was used to evaluate within group changes and analysis of covariance was used to study the differences between the groups.

Results: Combined training led to a significant decrease in mir-93 ($P=0.000$) and a significant increase in the expression of ABCA1 ($P=0.001$) in experimental group compared with the control group. Serum leptin levels decreased significantly in experimental group ($P=0.000$) but they were not significantly different between the two groups ($P=0.094$).

Conclusion: It seems that combined exercise by increasing ABCA1 and decreasing mir-93 and leptin levels can help in prevention and control of CAD as well as speeding up the healing process in CABG patients.

Keywords: mir-93, ABCA1, leptin, CABG, combined training

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (221): 12-22 (Persian).

Corresponding Author: Amir Rashidlamir - Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.
(E-mail: rashidlamir@um.ac.ir)

اثر هشت هفته تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی بر سطح mir-93، اجزای RCT و لپتین در بیماران پس از عمل جراحی بای پس عروق کرونر

فهیمة سادات جمالی^۱

امیر رشیدلمیر^۲

سیدرضا عطارزاده حسینی^۳

چکیده

سابقه و هدف: بیماری‌های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در کل دنیا است و ۸۲ درصد این مرگ و میرها در کشورهای در حال توسعه است. mir-93 (MicroRNA-93)، ABCA1 (ATP-binding cassette transporters A1) و لپتین ممکن است در ایجاد آترواسکلروز دخیل باشند. هدف از این مطالعه بررسی اثر هشت هفته تمرین ترکیبی بر mir-93، اجزای RCT (Reverse cholesterol transport) و لپتین در بیماران پس از عمل جراحی بای پس بود.

مواد و روش‌ها: تعداد ۲۰ مرد میانسال (۵۰ الی ۶۰ سال) پس از عمل CABG (Coronary artery bypass surgery) به طور تصادفی در دو گروه کنترل (۱۰ نفر) و تجربی (۱۰ نفر) قرار گرفتند. ۸ هفته تمرین ترکیبی (هوازی + مقاومتی) شامل ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۵۵ الی ۶۰ دقیقه بود. قبل و بعد از این دوره تمرینی mir-93، ABCA1 و لپتین مورد اندازه گیری قرار گرفتند. از آزمون تی همبسته برای بررسی تغییرات درون گروهی و از آزمون کوواریانس برای بررسی تغییرات بین گروهی استفاده شد.

یافته‌ها: تمرین ترکیبی منجر به کاهش معنی دار mir-93 ($P=0/000$) افزایش معنی دار ABCA1 ($P=0/001$) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل شد. در گروه تمرین، لپتین به طور معنی داری کاهش پیدا کرد ($P=0/000$) اما تفاوت بین گروهی لپتین معنی دار نبود ($P=0/094$).

استنتاج: به نظر می رسد تمرین ترکیبی از طریق افزایش ABCA1 و کاهش mir-93 و لپتین بتواند در پیشگیری و کنترل بیماری‌های قلبی عروقی و نیز در تسریع روند بهبودی در بیماران CABG مفید باشد.

واژه های کلیدی: mir-93، ABCA1، لپتین، CABG، تمرین ترکیبی

مقدمه

مرگ و میر در سطح جهان هستند (۱). علت ۷۰ درصد مرگ و میر در ایران بوده و اختلال عروق کرونر با ۳۹ درصد، رتبه اول را به خود اختصاص داده است (۲). یکی از مهم ترین علل پیدایش CVDs تصلب شرایین است.

بیماری‌های قلبی عروقی (Cardiovascular diseases: CVD) با عوارض و مرگ و میر فراوان، بار بهداشت عمومی سنگینی را در سراسر جهان به همراه دارند؛ علاوه بر این، CVD عامل اصلی

E-mail: rashidlamir@um.ac.ir

مولف مسئول: امیر رشیدلمیر - مشهد: میدان آزادی، پردیس دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم ورزشی

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

۳. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۹/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۱۰/۱۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۲/۱۷

تصلب شرایین یا آترواسکلروزیس نام یک بیماری در سیستم عروقی و به خصوص در عروق کرونر قلب می باشد که بر اثر رسوب لیپید و مواد دیگر بر روی دیواره داخلی رگ ها ایجاد می شود؛ و نتیجه آن تشکیل پلاک های فیبری- چربی بوده که از دوران کودکی آغاز می شود و طی چندین مرحله در سنین بالاتر ازدیاد یافته و موجب تنگی رگ یا استنوزیس می شود. بروز این فرآیند سبب بروز اختلال در خون رسانی به قلب، مغز و سایر اندام ها می شود. اختلال در سوخت و ساز چربی به ویژه ازدیاد کلسترول، تری گلیسرید و کاهش غلظت لیپوپروتئین های پرچگال پلاسمایی (High-density lipoprotein: HDL)، از جمله مواردی است که فرد را برای ابتلا به CVDs مستعد می سازد (۳). اعمال پیشگیرانه HDL به دلیل نقش آن در فرایند انتقال معکوس کلسترول می باشد. فرایند جمع آوری کلسترول اضافی از بافت های پیرامونی از جمله ماکروفاژهای دیواره سرخرگی و بازگرداندن آن ها به کبد همراه با تغییر شکل HDL، به "فرایند انتقال معکوس کلسترول" معروف است. این فرایند از چسبیدن ماکروفاژهای کلسترول دار به دیواره سلول ها و سرخرگ ها جلوگیری می کند؛ هموستاز کلسترول سلولی را حفظ کرده و از شریان ها در مقابل تصلب شرایین محافظت می کند (۴). RCT توسط ناقل های خانواده ABC میانجی گری می شود. شاخص ABC1 اولین و بارزترین عضو خانواده انتقال دهنده ABC است که برای انتقال چربی ها در میان پلاسما و هم چنین نگهداری مقادیر HDL-C در سطح مطلوب ضروری است. مطالعات در زمینه نقص HDL انسانی و مدل های حیوانی نشان داده است که ABC1 معرف اصلی سطوح HDL پلاسمایی بوده و جزو مهم ترین عوامل محافظتی در برابر آترواسکلروز است (۵). در کنار این ژن، برخی عوامل و شاخص های دیگر نیز می توانند در روند آترواسکلروزیس دخیل باشند؛ که از جمله این شاخص ها می توان به miR-93 و هورمون لپتین اشاره کرد. miRNAs گروهی از RNA های تک رشته ای کوتاه (بین ۱۹ تا ۲۳ نوکلئوتید) و

غیرکدکننده هستند که از طریق اتصال به بخش های مکمل حاضر در 3'UTR در mRNA های ژن های کدکننده پروتئین ها، بیان ژن را تنظیم می کنند (۶). یکی از مهم ترین miRNA در این زمینه miR-93 می باشد. نشان داده شده است که miR-93 تحت تأثیر انواع محرک های فیزیولوژیکی مانند ورزش می تواند بیان ژن ABCA1 را کاهش دهد؛ و در واقع miR-93 همبستگی منفی با بیان ژن ABCA1 و همبستگی مثبت با سطح کلسترول سرم دارد (۸،۷). اما برخی از محققان اظهار داشته اند که میزان miR-93 در بیماران عروق کرونر نسبت به افراد سالم، به طور معنی داری پایین تر است (۸). از سویی دیگر در مطالعه ای نشان داده شد که لپتین می تواند باعث مهار و کاهش miR-93 شود (۹). لپتین پروتئینی ۱۶۷ اسید آمینه ای است که ژن آن به عنوان ژن چاقی شناخته شده و از بافت چربی ترشح می شود و غلظت سرمی آن پیام رسان مهمی در تنظیم دریافت غذا و مصرف انرژی است. لپتین در سطح سلولی، عضلات صاف عروق را برای پرولیفریشن تحریک می کند و از طریق مکانیسم هایی از جمله مکانیسم التهاب عروق می تواند در CVDs نقش داشته باشد. هم چنین لپتین موجب افزایش رسوب املاح کلسیم و کلسیفه شدن عروقی نیز می شود؛ فشار اکسیداتیو در دیواره عروق را افزایش می دهد و موجب آسیب آن ها می شود. افزایش لپتین در بسیاری از مطالعات عاملی مستقل در بیماری های کرونر قلبی معرفی شده است که با سوء عملکرد دیواره عروق همراه می باشد (۱۰). بنابراین لپتین را می توان عاملی در جهت ابتلا به CVDs در نظر گرفت. اما اگر لپتین بتواند در تنظیم مقادیر miR-93 دخیل باشد و از آن جایی که miR-93 همبستگی منفی با بیان ژن ABCA1 و همبستگی مثبت با سطح کلسترول سرم دارد، باید در خصوص نقش و ارتباط لپتین با CVDs تجدید نظر کرد؛ که البته این ایده نیاز به مطالعه و بررسی های بیش تری دارد. از سویی دیگر گزارش شده است که لپتین ممکن است بتواند بیان ژن ABCA1 را کاهش

دهد (۱۱)؛ و بالعکس کمبود تظاهر ژن ABCA1 در بافت چربی، mRNA مربوط به لپتین را به طور معنی داری افزایش می دهد (۱۲). از این رو اثرات متناقض لپتین بر فرایند انتقال معکوس کلسترول و این که کدام نقش لپتین در این روند پررنگ تر و اثرگذارتر است، نیاز به مطالعه بیشتری دارد. در رابطه با اثر تمرین مقاومتی و تمرین ترکیبی (هوازی + مقاومتی) بر سلامت قلبی-عروقی اطلاعات اندکی در اختیار است؛ یک مقاله مروری در سال ۲۰۱۸ با بررسی و مقایسه سه شیوه تمرینی هوازی، مقاومتی و ترکیبی گزارش کرد که شیوه تمرینی مقاومتی کم تر از ۲۰ درصد مقالات مورد بررسی را به خود اختصاص داده و هیچ یک از مقالات به بررسی شیوه تمرینی ترکیبی نپرداخته بودند. با این حال عنوان شد که تمرینات مقاومتی منظم می تواند فشارخون سیستمیک را به طور معنی داری کاهش دهد. در انتهای این مقاله مروری اظهار شد که در زمینه تأثیرات تمرینات مقاومتی و ترکیبی بر عملکرد قلبی-عروقی به مطالعه و تحقیق بیش تری نیاز است (۱۳). نظر به اهمیت عملکرد مناسب و بهینه RCT و اجزای در گیر در این فرایند و نیز کمبود مطالعات و اطلاعات در این زمینه، در این مقاله اثر یک دوره تمرین ترکیبی بر بیان ABCA1 و سطح سرمی miR-93 و لپتین در بیماران پس از عمل جراحی بای پس عروق کرونری، مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر از نوع کاربردی و نیمه تجربی می باشد که با طرح پیش آزمون و پس آزمون انجام شد. نمونه آماری مطالعه شامل ۲۰ نفر از مردان با دامنه سنی ۵۰-۶۰ سال ساکن مشهد بود که تحت عمل بای پس عروق کرونر قرار گرفته بودند؛ آنها به روش نمونه گیری در دسترس و داوطلبانه و براساس معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند و به طور تصادفی به دو گروه ۱۰ نفره تجربی و کنترل تقسیم شدند. پس از کسب اطمینان

از عدم مشکلات ساختاری و آناتومیکی و واجد بودن قوای جسمانی و آمادگی برای انجام تمرینات در گروه تجربی، تمرینات منظم ورزشی در فاز سوم بازتوانی در بیمارستان فوق تخصصی قلب جوادالائمه مشهد اعمال شد. گروه کنترل در این دوره تمرینات شرکت نکرده و هیچ گونه فعالیت بدنی منظمی نداشتند. معیارهای ورود به مطالعه از این قرار بود: سلامتی افراد به لحاظ شناختی، بینایی و شنوایی؛ نداشتن فشارخون سیستمیک بیش تر از ۱۶۰ mmHg و دیاستولیک بالاتر از ۱۰۰ mmHg؛ گذشت حداقل دو ماه از عمل جراحی CABG؛ ظرفیت عملکردی بالاتر از پنج مت؛ استفاده از داروهای یکسان و مشابه در آزمودنی ها و عدم استفاده از داروهای اعصاب. هم چنین معیارهای خروج از مطالعه شامل آثرین صدری ناپایدار، نارسایی قلبی جبران نشده، انفارکتوس قلبی طی چهار هفته گذشته، آریتمی های قلبی مشکل ساز بود. تمامی آزمودنی ها توضیحات کاملی در خصوص اهداف پژوهش و نحوه انجام آن دریافت کرده و پرسشنامه های مربوطه و فرم رضایت نامه توسط آن ها تکمیل شد. لازم به ذکر است که این مطالعه دارای کد کمیته اخلاق به شماره ثبت IR.MUM.FUM.REC.1397.046 از دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد. گروه تجربی ملزم به انجام برنامه بازتوانی مقاومتی-هوازی در بخش بازتوانی بیمارستان فوق تخصصی قلب جوادالائمه بودند. در طول مدت اجرای تمرینات موردنظر، فشارخون، ضربان قلب و علائم خطر بیماران توسط پزشک رصد می شد. گروه کنترل شامل افرادی بود که در طول دوره اجرای مطالعه، هیچ گونه فعالیت فیزیکی منظمی نداشتند. از تمامی آزمودنی های هر دو گروه، پیش از شروع دوره تمرینات و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و بعد از یک ناشتایی شبانه (۱۲ ساعته) به میزان ۵ سی سی خون از ورید بازویی در لوله های حاوی ضد انعقاد EDTA جمع آوری شد و مقادیر متغیرهای وابسته پژوهش مورد اندازه گیری و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در ابتدا مقداری

از پلاسما از خون تام توسط سانتریفیوژ ($2500 \times g$) جدا شد؛ سپس خون دوباره مخلوط گشته و هم حجم آن PBS به آن اضافه شد. خون را به لوله دیگری که در آن به اندازه حجم خون محلول فایکول ریخته شده بود، منتقل و با $4500 \times g$ سانتریفیوژ و لایه بافی کوت جدا شد. پلاسما و WBC جدا شده، تا زمان استفاده مجدد به فریزر -70°C درجه سانتی گراد منتقل شد. پس از جداسازی گلبول‌های تک‌هسته‌ای با استفاده از فایکول و تخلیص mRNA، تغییرات بیان نسبی ژن ABCA1 به روش Real-Time PCR اندازه‌گیری شد. توالی پرایمرهایی که برای اندازه‌گیری ABCA1 مورد استفاده قرار گرفته در جدول شماره ۱ اشاره شده است.

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده برای اندازه‌گیری ABCA1

ژن	توالی	محصول
ABCA1	F.GCAAGGCTACCAAGTTACATTG R.GTCAGAAACATCACCTCCTG	205bp
ACTIN	F.AGCCTTCCTTCCTGGGCATGG R.AGCACCTGTGTGGCGTACAGGTC	109bp

واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز در پلیت‌های ۹۶ چاهکی انجام شد. برنامه زمانی- گرمایی مراحل PCR در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

جدول شماره ۲: برنامه زمانی- گرمایی Real-Time PCR

گام‌ها	زمان	دما
مرحله فعالیت آغازی PCR	۵ دقیقه	۹۵ درجه سانتی گراد
چرخه‌های گامه دوم		
واسرشت	۱۰ ثانیه	۹۵ درجه سانتی گراد
۴۵ چرخه ترکیب اتصال و طول‌شدن	۳۰ ثانیه	۶۰ درجه سانتی گراد
منحنی ذوب	۶/۵ دقیقه	۵۵ الی ۹۵ درجه سانتی گراد

برای اندازه‌گیری miR-93 نیز از روش Real-Time PCR استفاده شد. توالی نوکلئوتیدی پرایمر ژن mir-93 توسط شرکت سکن طب، تهران، ایران تهیه شد. ژن رفرنس نیز به صورت محلول از قبل ساخته و آماده‌سازی شده از شرکت سکن طب، تهران، ایران، تهیه شد. سطح سرمی لپتین به روش الایزا اندازه‌گیری شد. پس از مرحله پیش‌آزمون و به دست آوردن اطلاعات لازم، مداخله مطالعه یعنی انجام هم‌زمان

تمرینات هوازی- مقاومتی به مدت هشت هفته آغاز شد. تمرین هوازی در این مطالعه شامل راه رفتن روی تردمیل ($20-30$ دقیقه)، رکاب زدن روی دوچرخه ثابت ($10-12$ دقیقه)، استفاده از ارگومتر دستی (10 دقیقه) برای مدت 24 جلسه و سه روز در هفته بود. هر جلسه تمرینی، با توجه به ارزیابی‌ها (وضعیت قلبی ریوی، تست تحمل ورزش و ...) مدت یک الی یک ساعت و نیم به طول انجامید. در ابتدا و انتهای هر جلسه بازتوانی از تمرینات کششی استفاده شد. در شروع دوره بازتوانی، تمرینات با شدت متوسط اعمال شد؛ به این ترتیب که علاوه بر میزان خستگی و بروز علائم قلبی، 55 درصد حداکثر ضربان قلب بیماران در زمان تست ورزش به عنوان ضربان قلب هدف برای بیماران در نظر گرفته می‌شد و بر این اساس مدت زمان و شدت تمرینات تنظیم می‌گشت. شدت و مدت زمان تمرینات به تدریج و بر اساس توانایی بیماران افزایش می‌یافت به نحوی که در 7 الی 10 جلسه آخر به 75 درصد حداکثر ضربان قلب بیماران می‌رسید. ضربان قلب بیماران پیش و پس از اجرای تمرینات هوازی و نیز در زمان سرد کردن با استفاده از ضربان‌سنج پولار اندازه‌گیری و از طریق فرمول کارونن محاسبه شد. با افزایش شدت تمرین، هر هفته به میزان 5 درصد به ضربان قلب هدف افزوده شد (14). تمرین مقاومتی شامل اسکات با توپ فیزیوبال، فلکشن شانه، فلکشن هیپ، آبداکشن شانه، آبداکشن هیپ، فلکشن آرنج، پلانتر فلکشن مچ پا و دورسی فلکشن مچ پا بود. در آغاز حرکات با هشت تکرار با استفاده از تراباند ضعیف (زرد رنگ) انجام شد؛ در هر جلسه به هر حرکت، دو تکرار افزوده شد تا تعداد تکرارهای هر حرکت به 15 تکرار رسید. سپس به قدرت تراباند (صورتی رنگ) افزوده گشته و مجدداً حرکات با هشت تکرار و به تدریج تا 15 تکرار در جلسات بعدی افزایش یافت. در انتهای هر جلسه تمرین سرد کردن با حرکات کششی به مدت $10-5$ دقیقه و حرکات آرام‌سازی به مدت $10-5$ دقیقه انجام پذیرفت (15). نوسانات ضربان قلب بیمار در

جدول شماره ۴: بررسی تغییرات درون گروهی و بین گروهی شاخص‌های مورد بررسی در دو گروه آزمودنی

متغیر	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	درون گروهی	بین گروهی
Mir-93	تجربی	۱/۰۰±۰/۰۰	۰/۸۲±۰/۰۵	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۰*
	کنترل	۱/۰۰±۰/۰۰	۱/۰۲±۰/۰۷	۰/۰۹۵	
ABCA1	تجربی	۱/۰۰±۰/۰۰	۱۲/۷۶±۱/۸۶	۰/۰۰۲*	۰/۰۰۱*
	کنترل	۱/۰۰±۰/۰۰	۱/۴۶±۱/۱۹	۰/۱۴۶	
لپتین	تجربی	۴/۸۲±۰/۲۰	۳/۶۹±۰/۲۲	۰/۰۰۰*	۰/۰۰۰*
	کنترل	۳/۹۳±۰/۳۵	۴/۱۷±۰/۳۲	۰/۰۷۶	۰/۰۹۴

*: سطح معنی داری پذیرفته شده $P < 0.05$

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مداخله تمرین ترکیبی باعث افزایش معنی دار بیان ژن ABCA1 در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل شده است. این نتیجه با نتایج مطالعه زو و همکاران (۲۰۲۲) همسو می باشد (۱۶) هانگ و همکاران (۲۰۰۸) در بررسی تأثیر سبک زندگی فعال بر بیان ژن ABCA1 به این نتیجه رسیدند که بیان ژن ABCA1 در افرادی که دارای سبک زندگی فعال تری هستند و سطح بالاتری از فعالیت جسمانی دارند، به طور معنی داری بالاتر است (۱۷). رونویسی ABCA1 به طور قابل توجهی با بارگذاری بیش از حد سلول‌ها با کلسترول القا می شود (۱۸). الیور و همکاران نشان دادند که در ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و سلول‌های روده، زمانی که سلول‌ها آگونیست PPAR (Peroxisome proliferators-activated receptors) را دریافت کردند، بیان ژن ABCA1 و جذب کلسترول ApoA-1 افزایش یافت. هم چنین نشان دادند که درمان آگونیست PPAR تأثیر مثبتی بر تنظیم HDL و LDL دارد. از طرفی بوجر و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی منجر به افزایش بیان ژن LXR شد؛ آن‌ها پیشنهاد کردند که فعال شدن لیگاند PPAR منجر به فعال شدن اولیه LXR شده و در نهایت LXR، باعث افزایش ABCA1 و ABCG1 می شود (۱۹). اثر تنظیمی اسیدهای چرب بوسیله PPARs میانجی گری می شود؛ PPARs دارای گیرنده‌هایی مانند LXR و RXR هستند

تمام مراحل تمرین توسط سیستم مونیترینگ کنترل شد و هم چنین میزان فشار خون بعد از استفاده از هر دستگاه توسط پرستاران بازتوانی، اندازه گیری و ثبت می شد. پس از جمع آوری و وارد کردن داده‌ها در محیط نرم افزار SPSS نسخه ۲۳، داده های خام مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت؛ جهت اطمینان از نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و جهت اطمینان از تجانس واریانس بین گروه‌ها از آزمون لون استفاده شد. هم چنین برای بررسی تغییرات، آزمون اندازه‌های تکراری مورد استفاده قرار گرفت. نتایج در سطح معنی داری $P < 0.05$ آزمایش شد.

یافته‌ها

مشخصات فیزیکی ۲۰ مرد شرکت کننده در این مطالعه در جدول شماره ۳ ارائه شده است؛ هیچ تفاوت معنی داری بین گروه تجربی و کنترل مشاهده نشد. تجزیه و تحلیل داده‌ها کاهش معنی داری در سطح سرمی MIR-93 در گروه تمرین ($P = 0.001$) را نشان داد، اما در گروه کنترل ($P = 0.095$) این اختلاف معنی دار نبود. هم چنین تغییرات بین گروهی سطح سرمی MIR-93 بین گروه کنترل و گروه تمرین نیز معنی دار بود ($P = 0.000$). یافته‌ها نشان داد بیان نسبی ژن ABCA1 در گروه تمرین افزایش معنی داری داشته است ($P = 0.002$)، اما در گروه کنترل اختلاف پیش آزمون و پس آزمون معنی دار نبود ($P = 0.146$)؛ تغییرات بین گروهی بیان ژن ABCA1 بین گروه کنترل و گروه تمرین نیز معنی دار بود ($P = 0.001$). از دیگر یافته‌های مطالعه حاضر کاهش معنی دار لپتین در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل بود ($P = 0.000$) اگرچه تفاوت بین گروه‌ها معنی دار نبود ($P = 0.094$).

جدول شماره ۳: مشخصات فیزیکی آزمودنی‌ها

متغیر	گروه تجربی (میانگین ± انحراف معیار)	گروه کنترل (میانگین ± انحراف معیار)
سن (سال)	۵۴/۱۴±۶/۰۶	۵۴/۹۲±۷/۶۵
قد (cm)	۱۷۲/۷۸±۳/۰۵	۱۷۲/۹۲±۳/۷۱
وزن (kg)	۷۵/۲۶±۶/۲۵	۷۷/۳۳±۵/۹۹
BMI (kg.m ⁻²)	۱/۷۷±۲۵/۱۹	۲۵/۸۶±۲/۰۰

که بیان ژن‌های کنترل‌کننده چربی و متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کنند. سه ایزوفرم از PPARs در بافت‌های متابولیک شامل قلب، کبد، عضله اسکلتی، کلیه و همچنین سلول‌های دیواره سرخرگ‌ها نظیر مونوسیت و ماکروفاژ بیان می‌شود که باعث افزایش بیان ژن ABCA1 می‌گردد (۲۰). با این حال فرانسیس و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه خود عنوان کردند که تمرینات ورزشی منجر به افزایش معنی‌دار ABCA1 می‌شود، اما مکانیسم این روند به طور دقیق آشکار نیست (۲۱).

از دیگر یافته‌های این مطالعه افزایش معنی‌دار miR-93 در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل بود. miRNAهای در گردش خون نشانگرهای زیستی جدیدی برای بیماری‌هایی مانند سرطان و CVD هستند. با این حال، اثرات ورزش بر پروفایل miRNA در گردش به طور کامل شناخته نشده است (۲۲). microRNAها با تعدیل بیان ژن‌های هدف و در نتیجه تنظیم رویدادهای درون سلولی منجر به تنظیم اختلال عملکرد عروقی، ایجاد رگ‌زایی ایسکمیک، اندوتلیال‌سازی مجدد و تنگی مجدد عروقی شده و به میزان زیادی در بافت‌های عروقی بیان می‌شوند. علاوه بر این بسیاری از microRNAها از جمله mir-93 در بیماران CAD (coronary artery disease) به شکل متفاوتی نسبت به گروه کنترل بیان می‌شود؛ گزارش شده که mir-93 در این بیماران افزایش یافته است (۲۳). روشن است که mir-93 در بسیاری از بیماری‌های قلبی از جمله آترواسکلروز عروق کرونری و آسیب‌های ایسکمی و خون‌رسانی مجدد میوکارد اثر گذار است (۲۳). در این بیماران مشاهده شده است که همبستگی مثبتی بین سطح کلسترول سرم و mir-93 و هم‌چنین همبستگی منفی بین سطوح mir-93 و ABCA1 در ماکروفاژها وجود دارد. می‌توان نتیجه گرفت که mir-93 در اختلال عملکرد اندوتلیال در بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارد (۲۴). بیان miR-93 آپوپتوز را مهار کرده و از کاردیومیوسیت‌ها در برابر آسیب‌های ایسکمی / خون‌رسانی مجدد محافظت می‌کند (۲۵).

miR-93 در انواع بیماری‌های ایسکمیک مانند بیماری شریانی محیطی و سکتة مغزی افزایش می‌یابد. علاوه بر این خاموش کردن بیان miR-93 در مدل‌های حیوانی باعث کاهش رگ‌زایی و بازیابی پرفیوژن می‌شود و بالعکس بیان بیش از حد miR-93 با هدف قرار دادن سیگنالینگ‌های درون سلولی، بازیابی پرفیوژن و رگ‌زایی را بهبود می‌بخشد. miR-93 در سلول‌های اندوتلیال خاصیت رگ‌زایی دارد و در ماکروفاژها باعث پلایزاسیون M2 می‌شود. هر دوی این فرآیندها اثر محافظتی بر قلب دارند؛ بنابراین منطقی است که فرض کنیم miR-93 از کاردیومیوسیت‌های تحت ایسکمی ترشح می‌شود، سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژها را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در نتیجه اثرات محافظتی قلبی ایجاد می‌کند. کای لی و همکاران از مطالعه خود نتیجه گرفتند که ترشح miR-93 ناشی از هیپوکسی از کاردیومیوسیت‌ها ممکن است عملکرد قلب را بهبود بخشد (۲۶). باربر و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه خود با اعمال ۲۰ هفته مداخله تمرینی، تغییرات پنجاه‌وسه mRNA مرتبط با CVD را در ۱۰ مرد و ۱۰ زن مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که تعداد نه mRNA از جمله mir-93 به طور معنی‌داری کاهش و تعداد پنج mRNA افزایش یافت. اطلاعات کمی در مورد مکانیسم (های) بالقوه‌ای که ورزش می‌تواند بیان mRNA در گردش را تغییر دهد، شناخته شده است. بیان mRNAها مطمئناً قابل تنظیم و تغییر است؛ اما تنظیم آن‌ها پیچیده است و به طور کامل درک نشده است (۲۲). یکی از مکانیسم‌های بالقوه در کاهش mRNA می‌تواند افزایش تخریب mRNAهای در گردش در اثر ورزش باشد؛ با این حال، mRNAها در داخل وزیکول‌ها یا درون ذرات پروتئینی که از تخریب جلوگیری می‌کنند، منتقل می‌شوند؛ لذا این مورد بعید به نظر می‌رسد. مکانیسم بالقوه دیگر می‌تواند افزایش جذب انتخابی این mRNAها توسط عضلات اسکلتی به دنبال ورزش باشد. هم‌چنین عضله اسکلتی می‌تواند تحت تأثیر ورزش حاد و یا منظم و طولانی مدت، برخی

از mRNAها را به گردش خون آزاد سازد و در نتیجه به افزایش mRNA می گردش خون می انجامد (۲۲). الیورا و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که تمرین و فعالیت ورزشی باعث کاهش بیان mir-93 شد. آنها نشان دادند که فعالیت بدنی در سائز وزیکولهای خارج سلولی EVs (که حامل mRNAها در جریان خون هستند) تغییری ایجاد نکرد اما توانست منجر به افزایش محتوا و غلظت آنها شود (۲۷). ماکوس و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه خود و پس از بازبینی ۱۷۱ مقاله گزارش کردند که اطلاعات و مطالعات بسیار اندکی درخصوص mRNAهای دخیل در پاتوژنز و آسیبهای قلبی وجود دارد. آنها عنوان کردند که mir-93 از قلب در برابر ایسکمی میوکاردا/آسیب خون‌رسانی مجدد و انفارکتوس محافظت می کند (۲۸). سیلوا و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه خود ۳۴۵ مقاله تجربی و شبه تجربی که به بررسی اثرات تمرینات هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر بیان mRNAها در بافت‌های مختلف و مایعات بدن می پرداختند را، مورد بازبینی قرار دادند؛ اما mir-93 در هیچ مقاله‌ای مورد اندازه‌گیری و بررسی قرار نگرفته بود (۲۹). از این رو می توان گفت که مطالعه حاضر در این زمینه پیش‌تاز و بدیع است و نیاز به مطالعات بیش تر احساس می شود. در مطالعه حاضر سطح سرمی لپتین در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت. به نظر می رسد افزایش سطح لپتین در گردش خون که احتمالاً به عنوان یک مکانیسم جبرانی برای غلبه بر کاهش حساسیت بافت به لپتین ایجاد می شود، نیرو محرکه کلیدی برای ایجاد عوارض آترواسکروتنیک، مستقل از اختلالات متابولیک یا التهابی است. لپتین بیان چندین ژن عروقی مرتبط با آترواسکروز و رگ‌زایی غیرطبیعی از جمله سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها، فاکتورهای رشد و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی را تنظیم می کند. مطالعات متعددی هایپرلپتینمیا را عامل محرک مهمی در اختلال عملکرد اندوتلیال می دانند (۳۰). در واقع لپتین به همراه سطوح بالای کلسترول تام و سطوح پایین

Apo-A1 به عنوان قوی ترین نشان گر خطر مستقل شناسایی شده است. مکانیسم اصلی و اساسی در رابطه با ارتباط هایپرلپتینمی و MI (myocardial infarction) به طور کامل شناخته نشده است؛ اما می توان به یک مسیر به طور آشکار اشاره کرد و آن TNF- α می باشد. TNF- α یک واسطه مهم پیش التهابی است و با خطر MI مکرر و مرگ مرتبط است. از نظر فیزیولوژیکی، لپتین اثر سرکوب کنندگی بر بیان TNF- α دارد. با این حال شواهد نشان می دهد که هایپرلپتینمی می تواند با فعال کردن TNF- α یک پاسخ التهابی در بافت چربی و به ویژه در افراد چاق ایجاد کند. مکانیسم احتمالی دیگری را می توان با مطالعه نقش لپتین در آتروژنز درک کرد. لپتین با اتصال به گیرنده خود Ob-R سیگنالی را منتقل می کند؛ که این گیرنده عمدتاً در هیپوتالاموس یافت می شود اما در ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ماهیچه صاف نیز بیان می شود. این التهاب، اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت عضلات صاف به انتیمای آسیب دیده، رویداد مهمی در تشکیل پلاک است؛ بنابراین به ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی کمک می کند (۳۱).

بوسیدا و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که تمرینات ورزشی که باعث عدم تعادل انرژی کافی می شود (کیلوکالری دریافتی در مقابل کیلوکالری مصرفی)، دامنه ریتم روزانه لپتین را سرکوب می کند. پاسخ تأخیری لپتین به ورزش را می توان از کمبود انرژی برابر یا بالاتر از ۸۰۰ کیلوکالری مشاهده کرد. سطح لپتین سرم به طور کلی با BMI نسبت مستقیمی دارد و میزان چربی بدن، عامل اصلی تعیین کننده سطح لپتین سرم است. از آنجایی که ورزش منظم چربی بدن را کاهش می دهد، سطح لپتین سرم نیز کاهش می یابد (۳۲) فیدا و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه خود، نشان دادند که تمرینات ورزشی طولانی مدت (بیش از دو هفته) صرف نظر از جنس و سن منجر به کاهش سطح لپتین پلاسما می شود. تمرینات هوازی، مقاومتی و

مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان داد که هشت هفته تمرین ترکیبی با افزایش abca1 و کاهش mir-93 و لپتین، می‌تواند در پیشگیری و کنترل CAD و همچنین تسریع روند بهبودی بیماران CABG مفید باشد. هم‌چنین می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات ترکیبی می‌تواند فواید هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی را داشته باشد.

سپاسگزاری

این مطالعه برگرفته از رساله دکتری و مورد تأیید در دانشکده علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد می‌باشد. بدین وسیله از حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد و تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه قدردانی می‌شود.

ترکیبی سبب کاهش قابل توجهی در سطح لپتین شد؛ بدون اینکه تفاوتی بین نوع تمرین مشاهده شود. کاهش لپتین به دنبال تمرینات ورزشی مزمن ممکن است به دلیل بهبود حساسیت به لپتین باشد (۳۳). تیان و همکار (۲۰۱۹) گزارش کردند که ورزش مقاومت و حساسیت به لپتین را اصلاح می‌کند، وزن بدن را تعدیل کرده و با تأثیر بر گیرنده لپتین در هسته هیپوتالاموس شکمی، کنترل هموستاتیک تعادل انرژی را ارتقا می‌بخشد. هم‌چنین، با تسهیل انتقال اسیدهای چرب به سمت اکسیداسیون و دور شدن از ذخایر تری گلیسرول، حساسیت به لپتین را احیا می‌کند (۳۴).

از محدودیت‌های این مطالعه، عدم کنترل دقیق وضعیت روانی و فعالیت بدنی روزانه آزمودنی‌ها بود. در

References

- Gaidai O, Cao Y, Loginov S. Global cardiovascular diseases death rate prediction. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48(5): 101622.
- Shokrallahnian Roshan A, Sadeghi H, Shirani S, Nejatian M. Effects of Strength Training and Cardiac Rehabilitation Programs on the Biomechanical Parameters of Blood Flow Velocity and Blood Flow Rate and Its Relation With Arterial Stiffness Index in Brachial and Femoral Arteries with Coronary Artery Bypass Grafting Patients (CABG). *Rehabilitation J* 2013; 14(2): 38-45 (Persian).
- Yvan-Charvet L, Wang N, Tall, Role AR. The role of HDL, ABCA1, and ABCG1 transporters in cholesterol efflux and immune responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(2): 139-143.
- Van der Velde AE. Reverse cholesterol transport: from classical view to new insights. *World J Gastroenterol* 2010; 16(47): 5908-5915.
- Basso F, Freeman L, Knapper CL, Remaley A, Stonik J, Neufeld EB, et al. Role of the hepatic ABCA1 transporter in modulating intrahepatic cholesterol and plasma HDL cholesterol concentrations. *JLR* 2003; 44(2): 296-302.
- Ultimo S, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, McCubrey JA, Capitani S, et al. Cardiovascular disease-related miRNAs expression: potential role as biomarkers and effects of training exercise. *Oncotarget* 2018; 9(24): 17238.
- Canfrán-Duque A, Lin CS, Goedeke L, Fernández-Hernando C, Suárez Y. Micro-RNAs and high-density lipoprotein metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36(6): 1076-1084.
- He Y, Lin L, Cao J, Mao X, Qu Y, Xi B. Up-regulated miR-93 contributes to coronary atherosclerosis pathogenesis through targeting ABCA1. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(1): 674-681.
- Hojati Z, Rahmani Nia F, Soltani RB. Leptin, heart disease and exercise. *World Journal of Sport Sciences* 2009; 2(1): 13-20 (Persian).

10. Xu M, Zhou H, Wang J, Li C, Yu Y. The expression of ATP-binding cassette transporter A1 in Chinese overweight and obese patients. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33(8): 851-856.
11. de Haan W, Bhattacharjee A, Ruddell P, Kang HM, Hayden MR. ABCA1 in adipocytes regulates adipose tissue lipid content, glucose tolerance, and insulin sensitivity [S]. *J Lipid Res* 2014; 55(3): 516-523.
12. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(4): 373-383.
13. Wewege MA, Thom M, Rye KA, Parmenter BJ. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2018; 274: 162-171.
14. Siavoshi S, Roshandel M, Zareiyan A, Etefagh L. The effect of cardiac rehabilitation on hemodynamic status in patients after coronary artery bypass surgery. *Evidence Based Care* 2013; 2(4): 19-27.
15. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription an advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000; 101(7): 828-833.
16. Xu Z, Zhang M, Li X, Wang Y, Ronghui Du. Exercise Ameliorates Atherosclerosis via Up-Regulating Serum β -Hydroxybutyrate Levels. *Int J Mol Sci* 2022; 23(7): 3788.
17. Xu Z, Tefft C, Duffy SJ, Formosa M, Henstridge DC, Kingwell BA, et al. ABCA1 expression in humans is associated with physical activity and alcohol consumption. *Atherosclerosis* 2008;197(1): 197-203.
18. Oram JF. HDL apolipoproteins and ABCA1: partners in the removal of excess cellular cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(5): 720-727.
19. Oliver Jr WR, Shenk JL, Snaith MR, Russell CS, Plunket KD, Bodkin NL, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor δ agonist promotes reverse cholesterol transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(9): 5306-5311.
20. Liu S, Liu Y, Liu Z, Hu Y, Jiang M. A review of the signaling pathways of aerobic and anaerobic exercise on atherosclerosis. *J Cell Physiol* 2023; 238(5): 866-879.
21. Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Ciałkowska-Rysz A, Ławiński J, Rysz J. The Impact of Aerobic Exercise on HDL Quantity and Quality: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2023; 24(5): 4653.
22. Barber JL, Zellars KN, Barringhaus KG, Bouchard C, Spinale FG, Sarzynski MA. The effects of regular exercise on circulating cardiovascular-related microRNAs. *Sci Rep* 2019; 9(1): 7527.
23. O'Sullivan JF, Neylon MA, Fahy EF, Yang P. MiR-93-5p is a novel predictor of coronary in-stent restenosis. *Heart Asia* 2019; 11(1): e011134.
24. Gongol B, Marin T, Zhang J, Shyy J. Shear stress regulation of miR-93 and miR-484 maturation through nucleolin. *Proc Natl Acad Sci* 2019; 116(26): 12974-12979.
25. Liu J, Jiang M, Deng Sh, Lu J, Huang H, Zhang Y, et al. miR-93-5p-Containing Exosomes Treatment Attenuates Acute Myocardial Infarction-Induced Myocardial Damage. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018; 11: 103-115.

26. Li K, Lin T, Chen L, Wang N. MicroRNA-93 elevation after myocardial infarction is cardiac protective. *Med Hypotheses* 2017; 106: 23-25.
27. Oliveira Jr GP, Porto WF, Palu CC, Pereira LM, Petriz B, Almeida JA, et al. Effects of acute aerobic exercise on rats serum extracellular vesicles diameter, concentration and small RNAs content. *Front Physiol* 2018; 9: 532.
28. Makkos A, Ágg B, Petrovich B, Varga ZV, Görbe A, Ferdinandy P. Systematic review and network analysis of microRNAs involved in cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury and infarction: Involvement of redox signalling. *Free Radical Biol Med* 2021; 172: 237-251.
29. da Silva FC, Rosa Iop Rd, Andrade A, Pereira Costa V, Gutierrez Filho PJB, da Silva R. Effects of physical exercise on the expression of MicroRNAs: a systematic review. *J Strength Cond Res* 2020; 34(1): 270-280.
30. Raman P, Khanal S. Leptin in atherosclerosis: focus on macrophages, endothelial and smooth muscle cells. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5446.
31. Syed AH, Lohana S, Aung NH, Khizar Memon M, Shaikh A, Memon S, et al. Correlation of leptin with acute myocardial infarction: a case control study. *Cureus* 2020; 12(12): e12190.
32. Bouassida A, Zallag D, Bouassida S, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, et al. Leptin, its implication in physical exercise and training: a short review. *J Sports Sci Med* 2006; 5(2): 172-181.
33. Fedewa MV, Hathaway ED, Ward-Ritacco CL, Williams TD. The effect of chronic exercise training on leptin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med* 2018; 48(6): 1437-1450.
34. Tian D, Meng J. Exercise for prevention and relief of cardiovascular disease: prognoses, mechanisms, and approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 3756750.