ORIGINAL ARTICLE

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 Jamali[1],
Amir Rashidlamir[2],
Seyyed Reza Attarzadeh Hosseini[3]

[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 ABCA1and 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره ۲۲۱ خرداد سال ۱۴۰۲ (۲۲-۱۲)

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

فهیمه 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) به‌طور 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 اندازه‌گیری 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 معنی‌دار mir-93 (P=۰/۰۰۰) افزایش معنی دار ABCA1 (P=۰/۰۰۱). در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل شد. در گروه تمرین، لپتین به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد (P=۰/۰۰۰) اما تفاوت بین گروهی لپتین معنی‌دار نبود (P=۰/۰۹۴).

استنتاج: به نظر می‌رسد 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

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 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 مهم‌ترین علل پیدایش CVDs تصلب شرایین است.

مولف مسئول: امیر رشیدلمیر– مشهد: میدان آزادی، پردیس دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم ورزشی E-mail: rashidlamir@um.ac.ir
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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]

تصلب شرایین یا آترواسکلروزیس نام یک بیماری در سیستم عروقی و به‌خصوص در عروق کرونر قلب می‌باشد که بر اثر رسوب لیپید و مواد دیگر بر روی دیواره داخلی رگ‌ها ایجاد می‌شود؛ و نتیجه آن تشکیل پلاک‌های فیبری- چربی بوده که از دوران کودکی آغاز می‌شود و طی چندین مرحله در سنین بالاتر ازدیاد یافته و موجب تنگی رگ یا استنوزیس می‌شود. بروز این فرآیند سبب بروز اختلال در خون‌رسانی به قلب، مغز و سایر اندام‌ها می‌شود. اختلال در سوخت و ساز چربی به‌ویژه ازدیاد کلسترول، تری‌گلیسرید و کاهش غلظت لیپوپروتئین‌های پرچگال پلاسمایی (High-density lipoprotein: HDL)، از جمله مواردی است که فرد را برای ابتلا به CVDs مستعد می‌سازد(۳). اعمال پیشگیرانه HDL به دلیل نقش آن در فرایند انتقال معکوس کلسترول می‌باشد. فرایند جمع‌آوری کلسترول اضافی از بافت‌های پیرامونی از جمله ماکروفاژهای دیواره سرخرگی و بازگرداندن آن‌ها به کبد همراه با تغییر شکل HDL، به "فرایند انتقال معکوس کلسترول" معروف است. این فرایند از چسبیدن ماکروفاژهای کلسترول‌دار به دیواره سلول‌ها و سرخرگ‌ها جلوگیری می‌کند؛ هموستاز کلسترول سلولی را حفظ کرده و از شریان‌ها در مقابل تصلب شرایین محافظت می‌کند(۴). RCT توسط ناقل‌های خانواده ABC میانجی‌گری می‌شود. شاخص ABCA1 اولین و بارزترین عضو خانواده انتقال‌دهنده ABC است که برای انتقال چربی‌ها در میان پلاسما و هم‌چنین نگهداری مقادیر HDL-C در سطح مطلوب ضروری است. مطالعات در زمینه نقص HDL انسانی و مدل‌های حیوانی نشان داده است که ABCA1 معرف اصلی سطوح HDL پلاسمایی بوده و جزو مهم‌ترین عوامل محافظتی در برابر آترواسکروز است(۵). در کنار این ژن، برخی عوامل و شاخص‌های دیگر نیز می‌توانند در روند آترواسکلروزیس دخیل باشند؛ که از جمله این شاخص‌ها می‌توان به miR-93 و هورمون لپتین اشاره کرد. miRNAs گروهی از RNAهای تک رشته‌ای کوتاه (بین ۱۹ تا ۲۳ نوکلئوتید) و غیرکدکننده هستند که از طریق اتصال به بخش‌های مکمل حاضر در 3'UTR در mRNAهای ژن‌های کدکننده پروتئین‌ها، بیان ژن را تنظیم می‌کنند(۶). یکی از مهم‌ترین miRNA در این زمینه miR-93 می‌باشد. نشان داده شده است که miR-93 تحت تأثیر انواع محرک‌های فیزیولوژیکی مانند ورزش می‌تواند 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 داشته‌اند که میزان miR-93 در بیماران عروق کرونر نسبت به افراد سالم، به طور معنی‌داری پایین‌تر است(۸). از سویی دیگر در مطالعه‌ای نشان داده شد که لپتین می‌تواند باعث مهار و کاهش miR-93 شود(۹). لپتین پروتئینی ۱۶۷ اسیدآمینه‌ای است که ژن آن به عنوان ژن چاقی شناخته شده و از بافت چربی ترشح می‌شود و غلظت سرمی آن پیام‌رسان مهمی در تنظیم دریافت غذا و مصرف انرژی است. لپتین در سطح سلولی، عضلات صاف عروق را برای پرولیفریشن تحریک می‌کند و از طریق مکانیسم‌هایی از جمله مکانیسم التهاب عروق می‌تواند در CVDs نقش داشته باشد. هم‌چنین لپتین موجب افزایش رسوب املاح کلسیم و کلسیفه شدن عروقی نیز می‌شود؛ فشار اکسیداتیو در دیواره عروق را افزایش می‌دهد و موجب آسیب آن‌ها می‌شود. افزایش لپتین در بسیاری از مطالعات عاملی مستقل در بیماری‌های کرونر قلبی معرفی شده است که با سوء عملکرد دیواره عروق همراه می‌باشد(۱۰). بنابراین لپتین را می‌توان عاملی در جهت ابتلا به CVDs در نظر گرفت. اما اگر لپتین بتواند در تنظیم مقادیر miR-93 دخیل باشد و از آن‌جایی‌که 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 بررسی‌های بیش‌تری دارد. از سویی دیگر گزارش شده است که لپتین ممکن است بتواند بیان ژن ABCA1 را کاهش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]

دهد(۱۱)؛ و بالعکس کمبود تظاهر ژن ABCA1 در بافت چربی، mRNA مربوط به لپتین را به‌طور معنی‌داری افزایش می‌دهد(۱۲). از این رو اثرات متناقض لپتین بر فرایند انتقال معکوس کلسترول و این که کدام نقش لپتین در این روند پررنگ‌تر 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 کم‌تر از ۲۰درصد 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 می‌تواند فشارخون سیستولیک را به‌طور معنی‌داری 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 بیش‌تری نیاز است(۱۳). نظر به اهمیت عملکرد مناسب و بهینه RCT و اجزای درگیر 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 بای‌پس عروق کرونری، مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع کاربردی و نیمه‌تجربی می‌باشد 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 نمونه‌گیری در دسترس و داوطلبانه و براساس معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند و به‌طور 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 اِعمال شد. گروه کنترل در این دوره تمرینات شرکت نکرده و هیچ‌گونه فعالیت بدنی منظمی نداشتند. معیارهای ورود به مطالعه از این قرار بود: سلامتی افراد به لحاظ شناختی، بینایی و شنوایی؛ نداشتن فشارخون سیستولیک بیش‌تر از ۱۶۰mmHg و دیاستولیک بالاتر از ۱۰۰mmHg؛ گذشت حداقل دو ماه از عمل جراحی CABG؛ ظرفیت عملکردی بالاتر از پنج مت؛ استفاده از داروهای یکسان و مشابه در آزمودنی‌ها و عدم استفاده از داروهای اعصاب. هم‌چنین معیارهای خروج از مطالعه شامل آنژین صدری ناپایدار، نارسایی قلبی جبران نشده، انفارکتوس قلبی طی چهار هفته گذشته، آریتمی‌های قلبی مشکل‌ساز بود. تمامی آزمودنی‌ها توضیحات کاملی در خصوص اهداف پژوهش و نحوه انجام آن دریافت کرده و پرسشنامه‌های مربوطه و فرم رضایت‌نامه توسط آن‌ها 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 می‌باشد. 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 می‌شد. گروه کنترل شامل افرادی بود که در طول دوره اجرای مطالعه، هیچ‌گونه فعالیت فیزیکی منظمی نداشتند. از تمامی آزمودنی‌های 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 سی‌سی خون از ورید بازویی در لوله‌های حاوی ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری شد و مقادیر متغیرهای وابسته پژوهش مورد اندازه‌گیری و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در ابتدا مقداری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]

از پلاسما از خون تام توسط سانتریفیوژ (۲۵۰۰×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×g سانتریفیوژ و لایه بافی کوت جدا شد. پلاسما و WBC جدا شده، تا زمان استفاده مجدد به فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد 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.GCAAGGCTACCAGTTACATTTG R.GTCAGAAACATCACCTCCTG	205bp
ACTIN	F.AGCCTTCCTTCCTGGGCATGG R.AGCACTGTGTTGGCGTACAGGTC	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

گامه ها	زمان	دما
مرحله فعالیت آغازی PCR	۵ دقیقه	۹۵ درجه سانتی گراد
چرخه های گامه دوم		
واسرشت	۱۰ ثانیه	۹۵ درجه سانتی گراد
۴۵ چرخه/ترکیب اتصال و طویل شدن	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 (۲۰-۳۰ دقیقه)، رکاب زدن روی دوچرخه ثابت (۱۰-۱۲ دقیقه)، استفاده از ارگومتردستی (۱۰دقیقه) برای مدت ۲۴ 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 اِعمال شد؛ به این ترتیب که علاوه بر میزان خستگی و بروز علایم قلبی، ۵۵ 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 ۷ الی ۱۰ جلسه آخر به ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیماران می‌رسید. ضربان قلب بیماران پیش و پس از اجرای تمرینات هوازی و نیز در زمان سردکردن با استفاده از ضربان‌سنج پولار اندازه‌گیری و از طریق فرمول کارونن محاسبه شد. با افزایش شدت تمرین، هر هفته به میزان ۵درصد به ضربان قلب هدف افزوده شد(۱۴). تمرین مقاومتی شامل اسکات با توپ فیزیوبال، فلکشن شانه، فلکشن هیپ، آبداکشن شانه، آبداکشن هیپ، فلکشن آرنج، پلانتار 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 ۱۵ تکرار رسید. سپس به قدرت تراباند (صورتی رنگ) افزوده گشته و مجدداً حرکات با هشت تکرار و به تدریج تا ۱۵ تکرار در جلسات بعدی افزایش یافت. درانتهای هرجلسه تمرین سردکردن با حرکات کششی به‌مدت ۱۰-۵ دقیقه و حرکات آرام‌سازی به مدت ۱۰-۵ دقیقه انجام پذیرفت(۱۵). نوسانات ضربان قلب بیمار در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]

تمام مراحل تمرین توسط سیستم مونیتورینگ کنترل شد و هم‌چنین میزان فشار خون بعد از استفاده از هر دستگاه توسط پرستاران بازتوانی، اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. پس از جمع‌آوری و وارد کردن داده‌ها در محیط نرم‌افزار 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. هم‌چنین برای بررسی تغییرات، آزمون اندازه‌های تکراری مورد استفاده قرارگرفت. نتایج درسطح معنی‌داری P<۰/۰۵ آزمایش شد.

یافته‌ها

مشخصات فیزیکی ۲۰ مرد شرکت‌کننده در این مطالعه در جدول شماره ۳ ارائه شده است؛ هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه تجربی و کنترل مشاهده نشد. تجزیه و تحلیل داده‌ها کاهش معنی‌داری در سطح سرمی MIR-93 در گروه تمرین (P=۰/۰۰۱) را نشان داد، اما در گروه کنترل (P=۰/۰۹۵) این اختلاف معنی‌دار نبود. هم‌چنین تغییرات بین گروهی سطح سرمی MIR-93 بین گروه کنترل و گروه تمرین نیز معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۰). یافته‌ها نشان داد بیان نسبی ژن ABCA1 در گروه تمرین افزایش معنی‌داری داشته است (P=۰/۰۰۲)، اما در گروه کنترل اختلاف پیش آزمون و پس آزمون معنی‌دار نبود (P=۰/۱۴۶)؛ تغییرات بین گروهی بیان ژن ABCA1 بین گروه کنترل و گروه تمرین نیز معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۱). از دیگر یافته‌های مطالعه حاضر کاهش معنی‌دار لپتین در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل بود (P=۰/۰۰۰) اگرچه تفاوت بین گروه‌ها معنی‌دار نبود (P=۰/۰۹۴).

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

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±۰/۱۹	۰/۱۴۶	
لپتین	تجربی	۴/۸۲±۰/۲۰	۳/۶۹±۰/۲۲	۰/۰۰۰*	۰/۰۹۴
	کنترل	۳/۹۳±۰/۳۵	۴/۱۷±۰/۳۲	۰/۰۷۶	

* : سطح معنی‌داری پذیرفته شده P<۰/۰۵

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مداخله تمرین ترکیبی باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن ABCA1 در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل شده است. این نتیجه با نتایج مطالعه زو و همکاران (۲۰۲۲) همسو می‌باشد(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 فعال‌تری هستند و سطح بالاتری از فعالیت جسمانی دارند، به‌طور معنی‌داری بالاتر است(۱۷). رونویسی ABCA1 به‌طور قابل توجهی با بارگذاری بیش از حد سلول‌ها با کلسترول القا می‌شود(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. هم‌چنین نشان دادند که درمان آگونیست PPAR تاثیر مثبتی بر تنظیم HDL و LDL دارد. از طرفی بوچر 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 می‌شود(۱۹). اثر تنظیمی اسیدهای چرب بوسیله PPARs میانجی‌گری می‌شود؛ PPARs دارای گیرنده‌هایی مانند LXR و RXR هستند

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]

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 به‌طور 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 ازجمله آترواسکلروز عروق کرونری و آسیب‌های ایسکمی و خونرسانی مجدد میوکارد اثرگذار است(۲۳). دراین 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 سکته مغزی افزایش می‌یابد. علاوه بر این خاموش کردن بیان miR-93 در مدل‌های حیوانی باعث کاهش رگ زایی 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 پلاریزاسیون 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 اِعمال 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 نُه mRNA از جمله mir-93 به‌طور معنی‌داری کاهش و تعداد پنج mRNA افزایش یافت. اطلاعات کمی در مورد مکانیسم(های) بالقوه‌ای که ورزش می‌تواند بیان mRNAدر گردش را تغییر دهد، شناخته شده است. بیان mRNAها مطمئناً قابل تنظیم و تغییر است؛ اما تنظیم آن‌ها پیچیده است و به‌طور کامل درک نشده است(۲۲). یکی از مکانیسم‌های بالقوه در کاهش mRNA می‌تواند افزایش تخریب mRNA های در گردش در اثر ورزش باشد؛ با این حال، mRNA ها 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 mRNA ها توسط عضلات اسکلتی به‌دنبال ورزش باشد. هم‌چنین عضله اسکلتی می‌تواند تحت تأثیر ورزش حاد و یا منظم و طولانی‌مدت، برخی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]

از mRNAها را به گردش خون آزاد سازد و در نتیجه به افزایش mRNAی گردش خون می‌انجامد(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 سایز 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 ومطالعات بسیار اندکی درخصوص mRNA های دخیل در پاتوژنز و آسیب‌های قلبی وجود دارد. آن‌ها عنوان کردند که mir-93 از قلب در برابر ایسکمی میوکارد/ آسیب خون‌رسانی مجدد و انفارکتوس محافظت می‌کند(۲۸). سیلوا و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه خود ۳۴۵ مقاله تجربی و شبه‌تجربی که به بررسی اثرات تمرینات هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر بیان mRNA ها در بافت‌های مختلف و مایعات بدن می‌پرداختند را، مورد بازبینی قرار دادند؛ اما mir-93 در هیچ مقاله‌ای مورد اندازه‌گیری و بررسی قرار نگرفته بود(۲۹). از این رو می‌توان گفت که مطالعه حاضر در این زمینه پیشتاز و بدیع است و نیاز به مطالعات بیش‌تر احساس می‌شود. در مطالعه حاضر سطح سرمی لپتین در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. به نظر می‌رسد افزایش سطح لپتین در گردش خون که احتمالاً به‌عنوان یک مکانیسم جبرانی برای غلبه بر کاهش حساسیت بافت به لپتین ایجاد می‌شود، نیرو محرکه کلیدی برای ایجاد عوارض آترواسکلروتیک، مستقل از اختلالات متابولیک یا التهابی است. لپتین بیان چندین ژن عروقی مرتبط با آترواسکلروز و رگ‌زایی غیرطبیعی از جمله سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها، فاکتورهای رشد و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی را تنظیم می‌کند. مطالعات متعددی هایپرلپتینمیا را عامل محرک مهمی در اختلال عملکرد اندوتلیال می‌دانند(۳۰). در واقع لپتین به همراه سطوح بالای کلسترول تام و سطوح پایین Apo-A1 به‌عنوان قوی‌ترین نشان‌گر خطر مستقل شناسایی شده است. مکانیسم اصلی و اساسی در رابطه با ارتباط هایپرلپتینمی و MI (myocardial infarction) به‌طور کامل شناخته نشده است؛ اما می‌توان به یک مسیر به‌طور آشکار اشاره‌کرد و آن TNF-α می‌باشد. TNF-α یک واسطه مهم پیش‌التهابی است و با خطر MI مکرر و مرگ مرتبط است. از نظر فیزیولوژیکی، لپتین اثر سرکوب‌کنندگی بر بیان TNF-α دارد. با این حال شواهد نشان می‌دهد که هیپرلپتینمی می‌تواند با فعال کردن TNF-α یک پاسخ التهابی در بافت چربی و به ویژه در افراد چاق ایجاد کند. مکانیسم احتمالی دیگری را می‌توان با مطالعه نقش لپتین در آتروژنز درک کرد. لپتین با اتصال به گیرنده خود Ob-R سیگنالی را منتقل می‌کند؛ که این گیرنده عمدتاً در هیپوتالاموس یافت می‌شود اما در ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ماهیچه صاف نیز بیان می‌شود. این التهاب، اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال و مهاجرت عضلات صاف به انتیمای آسیب‌دیده، رویداد مهمی در تشکیل پلاک است؛ بنابراین به ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی کمک می‌کند(۳۱).

بوسیدا و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که تمرینات ورزشی که باعث عدم تعادل انرژی کافی می‌شود (کیلوکالری دریافتی در مقابل کیلوکالری مصرفی)، دامنه ریتم روزانه لپتین را سرکوب می‌کند. پاسخ تأخیری لپتین به ورزش را می‌توان از کمبود انرژی برابر یا بالاتر از ۸۰۰ کیلوکالری مشاهده کرد. سطح لپتین سرم به‌طور کلی با BMI نسبت مستقیمی دارد و میزان چربی بدن، عامل اصلی تعیین‌کننده سطح لپتین سرم است. از آن‌جایی‌که ورزش منظم چربی بدن را کاهش می‌دهد، سطح لپتین سرم نیز کاهش می‌یابد(۳۲) فیدا و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه خود، نشان دادند که تمرینات ورزشی طولانی‌مدت (بیش از دو هفته) صرف نظر از جنس و سن منجر به کاهش سطح لپتین پلاسما می‌شود. تمرینات هوازی، مقاومتی و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]

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 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.

References

1. Gaidai O, Cao Y, Loginov S. Global cardiovascular diseases death rate prediction. Curr Probl Cardiol 2023: 48(5): 101622.
2. Shokrallahnia 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).
3. 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.
4. Van der Velde AE. Reverse cholesterol transport: from classical view to new insights. World J Gastroenterol 2010; 16(47): 5908-5915.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Hojati Z, Rahmani Nia F, Soltani RB. Leptin, heart disease and exercise. World Journal of Sport Sciences 2009; 2(1): 13-20 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]

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, Ruddle 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]

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, Gutierres FilhoPJB, 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, Zalleg 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-17]