

Research Paper


The Effect of Combined Training on ABCG5 and ABCG8 in Coronary Artery Bypass Graft Patients




Farida Sadeghi Fazel¹, Amir Rashid Lamir², *Rambod Khajeie¹, Akbar Safipour Afshar³

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Neyshabour Branch, Islamic Azad University, Neyshabour, Iran.
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.
3. Department of Biology, Faculty of Sciences, Neyshabour Branch, Islamic Azad University, Neyshabour, Iran.

Use your device to scan and read the article online



Citation Sadeghi Fazel F, Rashid Lamir A, Khajeie R, Safipour Afshar A. [The Effect of Combined Training on ABCG5 and ABCG8 in Coronary Artery Bypass Graft Patients (Persian)]. *Internal Medicine Today* 2022; 28(3):398-411. <https://doi.org/10.32598/hms.28.3.3775.1>



<https://doi.org/10.32598/hms.28.3.3775.1>



Received: 16 Apr 2022
Accepted: 05 May 2022
Available Online: 01 Jul 2022

Key words:
ABCG5/ABCG8 gene,
Aerobic resistance
training, Coronary
artery bypass
grafting, Patient

ABSTRACT

Aims Coronary heart disease is one of the leading causes of mortality in modern societies. The disease is associated with the lack of physical activity and the expression of some genes involved in blood cholesterol transportation. Adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette transporters G5/G8) ABCG5 and ABCG8) is the expression of adenosine triphosphate-dependent box protein genes 5 and 8, a member of the ABC transporter family, playing a crucial role in high-density lipoprotein cholesterol and lipoproteins metabolism. The action of ABCG5/8 is to remove cholesterol and decrease its toxicity. The increased activity of these two factors may prevent atherosclerosis. This study aims to investigate the effect of eight weeks of aerobic resistance training on ABCG5 and ABCG8 gene expression in coronary artery bypass grafting (CABG) patients.

Methods & Materials The research population included 30 men voluntarily selected and randomly divided into an experimental (n=15) and control (n=15) group. The experimental group performed aerobic resistance training for eight weeks (3 sessions per week) and the control group had no exercise. The blood samples were taken 48 hours before the beginning of the first training session and 48 hours after the last training session while all subjects were fasting. Semi-quantitative polymerase chain reaction (PCR) was used to measure the expression of ABCG5 and ABCG8 genes. To analyze the data, independent and paired t tests were used at the significant level of 0.05 in SPSS software, version 21.

Findings The present study results showed that the aerobic resistance training group experienced a significant increase in the messenger ribonucleic acid (mRNA) expression of ABCG5 and ABCG8 genes as a result of eight weeks of aerobic resistance training compared to the control group.

Conclusion Based on the findings of the present study, it is possible to suggest that aerobic resistance training increases the expression of ABCG5 and ABCG8 genes, and improves the cholesterol transportation process, which may improve recovery of coronary artery bypass grafting (CABG) patients and prevent cardiovascular diseases.

* Corresponding Author:

Rambod Khajeie

Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Neyshabour Branch, Islamic Azad University, Neyshabour, Iran.

Tel: +98 (915) 1141409

E-mail: r.khajei@iau-neyshabur.ac.ir

English Version

Introduction

Combined with a sedentary lifestyle, modern life is imbued with the aggravation of health problems, including cardiovascular diseases. Outbreak studies using factors, such as nutrition, lifestyle, and exercise have shown that increased cardiovascular disease is typically associated with decreased physical activity and unhealthy dietary habits, including processed and fatty substances [1]. Cardiovascular diseases, which often begin with a background of atherosclerosis, are the leading cause of death and disability in many countries, including Iran. The high contribution of substances, such as cholesterol to the development of coronary diseases has been identified as one of the most prominent factors related to cardiovascular problems [2].

Despite the usefulness of cholesterol for sustaining several vital cell processes, its overproduction can compromise cellular function [3]. In the human body, about two-thirds of cholesterol is transported by low-density lipoproteins (LDL), approximately 20% by high-density lipoproteins (HDL), and the remaining 14% by very-low-density lipoproteins (VLDLs) [3]. When cellular cholesterol levels exceed the levels of phospholipids present in the membrane or when cholesterol is converted to cholesterol ester, the additional cholesterol in the cell creates toxicity [2]. Several mechanisms for cholesterol toxicity have been proposed so far, including cholesterol crystals, apoptotic pathway condensation, toxic Oxysterol formation, and membrane abnormalities that are critical for the function of certain specific enzymes and signaling molecules. However, as stated above, cholesterol removal from the cell is necessary to avoid the harmful effects of increased cholesterol in the cell [4].

The reverse cholesterol transfer (RCT) from the vessel wall binds to apolipoprotein A1 to produce HDL and aims to remove cholesterol from the cell environment via adenosine triphosphate-bound transporter proteins [5], mediated by adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC) transporters [6]. The main transporters of bile cholesterol secretion are adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette transporters G5/G8 (ABCG5 and ABCG8), and their encoding is located adjacent to each other on chromosome 2p21, where mutation of these genes or dysfunction of these two proteins results in a lipid disorder called sitosterolemia. These disorders usually cause cholesterol accumulation, resulting in coronary atherosclerosis, which may eventually lead to acute myocardial

infarctions [7, 8]. Nevertheless, these two proteins secrete plant sterols and cholesterol from the enterocytes into the intestinal tract and excrete them from the hepatocytes into the bile, thereby lowering excess cholesterol from the coronary walls and lowering blood cholesterol levels, which decreases the risk of atherosclerosis and myocardial infarction [9]. Therefore, exercise is considered an inexpensive and effective treatment to reduce cholesterol and consequently, treat atherosclerosis [2].

Recent studies have shown that physical activity can improve RCT phases, such as improving HDL levels via enhanced lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) enzyme activation and cholesterol withdrawal from cells through ABC protein activity [10-14]. These mechanisms suggest that exercise is a potential strategy for patients with atherosclerosis, being recommended even after coronary artery bypass graft surgery (CABG) [15], considering that regular exercise with low to moderate intensities reduces the risk of coronary artery diseases [16, 17]. Several studies addressed the exercise capacity to significantly reduce blood lipid levels, lowering low-density lipoproteins (LDL) and very-low-density lipoproteins (VLDL), with subsequent increase of HDL, improving the health condition of these patients [13, 18-21]. Therefore, given the effect of exercise training on cholesterol levels, associated with the reduction of cardiovascular risk factors and the inconclusive reports regarding ABCG5 and ABCG8 gene expression, we aimed to investigate the effect of eight weeks of aerobic training combined with resistance exercise in specific gene expression of CABG patients.

Materials and Methods

The study employed a quasi-experimental control. The research follow all the recommended guidelines proposed by the Declaration of Helsinki according to ethical principles regarding human experimentation, where all subjects were informed about the possible benefits and risks related to the protocols applied during the present intervention. That research was approved by the Ethical Committee board (protocol number, IR.IAU.NEYSHA-BUR.REC.1398.013). Thirty men were selected by a convenient sampling method in the rehabilitation ward of Jawad Al-Aemeh Heart Hospital. All selected participants underwent bypass surgery in the last year. In the current study, the inclusion criteria included individual cognitive, visual, and hearing health, and the exclusion criteria included no blood pressure greater than 160 mmHg and diastolic blood pressure greater than 100 mm Hg, not using the same medication, not using mobility assistance devices e.g. walker. Therefore, 30 CABG men (body mass index [BMI]: 25.11±1.57 kg/m²; age: 55.37 ±6.90

years; body mass: 75.45 ± 5.87 kg/m²) were recruited to participate in the present study and 15 men were randomly allocated into an experimental group (BMI: 24.94 ± 1.8 kg/m²; age: 54.58 ± 6.47 years; body mass: 74.75 ± 6.6) that underwent through an exercise intervention, and the others 15 subjects were randomly allocated to control group (BMI: 25.28 ± 1.34 kg/m²; age: 56.16 ± 7.5 years; body mass: 76.16 ± 5.23).

Experimental design

Aerobic training: The training protocol was performed three days a week, with a 24 hours interval between each exercise session, and a total of 24 meetings during the study protocol. Each exercise session lasted up to 42 minutes by the cardiopulmonary status and physical tolerance of each subject. The exercise session included treadmill walking (20 to 30 minutes), pedaling on a stationary bike (10 to 12 minutes), and ergometer use (10 minutes). Before the beginning of each training session, stretching exercises were used to warm up. The same stretching technique was used to cool down at the end of the session. The exercise intensity of 55% of patients' maximum heart rate was considered the target heart rate during the initial phases of the training, with gradually increased based on the patient's ability to reach 75% of the maximum heart rate in the last 7 to 10 meetings.

Resistance training: The resistance exercise program was performed three times a week for eight weeks, alternately with aerobic training. The initial sessions included three sets of up to eight repetitions, which increased up to 15 repetitions in the subsequent sessions. The resistance training session included Scott with a physioball ball, shoulder flexion, hip flexion, shoulder abduction, hip abduction, elbow flexion, ankle plantar, and dorsi ankle flexion. The movements were initially performed with eight repetitions using a light trband (yellow). Then, in each session, two repetitions were added to each movement to increase the number of repetitions to 15. Then the trband strength increased (pink) and the movements increased again with eight repetitions and gradually increased to 15 repetitions in the subsequent sessions. Each session was followed by stretching exercises for 5-10 minutes and cool-down movements for 5-10 minutes. The fluctuations of the patient's heart rate during the exercise were monitored by a monitoring system.

Instruments and procedures

Anthropometric Components: At the first visit to the laboratory, the participant's body weight and body fat (%BF) were measured with an Inbody720® digital de-

vice manufactured by South Korea. The height was assessed by a SEKA® digital scale device (cm/cm) manufactured in Germany. The BMI was calculated as the body weight, in kilograms, divided by the square of the height, in meters (kg/m²).

Cardiac Measurements: The heart rate was measured using Polar® F1tm Polarimeter and analyzed using the Karunen formula on three different occasions, at the beginning of the session, at the cool down, and at the end of the session. As the intensity of exercise increased, approximately 5% of the heart rate was added to the target heart rate every week [22-24]. The blood pressure, as well as the resting blood pressure, was analyzed using an ALPK-2 -500 device, recording the data that are later processed by the rehabilitation nurses after each training session

Gene Analysis: The subjects were instructed to arrive in the laboratory in a fasting condition 48 hours before and 48 hours after the last training session. During the visits, ten cc venous blood samples were obtained, in which a monocyte separation was performed using Ficoll Monocyte messenger ribonucleic acid (mRNA) purification. The samples were homogenized to obtain mRNA in RLT buffer and then combined with liquid nitrogen (2 mL) in an RNA-free microcentrifuge tube. Real-time PCR was used to evaluate the relative expression of ABCG5/8mRNA. Table 1 presents the sequence of primers used to measure the ABCG5 and ABCG8 genes.

Statistical analyses

All measurements and analyses were reported in mean \pm SD and were obtained using SPSS software, version 21 (SPSS™, Inc., Chicago, IL) at the significant level of $P < 0.05$. After examining the normality of data distribution through the Shapiro test, the research findings were analyzed using paired t test and dependent t test to compare pretest and posttest within and outside the group.

Results

The real-time PCR observed in the present study showed a significant difference between the aerobic training mixed with resistance exercises compared to the control group in the expression of ABCG5 ($P=0.001$) and ABCG8 ($P=0.001$) genes. Correlation t test results showed significant differences between pretest and posttest in the experimental group ($t=-4.517$, $P=0.001$) (Table 2). Figure 1 shows that changes in the expression of ABCG5 and ABCG8 genes in the aerobic-resistance training group compared to the control group increased significantly.

Table 1. Oligonucleotide primers sequenc

Gene	Type	Primer Sequence
ABCG5	G	F. ACCCAAAGCAAGGAACGGGAA
	B	R. CAGCGTTCAGCATGCCTGTGT
ABCG8	G	F. TCGTACCCTCTCTACGCCATCT
	B	R. GGACACGTAGTACAGGACCATGAA

Abbreviations: ABCG5/G8, adenosine triphosphate-(ATP)-binding cassette transporters G5/G8

Internal Medicine Today

Discussion

The present study investigated the impact of eight weeks of aerobic training combined with resistance exercises on the expression of ABCG5 and ABCG8 genes in CABG patients. The present study showed that eight weeks of aerobic training combined with resistance exercises increase the expression of ABCG5 and ABCG8 genes in CABG patients, which may reduce cardiovascular diseases.

One of the most dangerous cardiopathy is related to coronary artery disease (CAD), commonly reported as atherosclerosis cases, decreasing vessel wall elasticity due to the formation of atherosclerotic plaques, and thickening arteries due to an increased amount of cholesterol accumulation [22]. Increased endothelial abnormalities of some cholesterol transporters at the endothelial membrane surface are suppressed in expression and function, leading to increased cardiovascular diseases [23], including decreased expression and impaired function of RCT factors called ATP-dependent (ABC) box proteins in a way that these patients are resistant to interventions designed to regulate transcription to increase cholesterol transporters. Therefore, mechanisms that impair ABC transporters or affect actual cellular pathways should be directly treated [24].

The ABC family is subdivided into sequences, and ABCG is a subset of the large ABC family, which is a significant lipid transporter and has several subclasses, including ABCG1, ABCG2, ABCG3, ABCG4, ABCG5, ABCG8, ABCG11, ABCG12, and ABCG26 [25-30]. All of these ABCGs except ABCG2 play a crucial role in the

RCT process. Two members of the ABC transporter family, ABCG5 and ABCG8, which are heterodimeric and are often expressed in the liver and small intestine, restrict sterol uptake by the intestine and increase biliary secretion by the cholesterol-induced liver. The ABCG5, and ABCG8 transporters are both regulated by the hepatic X receptor [25, 31-35]. In other words, the liver X receptor (LXR), by upregulating ABCG5 and ABCG8, produces bile acid and secretes cholesterol into the bile, promoting fecal excretion of cholesterol in the intestine [17, 36-38].

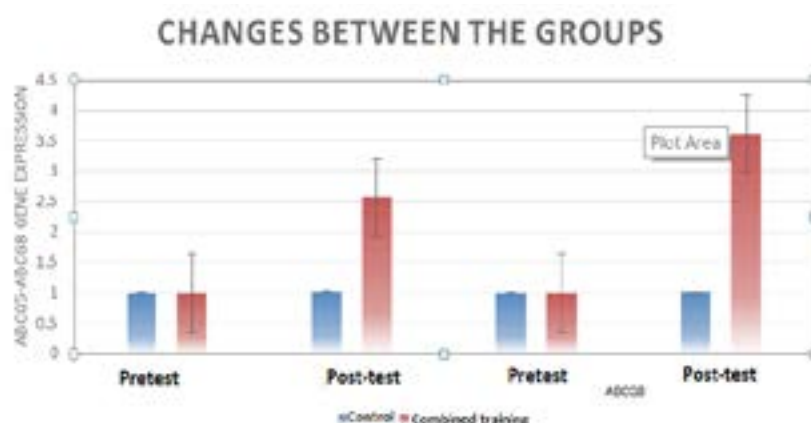
Overexpression of ABCG5 and ABCG8 transporter genes in mice reduces dietary cholesterol up to 50% by increasing biliary secretion of sterols. Conversely, abnormalities of both genes in mice led to a 3-fold increase in dietary plant sterol uptake, increasing plasma cytochrome levels by 30%, combined with decreased biliary cholesterol levels [26]. The beneficial effects of these transporters on cholesterol homeostasis have made them vital as therapeutic targets to prevent atherosclerotic cardiovascular disease. Nevertheless, although most studies have shown that exercise activities increase the expression of cholesterol transporters, and affect blood cholesterol levels [29-31], the most significant part of these studies was conducted to investigate the effects of physical activity on the mechanisms of expression of genes involved in the process of RCT, including the family of ABC transporters, especially type G often focused on animals, demonstrating a lack of knowledge regarding these effects in humans [27, 28].

Table 2. Changes in intra-group and inter-group research variables

Variables	F	P	t	P
ABCG5	24884	0.001	-4517	0.001
ABCG8	15520	0.001	-4263	0.001

Abbreviations: ABCG5/G8, adenosine triphosphate-(ATP)-binding cassette transporters G5/G8

Internal Medicine Today



Internal Medicine Today

Figure 1. Mean changes before and after the intervention of research variables adenosine triphosphate-(ATP)-binding cassette transporters G5/G8 (ABCG5- ABCG8)

In this context, a team of researchers reported that the expression levels of ABCG5 decreased in Sprague–Dawley female rats following moderate-intensity aerobic training on a treadmill (six weeks of incremental running from 15 m/min and 0% slope for 15 minutes a day [two weeks] to 60 minutes a day at 26 m/min 10% [four weeks] and five times [weekly]) [28]. Besides, another study examined the impact of training on the expression of the ABCG5 gene in intestinal tissue of female mice, and the findings showed the increased expression of this gene following exercise training (six weeks of incremental running at 15 m/min and 0% slope for 15 minutes a day to 60 minutes a day at 26 m/min at 10% slope, five times a week) [39]. In another study, Ghanbari Niaki et al reported an increase in the relative expression of ABCG5 visceral fat following aerobic exercise on the treadmill [40]. Nevertheless, Hosseini et al. examined the effects of aerobic training and high-intensity exercise on the expression of ABCG4, ABCG5, and ABCG8 genes in athlete muscles. Their results showed that one session of aerobic and high-intensity exercise induced the expression of genes involved in cholesterol transfer compared to the control group, but no significant differences were observed between the two experimental groups [41].

Rehabilitation programs are a crucial part of the treatment process aiming to return the patient to their optimal physical, psychological, and social conditions [42]. Life expectancy after cardiac rehabilitation has been shown to significantly increase, demonstrating the efficacy of these strategies. Training protocols reduce cardiovascular mortality by 20% to 25% and cardiovascular disease death by approximately 22% to 25% after a three-year follow-up study. Rehabilitation is also considered a facilitator in controlling risk factors in these individuals because it can slow or delay the disease process [42-45].

Based on the results of the present study and combined with several studies in animals, it can be suggested that the combination of aerobic training and resistance exercise is effective to enhance the RCT via ABCG5 and ABCG8 gene expression, and shows that it can be considered an effective and preventive treatment for CABG patients.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study has been approved by the ethical code IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1398.013 in [Islamic Azad University, Neishabour branch](#).

Funding

This article is taken from the PhD thesis of Farida Sadeghi Fazel, Department of Physical Education, [Islamic Azad University, Neishabour branch](#).

Authors' contributions

Conceptualization and Supervision: Rambod Khajei and Amir Rashid Lamir; Methodology: Amir Rashid Lamir; Data collection and Funding acquisition and Resources: Farida Sadeghi Fazel; Data analysis: Frida Sadeghi Fazel and Akbar Safipour Afshar; Investigation, Writing–original draft, and Writing–review & editing: All authors.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors of this article appreciate the participants in this study.



مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر آموزش ترکیبی بر روی ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در بیماران عمل قلب باز

فریدا صادقی فاضل^۱، امیر رشید لمیر^۲، رامبد خواجه‌ای^۱، اکبر صفی‌پور افشار^۳

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران.
۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی، مشهد، ایران.
۳. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Sadeghi Fazel F, Rashid Lamir A, Khajeie R, Safipour Afshar A. [The Effect of Combined Training on ABCG5 and ABCG8 in Coronary Artery Bypass Graft Patients (Persian)]. *Internal Medicine Today*. 2022; 28(3):398-411. <https://doi.org/10.32598/hms.28.3.3775.1>

<https://doi.org/10.32598/hms.28.3.3775.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۲۷ فروردین ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۵ اردیبهشت ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۱۰ تیر ۱۴۰۱

اهداف: بیماری‌های قلبی-عروقی ازجمله اصلی‌ترین عوامل مرگ‌ومیر در جوامع مدرن است. این نوع بیماری با نبود تحرک فیزیکی و بیان برخی ژن‌های دخیل در انتقال کلاسترول خون مرتبط است. پروتئین‌های انتقال نوار متصل با ATP (ژن‌های ABCG5 و ABCG8) بیان بسته ژن‌های 5 و 8 آدنوزین‌های وابسته به تری‌فسفات می‌باشد که عضو خانواده انتقال‌دهنده ABC است و نقش مهمی در کلاسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا و متابولیسم لیپوپروتئین‌ها دارد. فعالیت ژن‌های ABCG5/8 شامل حذف کلاسترول و کاهش سمی بودن آن است. افزایش فعالیت این دو عامل می‌تواند از تنگی عروق کرونری (آترواسکلروز) جلوگیری کند. هدف این مطالعه بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی مقاومتی بر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در بیماران جراحی بای‌پس عروق کرونری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: جمعیت مطالعه شامل ۳۰ مرد که به‌صورت داوطلبانه و تصادفی انتخاب شده و به ۲ گروه آزمایش (تعداد ۱۵ نفر) و کنترل (تعداد ۱۵ نفر) تقسیم شدند می‌باشد. گروه آزمایش ۸ هفته تمرین‌های هوازی مقاومتی انجام داد (۲ جلسه در هر هفته) درحالی‌که گروه کنترل هیچ نوع تمرینی دریافت نکرده بود. نمونه خون افراد ۴۸ ساعت پیش از اولین جلسه تمرینی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی درحالی گرفته شد که افراد روزه بودند. از تکنیک PCR شبه-کمی استفاده شد تا بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 اندازه‌گیری شود. آزمون‌های تی مستقل و تی جفتی مورد استفاده قرار گرفت تا داده‌ها در سطح اهمیت ۰/۰۵ در نسخه ۲۱ نرم‌افزار SPSS تحلیل شوند.

یافته‌ها: یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل، افزایش چشمگیر بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در mRNA خود به‌دلیل ۸ هفته تمرین‌های هوازی مقاومتی داشتند.

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های این تحقیق می‌توان چنین بیان کرد که تمرین‌های هوازی مقاومتی، بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 را افزایش می‌دهند که منجر به بهبود فرآیند انتقال کلاسترول می‌شود که در نهایت می‌تواند در بهبود بیماران جراحی بای‌پس عروق کرونری کمک کند و از بیماری‌های قلبی-عروقی جلوگیری کند.

کلیدواژه‌ها:

ژن ABCG5/ABCG8،
تمرین هوازی مقاومتی،
پیوند عروق کرونر، بیمار

* نویسنده مسئول:

رامبد خواجه‌ای

نشانی: نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نیشابور، دانشکده علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: ۱۱۴۱۴۰۹ (۹۱۵) +۹۸

پست الکترونیکی: r.khajei@iau-neyshabur.ac.ir

مقدمه

ایجاد می‌کند که می‌تواند سکنه‌های قلبی خفیف را به همراه داشته باشد [7، 8]. با این حال، این ۲ پروتئین استرول‌های گیاهی و کلسترول از انتروسیته‌ها به دستگاه‌های روده ترشح می‌کنند و آن‌ها را از سلول‌های کبدی در صفرا دفع می‌کنند؛ از این طریق منجر به کاهش کلسترول اضافه از دیواره‌های کرونری و کاهش سطوح کلسترول خون می‌شود؛ از این رو خطر گرفتگی عروق کرونری و سکنه‌های قلبی را کاهش می‌دهد [9]. بنابراین، ورزش به‌عنوان روشی مقرون به صرفه و مؤثر در کاهش کلسترول و متعاقباً درمان گرفتگی عروق کرونری در نظر گرفته می‌شود [2].

مطالعات اخیر نشان داده است که فعالیت فیزیکی می‌تواند موجب بهبود مراحل انتقال معکوس کلسترول شود، از جمله بهبود در میزان لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا از طریق افزایش فعالیت آنزیم لیسیتین-کلسترول اسپیل‌ترانسفرازه^۱ و بازگشت کلسترول از سلول‌ها از طریق فعالیت پروتئین ABC [10-14]. این مکانیزم‌ها بیان می‌کنند که فعالیت فیزیکی یک راهکار بالقوه برای بیماران دچار گرفتگی عروق کرونری می‌باشد که پس از عمل قلب باز^۲ پیشنهاد می‌شود [15]. با توجه به این امر که فعالیت فیزیکی مداوم با شدت پایین تا متوسط خطر بیماری‌های قلبی کرونری را کاهش می‌دهد [16، 17]. مطالعات متعددی به نقش ورزش در کاهش چشمگیر سطوح لیپید خون، کاهش لیپوپروتئین‌های با چگالی پایین و لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار پایین و متعاقباً افزایش لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا و بهبود شرایط سلامت این دسته از بیماران پرداخته‌اند [18-21]. بنابراین، با توجه به تأثیر ورزش بر سطوح کلسترول که با کاهش خطر عوامل بیماری‌های قلبی و عروقی مرتبط است. همچنین نتایج گزارش‌های بی‌نتیجه درباره بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8، این مطالعه درصدد است تا تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی مقاومتی را در بیان مجموعه‌ای از ژن‌های خاص در بیماران عمل قلب باز بررسی کند.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه شبه‌تجربی همراه با یک گروه کنترل بود. همچنین، این تحقیق پایبند بر تمامی دستورالعمل‌های معرفی‌شده در بیانیه هلسینکی و مطابق بر اصول اخلاقی مرتبط با آزمایش‌های انسانی می‌باشد. همه افراد حاضر در مطالعه از مزایا و معایب پروتوکول‌های حین مطالعه مطلع شدند. به‌طور کلی، ۳۰ مرد از طریق روش نمونه‌گیری در دسترس در بخش توان‌بخشی بیمارستان قلب جوادالامه انتخاب شدند. همه افراد انتخاب‌شده در ۱ سال گذشته عمل جراحی قلب بای‌پس انجام داده بودند. در مطالعه حاضر از ضوابط ورود و خروج که به شرح ذیل آمده است، استفاده شد تا گروه‌های مورد تحلیل یک‌دست شوند.

در کنار یک سبک زندگی کم‌تحرک، زندگی مدرن مملو از عوامل تشدید مشکلات سلامت از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی است. بررسی‌های شیوعی براساس عواملی چون تغذیه، سبک زندگی و ورزش نشان می‌دهد که افزایش بیماری‌های قلبی-عروقی عمدتاً با کاهش فعالیت فیزیکی و عادات غذایی ناسالم مانند مصرف مواد غذایی چرب و فرآوری‌شده مرتبط است [1]. بیماری‌های قلبی-عروقی که اغلب با پیشینه تنگی عروق کرونری (آترواسکلروز) آغاز می‌شوند از عوامل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی در بسیاری از کشورها مانند ایران است. سهم بالای موادی چون کلسترول در ایجاد بیماری‌های کرونری به‌عنوان مهم‌ترین عامل مرتبط با بیماری‌های قلبی شناخته شده است [2].

علی‌رغم مفید بودن کلسترول در حفظ چندین فرآیند مهم سلولی، بیش‌تولید آن می‌تواند عملکرد سلولی را به خطر بیندازد [3]. در بدن انسان، حدود دو سوم کلسترول از طریق لیپوپروتئین‌های با چگالی پایین^۱، حدود ۲۰ درصد آن توسط لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا^۲ و ۱۴ درصد دیگر از طریق لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار پایین^۳ جابه‌جا می‌شود [3]. زمانی که سطوح کلسترول‌های سلولی از سطوح فسفولیپیدهای موجود در غشا تجاوز می‌کند یا زمانی که کلسترول به کلسترول استر تبدیل می‌شود، کلسترول‌های اضافی در سلول سم ایجاد می‌کند [2]. تاکنون مکانیزم‌های متعددی در خصوص سمی بودن کلسترول معرفی شده است که شامل کریستال‌های کلسترول، تراکم مسیر آپوپتوز، تشکیل اکسیستول سمی و ناهماهنگی‌های کلسترولی می‌باشند که برای عملکرد آنزیم‌های خاص و مولکول‌های سیگنال‌دهنده مهم هستند. با وجود این، همان‌طور که در سطور قبل گفته شد، حذف کلسترول از سلول برای جلوگیری از آثار مضر افزایش کلسترول در سلول ضروری است [4].

انتقال معکوس کلسترول^۴ از دیواره رگ منجر به اتصال آپولیپوپروتئین AI می‌شود تا لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا ایجاد کند؛ با این هدف که کلسترول را از طریق پروتئین‌های انتقال آدنوزین تری‌فسفات از محیط سلول حذف کند [5]؛ این عمل به واسطه انتقال‌دهنده ABC می‌باشد [6]. انتقال‌دهنده‌های اصلی ترشح کلسترول صفرا ABCG5 و ABCG8 می‌باشند و کدهای آن‌ها نزدیک به یکدیگر در کروموزوم 2p21 است که در آن مکان تغییر این ژن‌ها یا عدم عملکرد این ۲ پروتئین منجر به اختلال لیپیدی با نام سیتوسترومی می‌شود. چنین اختلالاتی موجب تجمع کلسترول می‌شود که در نهایت تنگی عروق کرونری را

1. Low Density Lipoproteins (LDL)
2. High Density Lipoproteins (HDL)
3. Very Low Density Lipoproteins (VLDL)
4. Reverse Cholesterol Transportation (RCT)

5. Lecithin-Cholesterol Acyltransferase (LCAT)
6. Coronary Artery Bypass Surgery (CABG)

ضوابط ورود و خروج

سلامت فردی ادراکی، بینایی و شنوایی؛ نبودن فشارخون بالاتر از ۱۶۰ میلی‌تر جیوه^۶ و فشار خون دیاستولیک بالاتر از ۱۰۰ میلی‌لیتر جیوه؛ عدم استفاده از داروهای مشابه؛ و عدم استفاده از وسیله‌های کمک حرکتی مانند واکر. بنابراین، ۳۰ مرد با شرایط عمل قلب باز (شاخص توده بدن= $25/11 \pm 1/57$ کیلوگرم بر مترمربع؛ سن= $55/37 \pm 6/90$ سال؛ وزن= $75/45 \pm 5/87$ کیلوگرم) انتخاب شدند تا در مطالعه حاضر شرکت کنند. به صورت تصادفی، ۱۵ مرد در گروه آزمایش قرار گرفتند (شاخص توده بدن $74/75 \pm 6/6$ ؛ سن= $54/58 \pm 6/47$ سال؛ وزن= $74/75 \pm 6/6$ کیلوگرم) و مداخله ورزشی دریافت کردند؛ درحالی‌که ۱۵ نفر دیگر به صورت تصادفی در گروه کنترل قرار گرفتند و هیچ نوع مداخله‌ای دریافت نکردند ($25/28 \pm 1/3$ ؛ شاخص توده بدنی کیلوگرم بر مترمربع؛ سن= $56/16 \pm 7/5$ سال؛ وزن= $76/16 \pm 5/23$ کیلوگرم).

طراحی آزمایش

تمرین هوازی

قواعد تمرین هوازی به صورت ۳ روز در هفته با در نظر گرفتن ۲۴ ساعت فاصله زمانی بین هر جلسه تمرین که مجموعاً ۲۴ جلسه تمرینی در طول مطالعه بود. هر جلسه تمرینی به صورت انفرادی برگزار شد. با توجه به وضعیت شرایط قلبی ریوی و تحمل فیزیکی هر فرد، ۴۲ دقیقه زمان انجام هر جلسه بود. جلسات تمرینی شامل پیاده روی بر روی تردمیل (۲۰ تا ۳۰ دقیقه)، دوچرخه ثابت (۱۰ تا ۱۲ دقیقه) و استفاده از ارگومتر (۱۰ دقیقه) بود. پیش از آغاز جلسه تمرینی، ورزش‌های کششی جهت گرم کردن انجام می‌شد. همان تمرینات کششی جهت سرد کردن پس از تمرینات مورد استفاده قرار می‌گرفت. شدت تمرین معادل ۵۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیماران بود که به عنوان ضربان قلب هدف حین مراحل اولیه تمرین مشخص شد؛ سپس به صورت تدریجی با در نظر گرفتن قابلیت بیمار تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیماران در جلسات ۷ تا ۱۰ افزایش می‌یافت.

تمرینات مقاومتی

تمرینات مقاومتی ۳ مرتبه در هفته در طول ۸ هفته به صورت یک در میان با تمرینات هوازی انجام شد. جلسات اولیه شامل ۳ ست با ۸ تکرار بود و تا ۱۵ تکرار در جلسات بعدی افزایش می‌یافت. جلسات تمرینات مقاومتی شامل انجام حرکت اسکات با فیزیوپال، تمرین انقباض کول، تمرین انقباض باسن، انقباض کول، انقباض باسن، انقباض آرنج، پلانتر مچ پا و انقباض دورسی مچ پا بود. این حرکات ابتدا با ۸ تکرار به کمک تراباند سبک (زرد)

انجام شد. سپس، ۲ تکرار به هر حرکت در هر جلسه افزوده شد تا تعداد کل تکرارها به ۱۵ برسد. سپس، قدرت تراباند افزایش یافت (صورتی) و حرکات به صورت تدریجی از ۸ تکرار به ۱۵ تکرار در جلسات بعد رسیدند. هر جلسه با ۵ تا ۱۰ دقیقه تمرینات کششی جهت گرم کردن و سرد کردن همراه بود. نوسان ضربان قلب بیمار توسط دستگاه مانیتور بررسی می‌شد.

ابزارها و فرآیندها

اجزای پیکروسنجی (آنترپومتری)

در حضور اول در آزمایشگاه، وزن و درصد چربی^۸ شرکت‌کنندگان توسط دستگاه دیجیتال Inbody 720[®]، ساخته شده در کره جنوبی اندازه‌گیری شد. همچنین، قد شرکت‌کنندگان توسط دستگاه اندازه‌گیری قد دیجیتال سکا^۹ (سانتی‌متر) ساخته شده در آلمان اندازه‌گیری شد. ضریب شاخص توده بدنی نیز به عنوان وزن به کیلوگرم تقسیم بر مربع قد به متر اندازه‌گیری شد.

معیارهای قلبی

ضربان قلب از طریق Polar[®] F1tm پولار متر اندازه‌گیری شد و با فرمول کارون در ۳ موقعیت مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت (در ابتدای جلسه تمرینی؛ در زمان سرد کردن؛ در انتهای جلسه تمرینی). افزایش‌های ۵ درصدی مطابق با ضربان قلب در هر هفته به ضربان قلب هدف اضافه شد. مادامی که شدت تمرین‌ها افزایش می‌یافت [۲۲-۲۴]. فشارخون و همچنین فشار خون در استراحت از طریق دستگاه ALPK-2-500 مورد ارزیابی قرار گرفت. این داده‌ها بعداً توسط پرستاران توانبخشی پس از هر جلسه تمرینی بررسی می‌شد.

تحلیل ژن

از شرکت‌کنندگان خواسته شد تا در حالت روزه ۴۸ ساعت پیش از اولین تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین تمرین به آزمایشگاه مراجعه کنند. در زمان حضور، ۱۰ میلی‌لیتر خون از آنها گرفته شد و جداسازی مونوسیت از طریق پاک‌سازی mRNA Ficoll Monocyte صورت گرفت. نمونه‌ها یک‌دست شدند تا از آنها mRNA در محلول بافر RLT گرفته شود و سپس با محدود نیتروژن (۲ میلی‌لیتر) در لوله سانتیفریوژ میکرو خالی از RNA ترکیب شوند. از تکنیک PCR آبی برای ارزیابی بیان نسبی ژن‌های ABCG5/8 mRNA استفاده شد. ترتیب پرایمرهای استفاده شده برای اندازه‌گیری ژن‌های ABCG ۵ و ABCG 8 در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

8. Body Fat Percentages (BF)

9. SEKA

7. Millimeter of mercury (mmHg)

جدول ۱. ترتیب پرایمرهای ژن‌ها

ترتیب پرایمر	نوع	ژن
F.ACCCAAAGCAAGGAACGGGAA	G	ABCG5
R. CAGCGTTCAGCATGCCTGTGT	B	
F.TCGTACCCTCTCTACGCCATCT	G	ABCG8
R.GGACACGTAGTACAGGACCATGAA	B	

طب داخلی روز

(جدول شماره ۲). تصویر شماره ۱ نشان‌دهنده تغییرات در بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در گروه آزمایش در مقایسه با گروه کنترل را نشان می‌دهد که بیان‌گر یک افزایش چشمگیر است.

تحلیل آماری

همه اندازه‌گیری‌ها و تحلیل‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده و توسط نسخه ۲۱ نرم‌افزار SPSS در سطح معناداری $P \leq 0.05$ به دست آمده است. پس از بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از طریق آزمون شاپیرو ویلک^{۱۱}، یافته‌های تحقیق از طریق آزمون تی مستقل و آزمون تی جفتی^{۱۲} مورد ارزیابی قرار گرفتند تا داده‌های پیش‌آزمایش و پس‌آزمایش درون‌گروهی و برون‌گروهی مقایسه شوند.

بحث

مطالعه حاضر به بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی همراه با تمرینات مقاومتی در بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 در بیماران عمل قلب باز پرداخته است. مطالعه حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی همراه با تمرینات مقاومتی، بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 را در بیماران عمل قلب باز افزایش می‌دهد که می‌تواند منجر به کاهش بیماری‌های قلبی-عروقی شود.

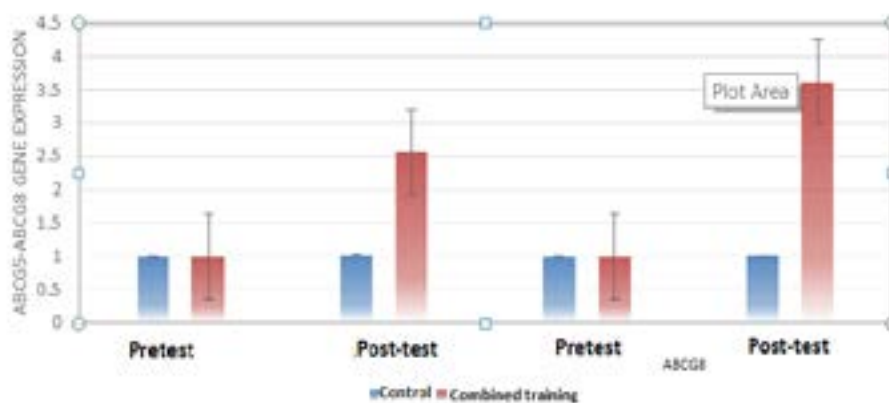
یافته‌ها

یکی از خطرناک‌ترین بیماری‌های قلبی مربوط به بیماری‌های عروقی کرونری است که عمدتاً تحت عنوان موارد گرفتگی عروقی کرونری معرفی می‌شوند. این نوع بیماری موجب کاهش خاصیت ارتجاعی دیواره رگ‌ها شده که دلیل آن تشکیل پلاک‌های آتروسکلروتیکی و افزایش ضخامت عروق به دلیل تجمع کلسترول می‌باشد [۲۲]. افزایش ناهنجاری‌های اندوتلیال برخی انتقال‌دهنده‌های کلسترول در سطح غشای اندوتلیال در بیان و عملکرد سرکوب شده که منجر به افزایش بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود [۲۳] و شامل کاهش بیان و عملکرد ناقص عوامل انتقال

تکنیک PCR آنی مورد استفاده در این مطالعه نشان داد که تفاوت معناداری میان تمرین هوازی همراه با تمرینات مقاومتی در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل در بیان ژن‌های ABCG5 ($P=0.001$) و ABCG8 ($P=0.001$) وجود دارد. نتایج همبستگی آزمون تی همچنین نشان داد تفاوت معناداری میان نتایج پیش و پس از آزمون در گروه کنترل وجود دارد ($t=-4/517$; $P=0.001$)

10. SPSS™, Inc., Chicago, IL
11. Shapiro-Wilk
12. Paired Samples T Test

CHANGES BETWEEN THE GROUPS



تصویر ۱. تغییرات میانگین پیش و پس از آزمایش متغیرهای تحقیق - ABCG5 و ABCG8

طب داخلی روز

جدول ۲. تغییرات در متغیرهای درون گروهی و برون گروهی

متغیر	F	P	T	P
ABCG5	۲۴۸۸۴	۰/۰۰۱	-۴۵۱۷	۰/۰۰۱
ABCG8	۱۵۵۲۰	۰/۰۰۱	-۴۲۶۳	۰/۰۰۱

طب داخلی روز

انتقال‌دهنده ABC، به‌ویژه گونه G اغلب متمرکز شده در حیوانات می‌باشد که نشان‌دهنده شکاف دانشی درخصوص تأثیر این امر بر انسان‌ها است [۲۸، ۲۷].

در این راستا، گروهی از محققین چنین گزارش کرده‌اند که سطح بیان ژن ABCG5 در موش‌های ماده اسپراگونه داولی^{۱۳} پس از فعالیت هوازی با شدت متوسط بر روی تردمیل کاهش یافت (۶ هفته دو افزایشی از ۱۵ متر/دقیقه با صفر درصد شیب ۱۵ دقیقه در روز (۲ هفته) تا ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۲۶ متر در دقیقه با ۱۰ درصد شیب (۴ هفته) ۵ مرتبه به‌صورت هفتگی) [۲۸]. به‌علاوه، مطالعات دیگر به بررسی تأثیر تمرین بر بیان ژن ABCG5 در بافت روده موش‌های ماده پرداختند و یافته‌های آن‌ها نشان می‌دهد که بیان این ژن پس از تمرین (۶ هفته دو افزایشی با سرعت ۱۵ متر/دقیقه و شیب صفر درصد و ۱۵ دقیقه در روز تا ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۲۶ متر در دقیقه و شیب ۱۰ درصد، ۵ بار در هفته) افزایش یافته است [۳۹]. در مطالعه قنبری نیاک و همکاران چنین گزارش می‌شود که بیان نسبی ژن ABCG5 چربی اطراف شکم پس از تمرین هوازی بر روی تردمیل افزایش یافته است [۴۰]. باوجوداین، حسینی و همکاران به بررسی تأثیر تمرینات هوازی و تمرینات با شدت بالا بر بیان ژن‌های ABCG4، ABCG5 و ABCG8 در ماهیچه ورزشکاران پرداختند. نتایج آن‌ها نشان داد که یک جلسه تمرین هوازی و تمرین با شدت بالا بیان ژن‌های دخیل در انتقال کلاسترول را در مقایسه با گروه کنترل تحریک کرده، اما هیچ‌گونه تفاوت معناداری میان دو گروه آزمایشی دیده نشده است [۴۱].

برنامه‌های توان‌بخشی بخش مهمی از فرآیند درمان در راستای بازگرداندن بیمار به شرایط فیزیکی، روانی و اجتماعی بهینه هستند [۴۲]. درواقع، چنین نشان داده شده است که امید به زندگی پس از بهبود قلبی به‌طرز چشمگیری افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده مزایای این نوع استراتژی‌ها می‌باشد. برنامه‌های تمرینی مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی‌عروقی را حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد و مرگ به‌دلیل بیماری قلبی‌عروقی را ۲۲ تا ۲۵ درصد ۳ سال پس از بررسی‌های ثانویه کاهش داده است. توان‌بخشی به‌عنوان یک تسهیل‌گر در کنترل عوامل ریسک در این افراد می‌باشد. از آنجاکه توان‌بخشی می‌تواند فرآیند بیماری را

معکوس کلاسترول با نام بسته پروتئین‌های وابسته به ATP (ABC) می‌باشد؛ به‌نحوی که این بیماران را در مقابل مداخلاتی که در جهت مرتب‌سازی رونوشت جهت افزایش انتقال‌دهنده کلاسترول می‌باشد، مقاوم می‌سازد. بنابراین، مکانیزم‌هایی که انتقال‌دهنده‌های ABC را مختل می‌کند یا بر مسیرهای سلولی واقعی تأثیر می‌گذارد، می‌بایست مستقیماً درمان شوند [۲۴].

خانواده ABC به ترتیب‌های مختلفی تقسیم می‌شود که ABCG بزرگترین زیرمجموعه خانواده ABC است که انتقال‌دهنده مهم لیپید می‌باشد و دارای زیرخانواده‌های متعددی از جمله ABCG26، ABCG12، ABCG11، ABCG8، ABCG5، ABCG4، ABCG3، ABCG2، ABCG1 می‌باشد [۲۵-۳۰]. تمامی این ABCG ها به‌جز ABCG2 نقش مهمی در فرآیند انتقال معکوس کلاسترول دارند. درواقع، ۲ عضو خانواده انتقال‌دهنده ABC، یعنی ABCG5 و ABCG8 که هترودیمریک بوده و اغلب در کبد و روده کوچک بیان می‌شوند. جذب استرول را در روده محدود می‌کند و ترشح صفرايي را از طریق کلاسترول‌های ایجاد شده در کبد افزایش می‌دهد. انتقال‌دهنده‌های ABCG5 و ABCG8 از طریق گیرنده‌های هپاتیک X کنترل می‌شوند [۳۱-۳۵]. به بیان دیگر، LXR از طریق بیان بیش از حد ABCG5 و ABCG8 موجب ایجاد اسید صفرا می‌شود و کلاسترول را در صفرا ترشح می‌کند که تقویت‌کننده دفع مدفوعی کلاسترول درون روده‌ها می‌باشد [۱۷، ۳۶-۳۸].

بیان بیش از اندازه انتقال‌دهنده‌های ژن ABCG5 و ABCG8 در موش‌ها کلاسترول غذایی را تا ۵۰ درصد از طریق افزایش ترشح صفرايي استرول کاهش می‌دهد. درعوض، ناهنجاری‌ها در هر ۲ ژن در موش‌ها منجر به افزایش ۳ برابری در جذب استرول در گیاهان غذایی شده که موجب افزایش سطوح سیتواسترول پلاسما تا ۳۰ درصد به همراه کاهش سطوح کلاسترول صفرايي می‌شود [۲۶]. مزایای این انتقال‌دهنده‌ها در هموستاز کلاسترول آن‌ها را اهداف درمانی مهم برای جلوگیری از بیماری‌های گرفتگی قلبی‌عروقی بدل کرده است. باوجوداین، گرچه بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی بیان انتقال‌دهنده‌های کلاسترول را افزایش می‌دهند و بر سطوح کلاسترول خون تأثیر می‌گذارند [۲۹-۳۱]، اما مهم‌ترین بخش این مطالعات در راستای بررسی تأثیر فعالیت‌های فیزیکی بر مکانیزم‌های بیان ژن‌های دخیل در فرآیند انتقال معکوس کلاسترول می‌باشد که شامل خانواده

13. Sprague – Dawley

کند یا به تأخیر بیاندازد [۴۲-۴۵].

براساس یافته‌های تحقیق حاضر و در کنار دیگر مطالعات حیوانی، می‌توان چنین بیان کرد که ترکیب تمرین‌های هوازی و تمرین‌های مقاومتی در بهبود انتقال معکوس کلسترول از طریق بیان ژن‌های ABCG5 و ABCG8 مؤثر است و به‌عنوان درمانی پیشگیری‌کننده برای بیماران عمل قلب باز مطرح می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه با کد اخلاقی IR.IAU.NEYSHABUR. REC.1398.013 در دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور تأیید شده است.

حامی مالی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه دکتری فریدا صادقی فاضل، گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و نظارت: رامبد خواجه‌ای و امیر رشید لمیر؛ روش‌شناسی: امیر رشید لمیر؛ تجزیه و تحلیل داده‌ها: فریدا صادقی فاضل و اکبر صفی پور افشار؛ گردآوری اطلاعات و تأمین مالی و منابع: فریدا صادقی فاضل؛ بررسی، نگارش‌پیش‌نویس اصلی و نگارش‌بررسی و ویرایش: همه نویسندگان.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از همه شرکت‌کنندگان در این تحقیق تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- [1] Nazari N, Hashemi-Javaheri AA, Rashid-Lami A, Alaviniya E. Effect of cardiac rehabilitation on strength and balance in patients after coronary artery bypass graft. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2013; 16(1):74-8. [Link]
- [2] Oram JF. HDL apolipoproteins and ABCA1: Partners in the removal of excess cellular cholesterol. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003; 23(5):720-7. [DOI:10.1161/01.ATV.0000054662.44688.9A]
- [3] Askari B, Rashidlamir A, Askari A, Habibian M, Saadatniya A. Effect of eight weeks of cardiac rehabilitation training on PPAR- α gene expression in CABG patients. *Medical Laboratory Journal*. 2018; 12(2):27-31. [DOI:10.29252/mlj.12.2.27]
- [4] Hattori H, Kujiraoka T, Egashira T, Saito E, Fujioka T, Takahashi S, et al. Association of coronary heart disease with pre- β -HDL concentrations in Japanese men. *Clinical Chemistry*. 2004; 50(3):589-95. [DOI:10.1373/clinchem.2003.029207]
- [5] Justice JE. Management of cholesterol in the diabetic patient [MSc, thesis]. United States: Northern Kentucky University; 2004. [Link]
- [6] Yeboah J. more-intensive vs less-intensive LDL-cholesterol lowering reduces mortality. *Annals of Internal Medicine*. 2018; 169(2):JC6. [DOI:10.7326/ACPIC-2018-169-2-006]
- [7] Axmann M, Strobl WM, Plochberger B, Stangl H. Cholesterol transfer at the plasma membrane. *Atherosclerosis*. 2019; 290:111-7. [DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.022]
- [8] Rashidlamir A, Saadatnia A, Ebrahimi-Atri A, Delphan M. Effect of eight weeks of wrestling and circuit fitness training on APO lipoprotein AI and lymphocyte ABCA1 gene expression in well-trained wrestlers. *International Journal of Wrestling Science*. 2011; 1(2):48-53. [DOI:10.1080/21615667.2011.10878931]
- [9] Yu XH, Qian K, Jiang N, Zheng XL, Cayabyab FS, Tang CK. ABCG5/ABCG8 in cholesterol excretion and atherosclerosis. *Clinica Chimica Acta*. 2014; 428:82-8. [DOI:10.1016/j.cca.2013.11.010]
- [10] Lee JY, Kinch LN, Borek DM, Wang J, Wang J, Urbatsch IL, et al. Crystal structure of the human sterol transporter ABCG5/ABCG8. *Nature*. 2016; 533(7604):561-4. [DOI:10.1038/nature17666]
- [11] Zein AA, Kaur R, Hussein TO, Graf GA, Lee JY. ABCG5/G8: A structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochemical Society Transactions*. 2019; 47(5):1259-68. [DOI:10.1042/BST20190130]
- [12] Tada H, Okada H, Nomura A, Takamura M, Kawashiri MA. Beneficial effect of ezetimibe-atorvastatin combination therapy in patients with a mutation in ABCG5 or ABCG8 gene. *Lipids in Health and Disease*. 2020; 19(1):3. [DOI:10.1016/S0735-1097(19)32342-3]
- [13] Neumann J, Rose-Sperling D, Hellmich UA. Diverse relations between ABC transporters and lipids: An overview. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes*. 2017; 1859(4):605-18. [DOI:10.1016/j.bbmem.2016.09.023]
- [14] Tiainen S, Kiviniemi A, Hautala A, Huikuri H, Ukkola O, Tokola K, et al. Effects of a two-year home-based exercise training program on oxidized LDL and HDL lipids in coronary artery disease patients with and without type-2 diabetes. *Antioxidants*. 2018; 7(10):144. [DOI:10.3390/antiox7100144]
- [15] Ahn N, Kim K. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in cardiovascular disease: Effect of exercise training. *Integrative Medicine Research*. 2016; 5(3):212-5. [DOI:10.1016/j.imr.2016.07.001]
- [16] Ruiz-Ramie JJ, Barber JL, Sarzynski MA. Effects of exercise on HDL functionality. *Current Opinion in Lipidology*. 2019; 30(1):16-23. [DOI:10.1097/MOL.0000000000000568]
- [17] Miozzo AP, Stein C, Marcolino MZ, Sisto IR, Hauck M, Coronel CC, et al. Effects of high-intensity inspiratory muscle training associated with aerobic exercise in patients undergoing CABG: Randomized clinical trial. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018; 33(4):376-83. [DOI:10.21470/1678-9741-2018-0053]
- [18] Ghanbari-Niaki A, Rahmati-Ahmadabad S, Zare-Kookandeh N. ABCG8 gene responses to 8 weeks treadmill running with or without Pistachia atlantica (Baneh) extraction in female rats. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012; 10(4):604-10. [DOI:10.5812/ijem.5305]
- [19] Wang J, Mitsche MA, Lütjohann D, Cohen JC, Xie XS, Hobbs HH. Relative roles of ABCG5/ABCG8 in liver and intestine. *Journal of Lipid Research*. 2015; 56(2):319-30. [DOI:10.1194/jlr.M054544]
- [20] LeCheminant JD, Tucker LA, Bailey BW, Peterson T. The relationship between intensity of physical activity and HDL cholesterol in 272 women. *Journal of Physical Activity and Health*. 2005; 2(3):333-44. [DOI:10.1123/jpah.2.3.333]
- [21] Elmer DJ, Laird RH, Barberio MD, Pascoe DD. Inflammatory, lipid, and body composition responses to interval training or moderate aerobic training. *European Journal of Applied Physiology*. 2016; 116(3):601-9. [DOI:10.1007/s00421-015-3308-4]
- [22] Glenney SS, Brockemer DP, Ng AC, Smolewski MA, Smolgovskiy VM, Lepley AS. Effect of exercise training on cardiac biomarkers in at-risk populations: A systematic review. *Journal of Physical Activity and Health*. 2017; 14(12):968-89. [DOI:10.1123/jpah.2016-0631]
- [23] Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*. 2007; 167(10):999-1008. [DOI:10.1001/archinte.167.10.999]
- [24] Rashidlamir A, Dastani M, Saadatnia A, Bassami MR. Effect of cardiac rehabilitation training on ABCA1 expression in lymphocytes of patients undergoing coronary artery bypass graft operation. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2018; 20(6):e11277. [DOI:10.5812/zjrms.11277]
- [25] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(12):e67-492. [DOI:10.1161/CIR.0000000000000573]
- [26] Rashidlamir A. [Investigation of the effect of aerobic and resistance exercises on peripheral blood mononuclear cells ABCG1 gene expression in female athletes (Persian)]. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2012; 20(1):1-9. [Link]
- [27] Rahmati-Ahmadabad S, Broom DR, Ghanbari-Niaki A, Shirvani H. Effects of exercise on reverse cholesterol transport: A systemized narrative review of animal studies. *Life Sciences*. 2019; 224:139-48. [DOI:10.1016/j.lfs.2019.03.058] [PMID]
- [28] Ma Z, Deng C, Hu W, Zhou J, Fan C, Di S, et al. Liver X receptors and their agonists: Targeting for cholesterol homeostasis and cardiovascular diseases. *Current Issues in Molecular Biology*. 2017; 22:41-64. [DOI:10.21775/cimb.022.041] [PMID]
- [29] Patel SB, Graf GA, Temel RE. Thematic review series: Lipid transfer proteins ABCG5 and ABCG8: More than a defense against xenosterols. *Journal of Lipid Research*. 2018; 59(7):1103-13. [DOI:10.1194/jlr.R084244]

- [30] Wilund KR, Feeney LA, Tomayko EJ, Weiss EP, Hagberg JM. Effects of endurance exercise training on markers of cholesterol absorption and synthesis. *Physiological Research*. 2009; 58(4):545-52. [DOI:10.33549/physiolres.931515]
- [31] Ngo Sock ET, Farahnak Z, Lavoie JM. Exercise training decreases gene expression of endo-and xeno-sensors in rat small intestine. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2014; 39(10):1098-103. [DOI:10.1139/apnm-2013-0573]
- [32] Rocco DD, Okuda LS, Pinto RS, Ferreira FD, Kubo SK, Nakandakare ER, et al. Aerobic exercise improves reverse cholesterol transport in cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *Lipids*. 2011; 46(7):617-25. [DOI:10.1007/s11745-011-3555-z] [PMID]
- [33] Marinangeli CP, Varady KA, Jones PJ. Plant sterols combined with exercise for the treatment of hypercholesterolemia: Overview of independent and synergistic mechanisms of action. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2006; 17(4):217-24. [DOI:10.1016/j.jnutbio.2005.09.003]
- [34] Rashidlamir A, Ghanbari-Niaki A, Saadatnia A. The Effect of eight weeks of wrestling and wrestling technique based circuit training on lymphocyte ABCA1 gene expression and plasma apolipoprotein AI. *World Journal of Sport Sciences*. 2011; 4(2):144-50. [Link]
- [35] Degirolamo C, Sabba C, Moschetta A. Intestinal nuclear receptors in HDL cholesterol metabolism. *Journal of Lipid Research*. 2015; 56(7):1262-70. [DOI:10.1194/jlr.R052704] [PMCID]
- [36] Wang HH, Garruti G, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: Recent advances in reverse cholesterol transport. *Annals of Hepatology*. 2017; 16(S 1):S27-42. [DOI:10.5604/01.3001.0010.5495]
- [37] Divine JK, Staloch LJ, Haveri H, Jacobsen CM, Wilson DB, Heikinheimo M, et al. GATA-4, GATA-5, and GATA-6 activate the rat liver fatty acid binding protein gene in concert with HNF-1 α . *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004; 287(5):G1086-99. [DOI:10.1152/ajpgi.00421.2003]
- [38] Broderick TL, Parrott CR, Wang D, Jankowski M, Gutkowska J. Expression of cardiac GATA4 and downstream genes after exercise training in the db/db mouse. *Pathophysiology*. 2012; 19(3):193-203. [DOI:10.1016/j.pathophys.2012.06.001]
- [39] Xiao J, Xu T, Li J, Lv D, Chen P, Zhou Q, et al. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014; 7(2):663-9. [PMID]
- [40] Broderick TL, Wang D, Jankowski M, Gutkowska J. Unexpected effects of voluntary exercise training on natriuretic peptide and receptor mRNA expression in the ob/ob mouse heart. *Regulatory Peptides*. 2014; 188:52-9. [DOI:10.1016/j.regpep.2013.12.005]
- [41] Jafari M. [Effect of physical activity on prevention and treatment of atherosclerosis: Focus on activity of ABCG5 and ABCG8 genes (Persian)]. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2019; 21(3):13-23. [Link]
- [42] Côté I, Ngo Sock ET, Lévy É, Lavoie JM. An atherogenic diet decreases liver FXR gene expression and causes severe hepatic steatosis and hepatic cholesterol accumulation: Effect of endurance training. *European Journal of Nutrition*. 2013; 52(5):1523-32. [DOI:10.1007/s00394-012-0459-5]
- [43] Ghanbari-Niaki A, Kookandeh NZ, Kookandeh AZ. ABCG5 gene responses to treadmill running with or without administration of Pistachio atlantica in female rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2014; 17(3):162-71. [doi:10.22038/ijbms.2014.2401]
- [44] Hosseini Sm, Darrudi S, Talebi K, Rashidlamir A. [Effect of hit and aerobic exercises on ABCG4, ABCG5 and ABCG8 gene expression female athletes (Persian)]. *International Sports Science Conference*. 2017; (4). [Link]
- [45] Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*. 2004; 116(10):682-92. [DOI:10.1016/j.amjmed.2004.01.009]

This Page Intentionally Left Blank