

## An Investigation of the Effect of Eight Weeks of Combined Exercise on C-Agrin Terminus Fragment and Insulin-like Growth Factor I on CABG Patients

Sahar Alaie S<sup>1</sup>, Rashid-lamir A<sup>2</sup>, Khajei R<sup>3</sup>, Barchaste Yazdi A<sup>4</sup>

### Abstract

**Purpose:** This study aimed to investigate the effect of eight weeks of combined exercise on CAF and some sarcopenia factors in CABG patients.

**Methods:** Twenty-four CABG middle-aged men participated in this study. Then, participants were randomly divided into two groups of 12-individuals of combination exercise group (mean age  $54.58 \pm 6.47$  years, height  $173.04 \pm 3.15$  cm and weight  $74.75 \pm 6.60$  kg) and control group (mean age  $50.70 \pm 7.70$  years, height  $173.50 \pm 3.69$  cm and mean weight of  $76.16 \pm 5.23$  kg). Anthropometric indices and serum CAF and IGF-1 blood parameters were prepared and analyzed before and after the training. The eight-week combined exercise program was conducted in three sessions with the supervision of cardiac rehabilitation specialists. Data were analyzed using repeated measures analysis of variance and Bonferroni post hoc test and significant level was considered less than 0.05.

**Results:** In combined exercise group, serum levels of CAF and IGF-1 significantly increased in the post-test compared to the pre-test ( $p < 0.001$ ). Also, after exercise, serum levels of CAF ( $p < 0.001$ ) and IGF-1 ( $p = 0.017$ ) in patients in the combined exercise group were significantly higher than the control group. While serum levels of CAF ( $p = 0.365$ ) and IGF-1 ( $p = 0.679$ ) before training did not differ significantly between the two groups.

**Conclusion:** A short-term combination training in CABG patients increased CAF but no change in IGF-1 levels. Further research is needed to determine whether CAF or IGF-1 biomarkers can reflect the muscle quality of adaptation.

**Keywords:** Coronary artery bypass grafting, C-Agrin terminus fragment, Combined exercise, Insulin-like growth factor-one, cardiac patients

Received: 2020.07.27 Accepted: 2020.11.14

### بررسی تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر مقادیر قطعه پایانه C آگرینی و فاکتور رشد شبه انسولینی یک روی بیماران CABG

سحر علایی<sup>۱</sup>، امیر رشید لمیر<sup>۲</sup>، رامبد خواجه ای<sup>۳</sup>، آمنه برجسته یزدی<sup>۴</sup>

**هدف:** پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر مقادیر قطعه پایانی C آگرینی و فاکتور رشد شبه انسولینی یک روی بیماران بیمار عمل بای پس قلبی (CABG; Coronary Artery Bypass Graft Surgery) انجام شد.

**روش بررسی:** تعداد ۲۴ نفر مرد میانسال CABG در این مطالعه شرکت کردند. سپس شرکت کنندگان به صورت تصادفی به دو گروه ۱۲ نفر تمرین ترکیبی (میانگین سنی  $54/58 \pm 6/47$  سال، قد  $173/04 \pm 3/15$  و وزن  $74/75 \pm 6/60$  کیلوگرم) و گروه کنترل (میانگین سنی  $50/70 \pm 7/70$  سال، قد  $173/50 \pm 3/69$  متر و میانگین وزنی  $76/16 \pm 5/23$  کیلوگرم) تقسیم شدند. شاخص‌های آنترپومتریک و متغیرهای خونی قطعه پایانی C آگرینی (C-Agrin Terminus Fragment; CAF) و عامل رشد شبه انسولین یک (Insulin-Like Growth Factor-One; IGF-1) سرمی قبل و بعد دوره تمرینی تهیه و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برنامه تمرین ترکیبی برای مدت هشت هفته با تواتر سه جلسه و زیر نظر متخصصین باز توانی قلبی انجام شد. با استفاده از نرم افزار

SPSS تجزیه و تحلیل داده‌ها با روش آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح خطای  $0.05 <$  انجام شد.

**یافته‌ها:** تمرین ترکیبی سبب افزایش معنی دار سطوح سرمی CAF و IGF-1 در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون گردید ( $p < 0.001$ ). همچنین پس از انجام تمرینات، سطوح سرمی CAF ( $p < 0.001$ ) و IGF-1 ( $p = 0.017$ ) در بیماران گروه تمرینات ترکیبی به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود. درحالی‌که قبل از انجام تمرینات سطوح سرمی CAF ( $p = 0.365$ ) و IGF-1 ( $p = 0.679$ ) بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت.

**نتیجه‌گیری:** یک دوره تمرین ترکیبی کوتاه مدت در بیماران CABG سبب بالا رفتن CAF گردید؛ در حالی که تغییری در سطوح IGF-1 مشاهده نگردید. تحقیقات بیشتری لازم است تا مشخص شود که آیا CAF یا سایر نشانگرهای زیستی می‌توانند سازگاری کیفی عضلات را منعکس کند.

**کلمات کلیدی:** بیمار عمل بای پس قلبی، قطعه پایانی C آگرنی، تمرین ترکیبی، عامل رشد شبه انسولین یک، بیماران قلبی نویسنده مسئول: امیر رشیدلمیر، [amir.rashidlamir@gmail.com](mailto:amir.rashidlamir@gmail.com) ORCID: 0000-0001-6180-8554

آدرس مشهد، دانشگاه فردوسی، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی

۱- دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور، نیشابور، ایران

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

۳- استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور، نیشابور، ایران

## مقدمه

عضلانی تقریباً هشت درصد در هر دهه تا سن ۷۰ سالگی ادامه دارد و بعد از آن، به ازای هر دهه ۱۵ درصد توده عضلانی کاهش می‌یابد. بنابراین ۴۰ درصد محیط عضله در طی ۳۰ تا ۶۰ سالگی از بین می‌رود (۶). تغییرات در توده عضلانی تحت تأثیر افزایش سن است که منجر به کاهش در اندازه و تعداد فیبرهای عضلانی می‌گردد؛ همچنین دیگر فاکتورها از قبیل فعالیت بدنی، تغذیه، استرس اکسیداتیو و تغییرات هورمونی در این امر دخیل هستند. نتایج تحقیقات نشان داده است که تغییرات معنی دار در عملکرد غدد درون‌ریز با افزایش سن صورت می‌گیرد. سطوح هورمون‌های آنابولیک مانند هورمون‌های تستوسترون، رشد، دهیدرواپی اندروسترون و استروژن با افزایش سن کاهش می‌یابد. کاهش سطوح هورمون‌های آنابولیک ممکن است مسئول برخی تغییرات ترکیب بدنی به ویژه توده عضلانی و کاهش عملکرد باشد که با فرایند پیری همراه است. در مردان تغییرات وابسته به سن تحت تأثیر کاهش عامل رشد شبه انسولین و هورمون تستوسترون است که ارتباط معنی داری با توده عضلانی و تغییرات ترکیب بدن ارتباط دارد

امروزه بیماری‌های قلبی عروقی و از میان آن‌ها، بیماری عروق کرونر یکی از اصلی‌ترین علل مرگ و میر در جهان محسوب می‌شود. طبق پیش‌بینی سازمان بهداشت جهانی بیماری‌های قلبی عروقی عامل اصلی مرگ و میر در سراسر دنیا در سال ۲۰۲۰ خواهد بود (۱). بیماری‌های قلبی-عروقی در کشور ۱۹/۴ درصد می‌باشد که از بین افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی؛ تقریباً ۴۶ درصد جان خود را از دست می‌دهند (۲،۳).

بنابراین عدم فعالیت جسمانی یا ورزشی در بلندمدت سبب مستعد کردن فرد به بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود؛ همچنین اثرات عدم فعالیت‌های ورزشی و افزایش سن بر میزان کاهش توده عضلانی آشکار می‌شود که می‌تواند پیامدهای ناگواری را در پی داشته باشد. این تغییرات مقدمه بروز ناتوانی در بزرگسالان مسن است (۴)؛ که به کاهش حجم عضلات یا سارکوپنیا (Sarcopenia) در اثر افزایش سن و بی‌حرکی منتهی می‌گردد (۵). کاهش پیش‌رونده توده عضلانی تقریباً در ۴۰ سالگی اتفاق می‌افتد. کاهش توده

(۷،۸).

به تمرین هوازی موجب بهبود بیشتر این متغیرها در بیماران CABG می شود یا خیر؟ لذا، با توجه به محدود اطلاعات موجود در این زمینه لزوم اجرای مطالعات کنترل شده بیشتر که به بررسی و ارائه یک برنامه تمرین باز توانی قلبی بهتر و مفیدتر بپردازد، بیش از پیش احساس می شود. بنابراین، هدف مطالعه حاضر مقایسه یک دوره تمرین هوازی و ترکیبی بر مقادیر CAF و IGF-1 در بیماران CABG می باشد.

### روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع کاربردی و بصورت نیمه تجربی (پیش آزمون- پس آزمون) بود. جامعه آماری پژوهش حاضر را افراد مرد میانسال CABG تشکیل دادند که بر اساس شرایط ورود به پژوهش شامل؛ دامنه‌ی سنی بین ۴۰ تا ۶۰ سال، دارای سلامتی شناختی، بینایی و شنوایی، فشارخون ۱۰۰ تا ۱۶۰ میلی‌متر جیوه، نداشتن بیماری‌های حاد و پیشرفته، مصرف نکردن داروهای اعصاب، استفاده نکردن از وسایل کمکی مثل عصا و واکر برای راه رفتن بود. حجم نمونه با استفاده از نرم افزار آماری جی پاور (G\*Power) با ورود مولفه‌های سطح معناداری ۵ درصد ( $\alpha=0/05$ )، وان آزمون ۸۰ درصد ( $\beta=0/2$ )، و اندازه اثر متوسط ( $d=0/3$ ) و تعداد را، برابر ۲۴ مورد (۲ گروه ۱۲ تایی) به دست آمد (پیوست ۱). معیارهای خروج از پژوهش شامل؛ بروز اختلالات تنفسی در حین تمرین، عدم توانایی و یا عدم تمایل بیمار جهت تکمیل دوره تمرینی، عدم شرکت سه جلسه در برنامه تمرینی، بروز بی‌نظمی‌های کمپلکس، تغییرات (بالا یا پایین افتادن) بین موج S (پایان انقباض بطن) و موج T (استراحت قلب) (ST؛ Segment Elevation) بود. در بین جلسات تمرین شرکت‌کنندگان به صورت تصادفی در دو گروه کنترل (۱۲ نفر)، تمرین ترکیبی (۱۲ نفر) تقسیم بندی شدند. همچنین توسط پژوهشگر به کلیه شرکت‌کنندگان درباره چگونگی و نحوه اجرای روند پژوهش و همچنین نتایج احتمالی اطلاعات کامل داده شد و از آن‌ها خواسته شد پس از مطالعه، رضایت نامه شرکت در پژوهش را امضاء و تکمیل نمایند. پس از تعیین نمونه و گروه بندی از شرکت‌کنندگان شاخص‌های آنروپومتریک نظیر قد ایستاده، وزن و شاخص توده بدنی اندازه‌گیری شد. همچنین نمونه‌های خونی متغیرهای CAF

یکی از هورمون‌هایی که نقش چشمگیری در افزایش توده عضلانی دارد، عامل رشد شبه انسولین یک (Insulin-Like Growth Factor-One; IGF-1) است. در واقع، IGF-1 واسطه اصلی اثرگذاری هورمون رشد بر سلول می باشد که رشد نظام مند بدن را تحریک کرده و باعث پیشبرد رشد تقریباً تمامی سلول‌های بدن به ویژه عضلات اسکلتی، مفاصل، استخوان‌ها، کلیه، کبد، سلول‌های عصبی، سلول‌های خونی و ریه می شود (۹). نشان داده شده است که سطوح این هورمون تحت تأثیر تمرینات مقاومتی افزایش پیدا می کند که عاملی برای افزایش بهبود عضلات در افراد مختلف است (۱۰-۱۳). همچنین یکی دیگر از عوامل مهم در کیفیت عضلات اسکلتی، قطعه پایانی C آگرینی (C-Agrin Terminus Fragment; CAF) است که یک شاخص گردش خونی بوده و منعکس کننده بازسازی ساختار عضلانی است. CAF قطعه پپتیدی که از پروتئین آگرین مشتق می شود. به طور طبیعی، پروتئین آگرین در حفظ و نگهداری پیوندگاه عصبی عضلانی مهم است (۱۴، ۱۵). تحقیقات نشان داده است در افراد مسن، سطح گردش خونی CAF افزایش می یابد و تغییر در سطح سرمی CAF یک پیش بینی کننده تغییر در توده و قدرت عضلانی است (۱۶). برنامه‌های باز توانی قلبی به منظور کاهش بروز بیماری‌های قلبی-عروقی، کاهش خطر مرگ ناگهانی یا سکتته مجدد، کنترل علائم قلبی و تثبیت و معکوس نمودن روند آترواسکلروز و بهبود موقعیت روانی-اجتماعی انجام می شود (۱۷).

تحقیقات انجام شده در این باره نشان داده اند استفاده از برنامه تمرینی ترکیبی موجب بهبود وضعیت عملکردی و کیفیت زندگی بیماران قلبی می شوند، هنوز اختلاف‌های زیادی در مورد شدت، مدت و نوع برنامه تمرینی بهینه جهت استفاده از مزایای حداکثری این قبیل برنامه‌ها وجود دارد (۲۰-۱۸). بنابراین، در حال حاضر تعیین اینکه تمرین ترکیبی نسبت به تمرین هوازی یا تمرین مقاومتی به‌تنهایی نسبت به همدیگر بر بهبود عوامل مؤثر در سارکوپنیا در بیماران جراحی عمل بای پس قلبی (Coronary Artery Bypass Graft Surgery; CABG) برتری دارند، نامشخص است و معلوم نیست آیا اضافه کردن تمرین مقاومتی

و IGF-1 تغییرات سطوح سرمی اندازه‌گیری گردید. برنامه تمرین برای مدت هشت هفته با تواتر سه روز در هفته انجام شد. در پایان دوره تمرینی متغیرهای ترکیب بدنی و خونی اندازه‌گیری شد.

### اندازه‌گیری شاخص آنتروپومتریکی

در این پژوهش از دستگاه قد سنج و ترازوی مارک سکا برای اندازه‌گیری متغیر قد و وزن شرکت‌کنندگان استفاده شد. سپس برای به دست آوردن شاخص توده بدنی، از طریق نسبت وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر استفاده گردید و عدد آن ثبت شد.

### نحوه اندازه‌گیری بیومارکرهای خونی

نمونه‌های خونی در نوبت صبح و طی دو مرحله قبل و بعد از دوره تمرین و توسط فرد متخصص به میزان پنج سی‌سی از ورید آنتی‌کوبیتال بازویی تهیه گردید. پس از جداسازی سرم در دمای منفی ۸۰ درجه سانتیگراد نگهداری و سپس CAF و IGF-1 به روش الیزا اندازه‌گیری شد. حساسیت کیت های شرکت Zellbio ساخت کشور آلمان ۰/۱ پیکومول در لیتر و ۰/۰۹ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. از شرکت‌کننده‌ها خواسته شد ۴۸ ساعت پیش و پس از انجام خون‌گیری از فعالیت‌های بدنی شدید اجتناب ورزند و در وضعیت ناشتایی به میزان حداقل ۱۰ تا ۱۲ ساعت پیش از خون‌گیری باشند.

### برنامه تمرین ترکیبی

بیماران در یک دوره ۲۴ جلسه‌ای، تمرینات ورزشی را به صورت سه روز در هفته انجام دادند. هر جلسه باز توانی قلبی، با توجه به ارزیابی‌ها (وضعیت قلبی ریوی، آزمون تحمل ورزش) به مدت ۶۰ تا ۹۰ دقیقه انجام شد. برنامه درمانی شامل: راه رفتن روی تردمیل (۲۰-۳۰ دقیقه)، رکاب زدن دوچرخه ثابت (۱۲-۱۰ دقیقه)، استفاده از ارگومتر دستی (۱۰ دقیقه) بود. همه افراد این گروه تمرینات فوق را طی هر جلسه درمانی انجام دادند. در هر جلسه درمانی، برای گرم کردن در ابتدا و سرد کردن تدریجی در انتهای برنامه ورزشی، از تمرینات کششی انجام شد. ورزش‌ها با شدت متوسط آغاز شد. علاوه بر این میزان خستگی و بروز علائم قلبی، ۶۰ درصد

حداکثر ضربان قلب بیماران در زمان آزمون ورزش به عنوان ضربان قلب هدف برای بیماران در نظر گرفته شد (۲۱) و بر این اساس مدت زمان و شدت تمرینات تنظیم گردید. شدت و مدت زمان تمرینات به تدریج و بر اساس توانایی افزایش یافت به نحوی که در هفت الی ده جلسه آخر به ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیماران رسید (۲۳، ۲۲). برنامه تمرین مقاومتی برای مدت هشت جلسه با تواتر سه جلسه در هفته انجام شد که شامل حرکات مشخص و در سه ست با تواتر هشت تکرار برای هر حرکت در جلسات اولیه بود و به تدریج این افزایش در تعداد تکرار حرکت تا ۱۵ تکرار رسید (سه ست). تعداد ست‌ها برای هر حرکت سه مرتبه بود. زمان استراحت بین هر حرکت ۶۰ تا ۹۰ ثانیه و بین هر ست ۱۸۰ ثانیه بود. حرکات شامل: اسکات با توپ فیزیوپال، فلکشن شانه، فلکشن هیپ، آبداکشن شانه، آبداکشن هیپ، فلکشن آرنج، پلانتر فلکشن مچ پا، دورسی فلکشن مچ پا بود. حرکات در ابتدا هشت تکرار با استفاده از تریبند ضعیف (زرد رنگ) انجام شد. سپس در هر جلسه به هر حرکت، دو تکرار افزوده شد تا تعداد تکرارهای هر حرکت به ۱۵ تکرار برسد. سپس قدرت تریبند (صورتی رنگ) افزایش یافت به همین خاطر مجدداً حرکات در ابتدا با هشت تکرار و به مرور تا ۱۵ تکرار در جلسات بعدی افزایش یافت (۲۴).

تمامی جلسات تمرینی تحت نظارت مستقیم محقق و دو پرستار متخصص باز توانی قلب و با پایش مداوم نوار قلب سه اشتقاقی در بیمارستان تخصصی قلب و عروق جوادالائمه مشهد صورت گرفت و بروز هرگونه دیس آریتمی، فیبریلاسیون بطنی و دهلیزی در پرونده بیمار ثبت و به رؤیت پزشک متخصص رسید.

تجزیه و تحلیل در دو سطح توصیفی و استنباطی انجام شد. در سطح توصیفی از شاخص‌های میانگین و انحراف معیار استفاده شد. در سطح استنباطی از روش آماری آنالیز واریانس با اندازه‌های مکرر (Two-Way Repeated Measures; ANOVA) استفاده شد. آزمون تعقیبی بونفرونی به منظور انجام مقایسه‌های دوتایی مورد استفاده قرار گرفت. پذیره‌های زیربنایی مدل از قبیل نرمال بودن توزیع خطا، همگنی واریانس خطا و همگنی ماتریس واریانس کوواریانس به ترتیب به وسیله‌ی آزمون‌های شاپیروویلک،

لوین و باکس مورد بررسی و تأیید قرار گرفت. برای مقایسه‌ی ویژگی‌های فردی بیماران دو گروه و با توجه به برقراری فرض نرمال بودن داده‌ها در هر گروه از آزمون تی مستقل استفاده شد. آزمون‌ها در سطح خطای پنج درصد و با استفاده از نسخه‌ی ۲۲ نرم‌افزار SPSS انجام شد.

**یافته‌ها**

در این مطالعه ۲۴ مرد میانسال CABG در قالب دو گروه کنترل و تمرین ترکیبی حضور داشتند. ویژگی‌های فردی این افراد در هر یک از دو گروه در جدول ۱ گزارش شده است. نرمال بودن توزیع متغیرها در گروه تمرین ترکیبی برای سن، قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی و در گروه کنترل نیز برای سن، قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی با استفاده از آزمون شاپیروویلیک بررسی و تأیید شد که در (پیوست ۲ جدول ۱) آورده شده است. نتیجه‌ی آزمون تی مستقل تفاوت معناداری بین دو گروه در میانگین سن، قد، وزن و شاخص توده‌ی بدنی نشان نداد. نتایج حاصل از اندازه‌گیری مقادیر CAF و IGF-1 در دو گروه کنترل و تمرین ترکیبی در جدول ۲ ارائه شده است.

برای تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری استفاده شد. پذیره‌های زیربنایی این مدل بررسی و نتایج به صورت زیر به دست آمد. نرمال بودن توزیع خطا به وسیله‌ی آزمون شاپیرو-ویلیک مورد بررسی قرار گرفت و بر اساس نتایج این آزمون برای مقادیر CAF در پیش آزمون IGF-1 (p=۰/۰۸۱) و پس آزمون (p=۰/۶۹۸) و برای مقادیر IGF-1 در پیش آزمون (p=۰/۵۶۶) و پس آزمون (p=۰/۸۶۱) فرض نرمال بودن توزیع خطا رد نشد. بر اساس نتایج آزمون لوین، فرض همگنی واریانس خطا بین دو گروه برای مقادیر CAF در پیش آزمون (p=۰/۴۲۷) و پس آزمون (p=۰/۰۹۴) و برای مقادیر IGF-1 در پیش آزمون (p=۰/۷۰۱) و پس آزمون (p=۰/۷۲۶) رد نشد. فرض همگنی ماتریس واریانس کوواریانس نیز در هر دو متغیر CAF (p=۰/۰۷۳) و IGF-1 (p=۰/۹۸۱) به وسیله آزمون باکس تأیید شد که نتایج آن در پیوست ۲ و در جدول‌های ۴-۲ گزارش شده است.

بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری در جدول ۲ مربوط به نتایج CAF، اثر زمان اندازه‌گیری

همچنین نتایج آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری بدست آمده در جدول ۲ مربوط به IGF-1 نشان می‌دهد اثر زمان (F(۱,۲۲)=۲۴/۸, p<۰/۰۰۱, η<sup>۲</sup>=۰/۵۳۰) و اثر متقابل زمان و گروه (F(۱,۲۲)=۳۳/۷, p<۰/۰۰۱, η<sup>۲</sup>=۰/۶۰۵) بر مقدار IGF-1 معنادار بوده است ولی اثر گروه آزمایشی در سطح خطای پنج درصد معنادار نبود (F(۱,۲۲)=۱/۲, p=۰/۲۸۰, η<sup>۲</sup>=۰/۰۵۳). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی مربوط به اثر متقابل نشان داد در گروه تمرین ترکیبی میانگین مقدار CAF پس از یک دوره تمرین به طور معناداری بیشتر از قبل تمرین بوده است (p<۰/۰۰۱). میانگین و انحراف معیار پیش آزمون - پس آزمون CAF در نمودار ۱ آورده شده است.

ولی در گروه کنترل تفاوت معناداری در میانگین مقدار CAF در پیش آزمون و پس آزمون مشاهده نشد (p=۰/۷۶۰). نتایج مقایسه‌های بین گروهی نشان داد قبل از مداخله تفاوت معناداری در میانگین مقدار CAF بین دو گروه کنترل و تمرین ترکیبی مشاهده نشد (p=۰/۳۶۵). ولی پس از مداخله میانگین مقدار CAF در گروه تمرینات ترکیبی به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود (p<۰/۰۰۱). میانگین و انحراف معیار پیش آزمون - پس آزمون CAF در نمودار ۱ آورده شده است.

پس آزمون IGF-1 در نمودار ۲ آورده شده است.

جدول ۱: ویژگی‌های دموگرافیک افراد مورد مطالعه شرکت کنندگان

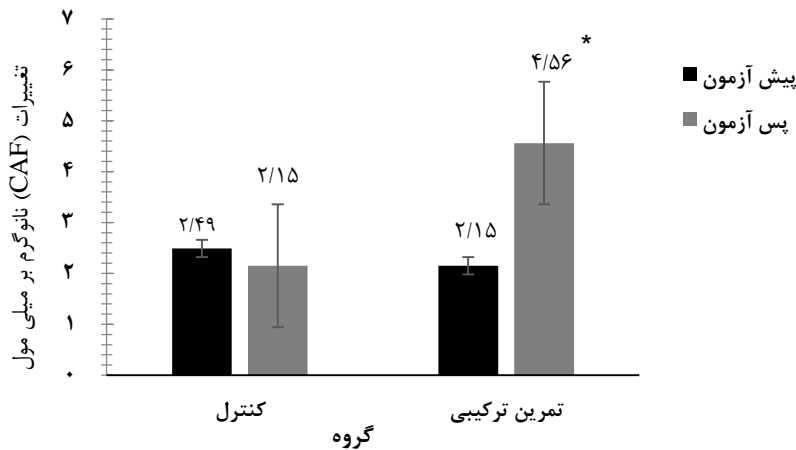
گروه	گروه تمرین ترکیبی میانگین $\pm$ انحراف معیار	گروه کنترل میانگین $\pm$ انحراف معیار	p - مقدار
سن (سال)	۵۴/۵۸ $\pm$ ۶/۴۷	۵۶/۱۶ $\pm$ ۷/۵۰	۰/۵۸۶
قد (سانتی‌متر)	۱۷۳/۰۴ $\pm$ ۳/۱۵	۱۷۳/۵۰ $\pm$ ۳/۶۹	۰/۷۴۷
وزن (کیلوگرم)	۷۴/۷۵ $\pm$ ۶/۶۰	۷۶/۱۶ $\pm$ ۵/۲۳	۰/۵۶۶
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۴/۹۴ $\pm$ ۱/۸۰	۲۵/۲۸ $\pm$ ۱/۳۴	۰/۶۰۲

سطح معنی داری  $p < 0.05$  \*

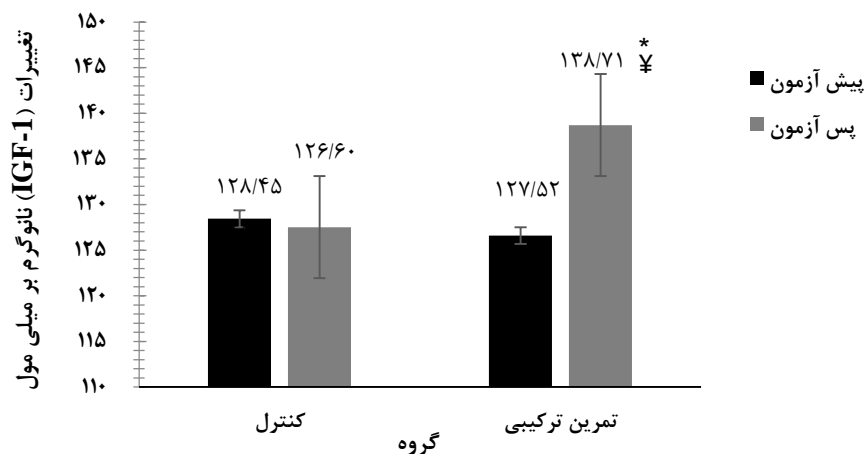
جدول ۲: نتایج آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر متغیر CAF و IGF-1 در دو گروه طی مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون

متغیر	گروه	پیش‌آزمون میانگین $\pm$ انحراف معیار	پس‌آزمون میانگین $\pm$ انحراف معیار	زمان	نتایج آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری گروه	اثر متقابل
CAF (نانوگرم بر میلی مول)	کنترل	۲/۴۹ $\pm$ ۱/۰۴	۲/۴۴ $\pm$ ۰/۹۶	$p < 0.001$ ( $\eta^2 = 0.841$ )	$p = 0.28$ ( $\eta^2 = 0.182$ )	$p < 0.001$ ( $\eta^2 = 0.841$ )
	تمرین ترکیبی	۲/۱۵ $\pm$ ۰/۷۴	۴/۵۷ $\pm$ ۱/۲۸	$p < 0.001$ ( $\eta^2 = 0.830$ )		
IGF-1 (نانوگرم بر میلی مول)	کنترل	۱۲۸/۴۵ $\pm$ ۱۰/۴۱	۱۲۷/۵۲ $\pm$ ۹/۸۷	$p < 0.001$ ( $\eta^2 = 0.530$ )	$p = 0.280$ ( $\eta^2 = 0.053$ )	$p < 0.001$ ( $\eta^2 = 0.605$ )
	تمرین ترکیبی	۱۲۶/۶۰ $\pm$ ۱۱/۲۰	۱۳۸/۷۱ $\pm$ ۱۱/۲۲			

سطح معنی داری  $p < 0.05$  \*، قطعه پایانی C آگرینی (CAF: C-Agrin Terminus Fragment)، عامل رشد شبه انسولین یک (Insulin-Like Growth Factor-One: IGF-1)



نمودار ۱: نتایج آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر پیش‌آزمون - پس‌آزمون CAF مربوط به گروه‌های پژوهشی  
\* معنی‌دار بین پیش‌آزمون-پس‌آزمون، † معنی‌دار بین گروه تمرین ترکیبی- گروه کنترل



نمودار ۲: نتایج آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر نتایج پیش‌آزمون - پس‌آزمون IGF-1 مربوط به گروه‌های پژوهشی  
\* معنی‌دار بین پیش‌آزمون-پس‌آزمون، † معنی‌دار بین گروه تمرین ترکیبی- گروه کنترل

غیرفعال می‌شود. آزمایش‌های با موش‌های ترانس ژنتیک که نوروتریپسین در موتونورون‌های نخاعی آن‌ها زیاد بیان می‌شود، فنوتیپ کامل سارکوپنیا را نشان می‌دهند. افزایش غلظت CAF در گردش خون باعث افزایش جدا شدن آگرین می‌شود که بنابراین ممکن است نشان‌دهنده تداخل تارهای عضلانی باشد که به نوبه خود باعث آتروفی عضلانی و اختلال عملکرد گردد. از این رو، مطالعات CAF در گردش خون را به عنوان نشانگر زیستی سارکوپنیا پیشنهاد کرده‌اند (۲۵). نتایج پژوهش حاضر متفاوت با نتایج Bondac و همکارانش (۲۷) و شریفی مقدم و همکارانش (۲۸) می‌باشد که تغییر معنی‌دار را گزارش نکرده بودند. به نظر می‌رسد مهم‌ترین دلیل در متفاوت بودن یافته مدت زمان دوره تمرین، افراد شرکت‌کننده و جنسیت آن‌ها بوده باشد. Dery و همکارانش (۲۶) کاهش معنی‌دار را گزارش کردند. اما در توافق با نتایج پژوهش حاضر می‌توان به مطالعه Fragala و همکارانش (۲۷) اشاره کرد که افزایش معنی‌دار را نشان دادند. شریفی مقدم و همکاران (۲۸) تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با و بدون محدودیت جریان خون را بر زنان سالمند مطالعه کردند که نتایج آن‌ها نشان داد که تمرین با و بدون محدودیت جریان خون تأثیری بر تغییرات CAF ندارد. Bondac و همکارانش (۲۹) در برنامه ۱۲ ماهه فعالیت‌های ورزشی سازمان-یافته روی مردان و زنان سالمند تغییر معنی‌دار CAF را مشاهده نکردند. هر دو مطالعه در توجیه

### بحث و نتیجه گیری

هدف اصلی این تحقیق بررسی اثر هشت هفته تمرین ترکیبی و هوازی بر سطوح سرمی CAF و IGF-1 بیماران CABG بود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین ترکیبی سبب افزایش معنی‌دار ۱۱۲ درصد در سطوح سرمی CAF می‌گردد که این تغییرات نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود. از سویی دیگر نتایج آماری در رابطه به تغییرات IGF-1 پس از یک دوره تمرین ترکیبی بیانگر افزایش معنی‌دار درون‌گروهی در افراد CABG بود؛ درحالی‌که این تغییرات نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبود. CAF یک شاخص گردش خونی بازسازی عصبی عضلانی است. در حقیقت، CAF یک قطعه پپتیدی است که از پروتئین آگرین (Agrin) مشتق می‌شود. به طور طبیعی پروتئین آگرین در حفظ و نگهداری اتصال عصبی-عضلانی (Neuromuscular Junction; NMJs) مهم است. آگرین توسط آنزیم نوروتروپسین (پروتئاز سیناپسی) شکسته می‌شود و در حین شکستن آگرین، CAF ۲۲ کیلو دالتونی به خون ترشح می‌شود که با تخریب اتصال عصبی عضلانی و عصب زدایی تار همراه است (۱۵). در عضلات سالم، NMJs با آگرین که پروتئین مشتق شده از عصب است، حفظ می‌شود (۱۴). آگرین با جدا شدن از نوروتریپسین، یک پروتئاز سیناپسی، - که یک قطعه C- انتهایی آگرین محلول را آزاد می‌کند (۲۵) که می‌تواند در سرم انسان شناسایی شود،

پژوهش حاضر افزایش درون‌گروهی IGF-1 مشاهده گردید. زیرا گزارش شده است که IGF-1 سبب افزایش معنی‌داری در فعالیت سلول شو وان، میلینه شدن و مورفولوژی اتصال عصبی-عضلانی می‌گردد (۳۰). همچنین در پژوهش حاضر عدم ارتباط  $r=0/4$  مشاهده شد که این عدم معنی‌داری تحت تأثیر حجم نمونه است. به نظر می‌رسد سازگاری‌های اولیه عصبی-عضلانی به دنبال یک دوره تمرین ترکیبی می‌تواند با افزایش در گردش CAF و IGF-1 همراه باشد تا روند باز شکل‌گیری عصبی و توده عضله اسکلتی را نشان دهند. بنابراین برای مشخص شدن تغییرات CAF نیازمند مطالعات تکمیلی در آینده است.

از سویی دیگر نتایج آماری در رابطه به تغییرات IGF-1 پس از یک دوره تمرین ترکیبی نشانگر افزایش معنی‌دار درون‌گروهی در افراد CABG بود؛ درحالی‌که این تغییرات نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبود. نتایج پژوهش حاضر متفاوت با نتایج Saket و همکاران (۱۳)، Chen و همکاران (۱۲) بود که افزایش معنی‌دار را گزارش کردند (۱۲). اما Seo و همکاران (۳۴)، فرامرزی و همکارانش (۱۰) و باقری و همکارانش (۱۱) تغییر معنی‌داری را گزارش نکردند که همسو با نتایج پژوهش حاضر بود Sattler و همکاران در سال ۲۰۱۳ مطرح کردند که سطوح سرمی IGF-1 تقریباً بین ۲۵ تا ۳۰ درصد با افزایش سن کاهش می‌یابد که در سنین بالای ۶۰ خطر بروز سارکوپنی افزایش می‌یابد (۳۱). انجام فعالیت‌های ورزشی همراه با افزایش ترشح هورمون رشد است (۳۳)، که با تأثیر روی کبد منجر به آزادسازی IGF-1 کبدی می‌گردد که به دنبال آن IGF-1 از طریق حامل خون پروتئین متصل به عامل رشد شبه انسولین-سه (Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3) به گیرنده‌های هدف خود در سلول‌های عضله اسکلتی متصل می‌گردد که با فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ پروتئین کیناز B (PKB؛ Protein Kinase B) باعث فعال‌سازی مسیر هدف پستانداری راپاماسین (The Mammalian Target of Rapamycin) و mTOR) و پایین دستی آن و در نتیجه سنتز پروتئین می‌گردد (۹).

Saket و همکاران (۱۳) اثرگذاری شش هفته تمرین ترکیبی را روی تغییرات IGF-1 ثبت گزارش کردند.

نتایج خود چند دلیل را بیان کردند که شامل عدم فعالیت یا کاهش فعالیت نوروترپسین (فعالیت بالای نوروترپسین سبب تجزیه آگرن می‌شود که می‌تواند میزان رهایش CAF را بالا ببرد که در نتیجه تخریب اتصال عصبی-عضلانی و عصب زدایی است.

تمرین سبب جلوگیری از تحلیل عصب زدایی و تخریب اتصال عصبی-عضلانی می‌شود، سطوح اولیه CAF در نمونه‌های مورد مطالعه و جنسیت (در سالمندان و افراد دارای سنین و به ویژه زنان میزان CAF بالاتر است، به نظر می‌رسد که نوع جنسیت می‌تواند نقش بسزایی در تصمیم‌گیری نتایج داشته باشد)، پروتکل برنامه تمرینی (تمرین با شدت بالا نسبت به تمرین با شدت پایین بر طول و تعداد انشعابات اتصال عصبی-عضلانی اثر بهتری دارد و در نتیجه میزان CAF پایین‌تر است. از طرفی دیگر تمرین با شدت بالا سبب فراخوانی واحد حرکتی می‌شود که می‌تواند روی تغییرات CAF اثر بگذارد، تغییرات توده عضلانی و دقت تکنیک‌های اندازه‌گیری نسبت دادند (۲۸، ۲۹). در پژوهش حاضر نتایج افزایش معنی‌دار مشاهده گردید که با نتایج Fragala و همکارانش (۳۰) همسو بود که افزایش ۱۱/۴ درصدی را گزارش کردند. به نظر می‌رسد که تغییرات CAF منعکس‌کننده‌ی سازگاری‌های عصبی-عضلانی باشد. در این پژوهش تصور بر این بود که تمرین ترکیبی سبب کاهش معنی‌دار CAF گردد که این فرضیه تأیید نگردید. به خوبی مشخص شده است که سازگاری‌های قابل توجه عصبی-عضلانی در مراحل اولیه برنامه تمرین به‌ویژه تمرین مقاومتی رخ می‌دهد (۱۶-۱۴). از آنجایی‌که CAF بیومارکر تجزیه اتصال عصبی-عضلانی است و توسط آنزیم نوروترپسین تجزیه می‌شود، می‌تواند این افزایش در گردش منعکس‌کننده‌ی باز شکل‌گیری عصبی-عضلانی باشد (۲۶). Fragala و همکارانش (۲۷) نشان دادند که تغییرات CAF به طور معنی‌داری با تغییرات سطح مقطع عرضی در عضله پهن جانبی مرتبط است. در افرادی که میزان سطح مقطع عرضی افزایش یافته بود، میزان افزایش CFA نیز دیده شد. بنابراین بر اساس نتایج به دست آمده از پژوهش؛ احتمال می‌رود که افزایش CAF در افراد CABG می‌تواند به خاطر باز شکل‌گیری اتصال عصبی-عضلانی باشد. هرچند که در



مقطع تار عضلانی و قدرت عضلانی می شود و روی انتقال اکسیژن به میتوکندری اثر می گذارد. از سوی دیگر تمرین استقامتی به بهبود متابولیسم، بیوژنز میتوکندریایی و عملکرد قلبی-عروقی از طریق افزایش حجم پلاسما و تقویت عملکرد عضله قلبی کمک می کند. همچنین، برخی یافته های به دست آمده نشان می دهند که ترتیب استقامتی-قدرتی سبب کاهش استرس متابولیکی و تقویت محیط آنابولیکی، افزایش قدرت عضلات پایین تنه و تغییر بیشتر اقتصاد عصبی می شود (۳۶). به نظر می رسد سازوکاری که سبب سرکوب سیگنال دهی درون سلولی توسط تمرین هوازی و مقاومتی می شود، تحت تأثیر نظریه تداخل است (۳۷).

یکی از محدودیت های اصلی در پژوهش حاضر نبودن نمونه در دسترس کافی بود تا بتوانیم اثر ترتیب تمرین ترکیبی را بر تغییرات سطوح IGF-1 و CAF مورد بررسی قرار دهیم. نتایج مطالعات در زمینه ی ترتیب جلسه تمرین ترکیبی در سطح مولکولی بسیار متفاوت و پیچیده است. برخی نشان دادند که پاسخ سیگنالینگ سلولی با هر دو ترتیب تمرینی نتایج مشابه دارد (۳۸)، برخی دیگر گزارش کردند که اجرای تمرین استقامتی (هوازی) پیش از تمرین مقاومتی روی هایپرتروفی عضلانی، قدرت و توان عملکردی اثر منفی دارد (۳۹، ۴۰). در مقابل، برخی دیگر پیشنهاد کرده اند که ترتیب تمرین تأثیری روی سازگاری های ناشی از تمرین ترکیبی ندارد (۴۱، ۴۲). با این حال، بیشتر مطالعات انجام دوره های کوتاه مدت تمرین ترکیبی را بررسی کردند و نشان دادند که ترتیب تمرین نمی تواند ایجاد سازگاری های تمرینی مؤثر باشد. نظریه تداخل مسیر سیگنالینگ احتمالی ترین مکانیسمی که سبب سرکوب سیگنالینگ درون سلولی توسط تمرین هوازی و مقاومتی شود؛ مسیر آبشاری Akt/mTOR/S6K در مقابل AMPK/PGC1 $\alpha$  است که هر کدام نقش های متفاوتی دارند (۳۷). با توجه به نظریه تداخل نتایج تمرین ترکیبی با ترتیب تمرین هوازی و مقاومتی افزایش ۱۱۲ درصدی برای CAF و افزایش ۸/۶۶ درصدی برای IGF-1 را نشان داد؛ هرچند که ترتیب تمرین مقاومتی و هوازی مورد بررسی قرار نگرفت تا تفاوت های این دو روش آشکار گردد. بنابراین تفسیر اطلاعات پیچیده و نیازمند مطالعات تکمیلی است.

Chen و همکاران (۱۲) تأیید کردند که هشت هفته تمرین ترکیبی سبب افزایش معنی داری IGF-1 روی زنان و مردان سالمند می گردد. این مطالعات مطرح کردند که تغییرات مثبت در IGF-1 می تواند به دلیل افزایش توده عضله اسکلتی، تغییرات اسیدلاکتیک، نیتریک اکسید، تغییرات سیستم عصب سمپاتیک و رهایش از IGFBP-3 باشد. با این حال نتایج پژوهش حاضر تنها در گروه تمرین ترکیبی افزایش معنی داری IGF-1 را نشان داد که نسبت به گروه کنترل از نظر آماری معنی دار نبود. به نظر می رسد این تغییرات احتمالی در افزایش IGF-1 مؤثر بوده اند. این در حالی است که زمان اندازه گیری ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین بود که روی نتایج اثرگذار است. باقری و همکاران (۱۱) در مطالعه ای خاطر نشان کردند هشت هفته تمرین ترکیبی روی زنان سالمند با افزایش معنی دار سطوح سرمی IGF-1 و GH همراه نمی باشد. فرامرزی و همکاران (۱۰) نقش تمرین ترکیبی با ترتیب مختلف را بر تغییرات IGF-1 در زنان سالمند پس از هشت هفته بی تأثیر گزارش کردند. Chen و همکاران (۳۴) نشان دادند تمرین ترکیبی روی زنان یائسه برای مدت ۱۲ هفته در تغییرات IGF-1 بی تأثیر است. آن ها در توجیه نتایج خود نقش پروتکل برنامه تمرین را مؤثر دانستند. زیرا در آن ها برنامه تمرین مقاومتی با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد با سه دقیقه استراحت بین هر ست و برنامه تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد برای ۳۰ تا ۴۰ دقیقه بود. در این مطالعه ابتدا برنامه تمرین هوازی و سپس برنامه تمرین مقاومتی اجرا شد. به نظر می رسد استراحت طولانی مدت بین هر ست و انجام تمرین مقاومتی پس از تمرین هوازی سازگاری های تمرینی را کاهش دهد. نتایج پژوهش حاضر افزایش معنی داری را در گروه تمرین ترکیبی نسبت به گروه کنترل نشان نداد (۳۴).

تمرین ترکیبی که شامل تمرین استقامتی و مقاومتی است به علت اختصاصی بودن اثراتشان، برای عملکرد بدنی مطلوب در افراد سالم و بیمار توصیه شده است (۳۵). به نظر می رسد مکانیسم های سازگاری مولکولی و ژنتیکی القا شده توسط تمرین مقاومتی و استقامتی متفاوت است و انجام هر کدام از این روش ها مجموعه ای از مسیرهای سیگنالینگ سلولی و ژن را فعال می کند. تمرین مقاومتی سبب افزایش سطح

#### منابع

1. Kasper DL, Fauci A, Longo D, Braunwald E. Harrison's Principles of internal medicine. USA: McGraw-Hill 2008; 2(1): 100-140.
2. Saeidi M, Rabiei K. Cardiac rehabilitation in patients with diabetes mellitus. *Arya Atherosclerosis* 2006; 1(3): 202-206.
3. Sarrafzadegan N, Rabiei K, Kabir A, Asgary S, et al. Changes in lipid profile of patients referred to a cardiac rehabilitation program. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2008; 15(4): 467-472.
4. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. *International journal of endocrinology* 2012; 20(12): 1-10.
5. Narici MV, Reeves ND, Morse CI, Maganaris CN. Muscular adaptations to resistance exercise in the elderly. *Journal of musculoskeletal and neuronal interactions* 2004; 4(2): 161-164.
6. Malafarina V, Úriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas* 2012; 71(2): 109-114.
7. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mechanisms of ageing and development* 1999; 107(2): 123-136.
8. Rudman D. Growth hormone, body composition, and aging. *Journal of the American Geriatrics Society* 1985; 33(11): 800-807.
9. Feng Z, Levine AJ. The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein. *Trends in cell biology* 2010; 20(7): 427-434.
10. A Faramarzi M, Bagheri L, Banitalebi E, Rigi A. The Effect of Different Order of Strength and Endurance Combined Exercise on Resting Levels of IL-15 and IGF-1 in Elderly Women. *Journal of Applied Exercise Physiology* 2017; 12(24): 37-48.

با توجه به اهمیت تمرینات باز توانی در بیماران CABG که اغلب در سنین کاهش توده عضلانی قرار دارند، انجام تمرینات ترکیبی هوازی و مقاومتی برای تقویت عملکرد قلب و عروق و افزایش توده عضلانی در این افراد، احتمالاً مزایای قابل توجهی در سلامت این افراد را به ارمغان خواهد آورد.

#### سپاسگزاری

لازم است که از اعضای محترم و کادر و همچنین بیماران قلبی بیمارستان تخصصی قلب و عروق جوادالائمه در خصوص همکاری در این طرح پژوهشی صمیمانه تشکر و قدردانی نماییم. ضمناً مطالعه حاضر با کد اخلاق IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1398.022 از کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیستی پزشکی انجام گرفت.

11. Bagheri L, Faramarzi M, Banitalebi E, Azamian Jazi A. The effect of sequence order of combined training (strength and endurance) on Myostatin, Follistatin and Follistatin/Myostatin ratio in older women. *Sport Sciences Research Institute of Iran* 2015; 7(26): 143-164.
12. Chen HT, Chung YC, Chen YJ, Ho SY, Wu HJ. Effects of Different Types of Exercise on Body Composition, Muscle Strength, and IGF-1 in the Elderly with Sarcopenic Obesity. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017; 65(4): 827-832.
13. Saket A, Izaddoust F, Shabani R. The effect of combine training and green coffee consumption on the serum level of testosterone, IGF-1 and cortisol hormone in overweight and obese women. *Journal Neyshabur University Medicine Science*. 2017; 5(2): 65-76.
14. Bolliger MF, Zurlinden A, Lüscher D, Bütikofer L, et al. Specific proteolytic cleavage of agrin regulates maturation of the neuromuscular junction. *J Cell Sci* 2010; 123(22): 3944-3955.
15. Fragala MS, Jajtner AR, Beyer KS, Townsend JR, et al. Biomarkers of muscle quality: N-terminal propeptide of type III procollagen and C-terminal agrin fragment responses to resistance exercise training in older adults. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2014; 5(2): 139-148.
16. Deschenes MR, Roby MA, Eason MK, Harris MB. Remodeling of the neuromuscular junction precedes sarcopenia related alterations in myofibers. *Experimental gerontology* 2010; 45(5): 389-393.
17. Wittekind S, Mays W, Gerdes Y, Knecht S, Hambrook J, et al. A novel mechanism for improved exercise performance in pediatric Fontan patients after cardiac rehabilitation. *Pediatric cardiology*. 2018 Jun;39(5):1023-1030.
18. Fu T-c, Wang C-H, Lin P-S, Hsu C-C, et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *International journal of cardiology* 2013; 167(1): 41-50.
19. Marzolini S, Oh PI, Brooks D. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in individuals with coronary artery disease: a meta-analysis. *European journal of preventive cardiology* 2012; 19(1): 81-94.
20. Oliveira JLM, Galvão CM, Rocha SMM. Resistance exercises for health promotion in coronary patients: evidence of benefits and risks. *International Journal of Evidence-Based Healthcare* 2008; 6(4): 431-439.
21. Adams BJ, Carr JG, Ozonoff A, Lauer MS, Balady GJ. Effect of exercise training in supervised cardiac rehabilitation programs on prognostic variables from the exercise tolerance test. *The American journal of cardiology* 2008; 101(10): 1403-1407.
22. Choo J, Burke LE, Hong KP. Improved quality of life with cardiac rehabilitation for post-myocardial infarction patients in Korea. *European journal of cardiovascular nursing* 2007; 6(3): 166-171.
23. Siavoshi S, Roshandel M, Zareyan A, Etefagh L. The effect of cardiac rehabilitation care plan on quality of life in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Alborz university medical journal* 2013; 2(4): 217-226.
24. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, 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.
25. Bassat E, Mutlak YE, Genzelinakh A, Shadrin IY, et al. The extracellular matrix protein agrin promotes heart regeneration in mice. *Nature* 2017; 547(7662): 179-186.
26. Drey M, Sieber C, Bauer J, Uter W, et al. C-terminal Agrin Fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction. *Experimental gerontology* 2013; 48(1): 76-80.
27. Fragala MS, Kenny AM, Kuchel GA. Muscle quality in aging: a multi-dimensional approach to muscle

- functioning with applications for treatment. *Sports Medicine* 2015; 45(5): 641-658.
28. Sharifi Moghadam A, Askari R, Hamedinia MR, Haghghi AH. The Effect of Resistance Training with and without Blood Flow Restriction on Serum Concentration of CAF, P3NP and Muscular Function in Elderly Women. *Journal of sport biosciences* 2018; 10(3): 359-75.
29. Bondoc I, Cochrane SK, Church TS, Dahinden P, et al. Effects of a one-year physical activity program on serum C-terminal Agrin Fragment (CAF) concentrations among mobility-limited older adults. *The journal of nutrition, health & aging* 2015; 19(9): 922-927.
30. Apel PJ, Ma J, Callahan M, Northam CN, et al. Effect of locally delivered IGF-1 on nerve regeneration during aging: an experimental study in rats. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 2010; 41(3): 335-341.
31. Sattler FR. Growth hormone in the aging male. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2013; 27(4): 541-555.
32. Gibney J, Healy M-L, Sönksen PH. The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. *Endocrine reviews* 2007; 28(6): 603-624.
33. Karabulut M, Abe T, Sato Y, Bemben MG. The effects of low-intensity resistance training with vascular restriction on leg muscle strength in older men. *European journal of applied physiology* 2010; 108(1): 147-153.
34. Seo D-I, Jun T-W, Park K-S, Chang H, et al. 12 weeks of combined exercise is better than aerobic exercise for increasing growth hormone in middle-aged women. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 2010; 20(1): 21-26.
35. Hopps E, Canino B, Caimi G. Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta diabetologica* 2011; 48(3): 183-189.
36. Wewege MA, Thom JM, Rye K-A, 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.
37. Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2011; 60(9): 1244-1252.
38. Jones TW, Walshe IH, Hamilton DL, Howatson G, et al. Signaling responses after varying sequencing of strength and endurance training in a fed state. *International journal of sports physiology and performance* 2016; 11(7): 868-875.
39. Cadore EL, Izquierdo M, Pinto SS, Alberton CL, et al. Neuromuscular adaptations to concurrent training in the elderly: effects of intrasession exercise sequence. *Age* 2013; 35(3): 891-903.
40. Eklund D, Schumann M, Kraemer WJ, Izquierdo M, et al. Acute endocrine and force responses and long-term adaptations to same-session combined strength and endurance training in women. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2016 Jan 1;30(1):164-175.
41. McGawley K, Andersson P-I. The order of concurrent training does not affect soccer-related performance adaptations. *International journal of sports medicine* 2013; 34(11): 983-990.
42. Schumann M, Küüsmaa M, Newton RU, Sirparanta A-I, et al. Fitness and lean mass increases during combined training independent of loading order. *Medicine and science in sports and exercisen* 2014; 46(9): 101-109.

## پیوست ۱

خروجی نرم افزار G\*Power در تعیین حجم نمونه

```
[1] -- Friday, September 25, 2020 -- 12:25:22
F tests - ANOVA: Repeated measures, within-between interaction
Analysis: A priori: Compute required sample size
Input:
Effect size f = 0.3
α err prob = 0.05
Power (1-β err prob) = 0.8
Number of groups = 2
Number of measurements = 2
Corr among rep measures = 0.5
Nonsphericity correction ε = 1
Output:
Noncentrality parameter λ = 8.6400000
Critical F = 4.3009495
Numerator df = 1.0000000
Denominator df = 22.0000000
Total sample size = 24
Actual power = 0.8020788
```

## پیوست ۲

جدول ۱: نتایج آزمون شاپیروویلیک در بررسی نرمال بودن توزیع متغیرهای مربوط به ویژگی‌های دو گروه

متغیر	کنترل		تمرینات ترکیبی	
	آماره	درجه آزادی	آماره	درجه آزادی
سن (سال)	۰/۹۳۹	۱۲	۰/۴۸۰	۱۲
قد (سانتی‌متر)	۰/۹۵۲	۱۲	۰/۹۲۴	۱۲
وزن (کیلوگرم)	۰/۹۴۱	۱۲	۰/۸۹۸	۱۲
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۰/۸۷۷	۱۲	۰/۹۵۸	۱۲

سطح معنی داری  $p < 0.05$  \*

## بررسی پذیره‌های زیر بنایی آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌های تکراری

جدول ۲: نتایج آزمون شاپیروویلیک در بررسی نرمال بودن توزیع خطا

متغیر	پیش آزمون		پس آزمون	
	آماره	درجه آزادی	آماره	درجه آزادی
<b>CAF</b>	۰/۹۲۶	۲۴	۰/۹۷۱	۲۴
<b>IGF-1</b>	۰/۹۶۶	۲۴	۰/۹۷۸	۲۴

سطح معنی داری  $p < 0.05$  \*، قطعه پایانی C آگرینی (C-Agrin Terminus Fragment; CAF)، عامل رشد شبه انسولین یک (Insulin-Like Growth Factor-One; IGF-1)

جدول ۳: نتایج آزمون لوین در بررسی همگنی واریانس خطا

متغیر	مرحله	آماره آزمون	درجه آزادی	
			۱	۲
<b>CAF</b>	پیش آزمون	۰/۶۵۶	۱	۲۲
	پس آزمون	۳/۰۷۱	۱	۲۲
<b>IGF-1</b>	پیش آزمون	۰/۱۵۲	۱	۲۲
	پس آزمون	۰/۱۲۶	۱	۲

سطح معنی داری  $p < 0.05$  \*، قطعه پایانی C آگرینی (C-Agrin Terminus Fragment; CAF)، عامل رشد شبه انسولین یک (Insulin-Like Growth Factor-One; IGF-1)

جدول ۴: نتایج آزمون باکس در بررسی همگنی ماتریس واریانس کواریانس

متغیر	مقدار M باکس	آماره آزمون	درجه آزادی	
			۱	۲
<b>CAF</b>	۷/۷۱۷	۲/۳۱۹	۳	۸۷۱۲۰/۰۰۰
<b>IGF-1</b>	۰/۱۹۷	۰/۰۵۹	۳	۸۷۱۲۰/۰۰۰

سطح معنی داری  $p < 0.05$  \*، قطعه پایانی C آگرینی (C-Agrin Terminus Fragment; CAF)، عامل رشد شبه انسولین یک (Insulin-Like Growth Factor-One; IGF-1)