University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

2026, 14(37), 24-37

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Research Paper

The effect of 12 weeks of aerobic training on expression of miR-223 and miR-92 associated with bone density in elderly women

Mohsen Akbarpour Beni[1]*, Fatemeh Sadat Razavi[2], Ebrahim Shaabani Ezadini[3]

Received: Oct 11, 2024 Revised: Sep 12, 2025 Accepted: Sep 27, 2025

Article info

1. Associate Professor at Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Qom, Qom, Iran.
2. MS.c in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Qom, Qom, Iran.
3. Ph.D Candidate in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran.

***Corresponding Author Address:** Department of Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Qom, Qom, Iran;
Email: akbarpour.mohsen@gmail.com

Extended Abstract

Background and Aim: The global population is rapidly aging, a major health challenge projected to affect 1.5 billion people by 2050, intensifying healthcare demands for age-related conditions like falls. A key consequence of aging is the decline in bone density and the rise of skeletal issues like osteoporosis. This is especially prevalent in elderly postmenopausal women, who face accelerated bone mass loss from hormonal changes. The underlying mechanism involves a disrupted bone-remodeling process, in which osteoblast activity declines while osteoclast activity remains unchanged, leading to a net reduction in bone density. Recent studies have highlight the role of micro ribonucleic acids (microRNAs), such as miR-223 and miR-92, in regulating bone metabolism, and show that their expression is altered with age. Recognizing that physical activity, especially aerobic exercise, is a known countermeasure against bone loss, our study investigated how 12 weeks of aerobic exercise impacts the expression of these specific microRNAs in elderly women.

Materials and Methods: This semi-experimental study, with a control group, involved 30 elderly women (ages 65-70 y) selected from retired education personnel in Qom's first district. From an initial pool of 60 volunteers, 30 were selected based on inclusion criteria: physical and mental health, at least five years post-menopause, and no history of specific diseases (cardiovascular-respiratory), regular physical activity, smoking, or special diets/therapeutic interventions within the previous six months. Exclusion criteria were irregular attendance, injury, the development of illness during the study. Before

Cite this article:
Akbarpour Beni M, Razavi F.S, Shaabani Ezadini E. The effect of 12 weeks of aerobic training on expression of miR-223 and miR-92 associated with bone density in elderly women. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2026;14(37):24-37.
https://doi.org/10.22077/jpsbs.2025.8226.1917

Copyright: © 2026 by the authors. Licensee **Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport (JPSBS)**. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

beginning, participants completed medical history, 24-hour dietary recall, PAR-Q (questionaire), and personal information forms, and then signed informed consent. They were then randomly assigned to either an experimental or control group (n=15 each). The study was ethically approved by Qom University (ID: IR.QOMREC.1399.018). The experimental group participated in a 12-week aerobic exercise program, three sessions per week. Each session, lasted 25-45 minutes, consisted of running at 50-75% maximum heart rate, a 10-minute warm-up, and a 5-minute cool-down. Intensity increased by 5% every two weeks and duration by 2 minutes weekly. Heart rate was monitored with polar series toolkit monitors. All sessions were held from 9-11 AM in the university's indoor sports hall. The control group maintained their normal routines, avoiding intense activity. Blood samples (5 cc) were collected from the antecubital vein after a 12-hour fast, 48 hours before the first session and 48 hours after the last. Samples were centrifuged at 3000 RPM for 10 minutes and stored at −80 ˚C. MicroRNA was extracted using an Irizol RNA extraction kit (Zist Fanavarane RNA, code RB1001). Real-Time PCR, using SYBR Green Master Mix on a Rotor-Gene Q (Qiagen) system, was performed. Data were analyzed with the Livak ($2^{-\Delta\Delta CT}$) method. Statistical analysis included the Shapiro–Wilk test to verify normality and ANCOVA for between-group comparisons, using SPSS version 26. The significance level was set at $p<0.05$.

Findings: Table 1 presents the results of descriptive and inferential statistical analyses. Pre-test measurements of microRNA expression revealed comparable levels of miR-223 between groups. Indeed, post-test analysis demonstrated highly significant and distinct changes in the exercise group. Covariance analysis (ANCOVA) indicated that the 12-week aerobic exercise program exerted a highly significant effect on the expression of both microRNAs compared to the control group. Specifically, a highly significant difference was observed for miR-223 expression ($F_{(1,27)}=21.64$, $p<0.0001$), with the exercise intervention resulting in a 29.6% reduction. Similarly, miR-92 expression showed a significant difference ($F_{(1,27)}=13.14$, $p<0.0001$), with aerobic exercise leading to a 71.2% increase. miR-223 expression in the exercise group decreased significantly to 3.52±0.60, whereas the control group showed minimal changes. This substantial reduction highlights a profound molecular response to the exercise intervention. Regarding miR-92, the exercise group demonstrated a significant increase to 3.97±0.98, while the control group remained relatively stable at 2.23±0.51. This upregulation of miR-92 further underscores the molecular impact of the exercise program.

Table 1. Description (mean±SD) and comparison of collected data

Groups		Aerobic exercise	Control	Statistics
miR-233 Relative Expression	Pre-test	5.00±1.13	4.87±1.38	F=21.64 p<0.0001
	Post-test	3.52±0.60	4.59±0.92	
miR-92 Relative Expression	Pre-test	2.32±0.81	2.11±0.66	F=13.14 p<0.0001
	Post-test	3.97±0.98	2.23±0.51	

*** Indicators of significant difference with control group; p<0.05 level.**

Conclusion: The results demonstrate that 12 weeks of aerobic exercise performed at 50-75% maximum heart rate intensity significantly modulates bone-related microRNA expression in elderly women. The observed 29.6% decrease in miR-223 expression may contribute to reduced inflammatory processes, decreased osteoclast activity, and enhanced osteoblast differentiation, while the 71.2% increase in miR-92 expression may support cartilage formation and bone morphogenetic protein signaling pathways. These molecular changes along with previous research showing that aerobic exercise influences bone metabolism through increased bone blood flow, improved nutrient delivery, and reduced inflammatory markers. The modulation of miR-223 may involve interactions with FOXO3, potentially enhancing bone formation, while increased miR-92 expression may

promote osteogenesis through related signaling pathways. Based on the results, it appears that 12 weeks of aerobic exercise at an intensity of 50-75% improves miR-223 and miR-92, ultimately helping to prevent bone density loss in elderly women. These novel findings provide compelling molecular evidence for exercise-induced improvements in bone metabolism, however, further research is required to fully elucidate the underlying mechanisms and to optimize exercise prescriptions for preventing age-related bone loss.

Keywords: Aerobic exercise, miR-223, miR-92, Osteoporosis, Elderly women.

Ethical Considerations: This study was approved by the Ethics Committee of Qom University (ID: IR.QOMREC.1399.018).

Compliance with Ethical Guidelines: All participants provided informed consent after receiving complete information about the study procedures.

Funding: This research was extracted from a master's thesis in exercise physiology in university of Qom.

نشریه مطالعات کاربردی علوم‌زیستی در ورزش
۱۴۰۵، دوره ۱۴، شماره ۳۷، ص ۳۷-۲۴
دانشگاه بیرجند
نشریه مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش

مقاله پژوهشی

تاثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر بیان miR-223 و miR-92 مرتبط با تراکم استخوان در زنان سالمند

محسن اکبرپور بنی[1*]، فاطمه سادات رضوی[2]، ابراهیم شعبانی ازدینی[3]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۲۰ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۶/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۵

اطلاعات مقاله

۱. دانشیار گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران.
۲. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه قم، قم، ایران.
۳. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران.

* **آدرس نویسنده مسئول:** قم، دانشگاه قم، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه علوم ورزشی؛
پست الکترونیک:
akbarpour.mohsen@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: میکرو RNAها نقش مهمی در تنظیم متابولیسم استخوان و فرآیندهای بیولوژیکی مرتبط با سلامت استخوان ایفا می‌کنند، از طرفی ورزش نیز در پیشگیری از اختلالات مربوط به استخوان نقش موثری دارد. بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر بیان miR-223 و miR-92 مربوط به تراکم استخوان بود. **روش تحقیق:** پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی با گروه کنترل بود که ۳۰ نفر از زنان سالمند با دامنه سنی ۷۰-۶۵ سال در دو گروه مساوی تجربی و کنترل به‌طور تصادفی تقسیم شدند. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن با شدت حدود ۷۵-۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب و مدت ۴۵-۲۵ دقیقه برای ۱۲ هفته (هفته ای سه جلسه) انجام شد. پیش و پس از مداخله، نمونه‌گیری خون برای سنجش شاخص‌های تحقیق انجام شد. بیان miR-223 و miR-92 از طریق روش Real Time-Pcr سنجش شد. از آزمون تحلیل کوواریانس در سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ استفاده گردید. **یافته‌ها:** پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی بیان MiR-233 کاهش معنی‌دار (p=۰/۰۰۱، ۲۹/۶۰ درصد) و بیان miR-92 (p=۰/۰۰۱، ۷۱/۱۲ درصد) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل نشان داد. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرین هوازی با شدت متوسط از طریق بهبود بیان miR-233 و miR-92 از کاهش تراکم استخوان در زنان سالمند جلوگیری می‌کند.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، ژن miR-223، ژن miR-92، پوکی استخوان، سالمندی.

مقدمه

افزایش جمعیت سالمند یک تغییر جمعیتی قابل توجه است که چالش‌ها و عوارض سلامتی مختلفی را به همراه دارد. سازمان جهانی بهداشت پیش بینی کرده است که این جمعیت تا سال ۲۰۵۰ به ۱/۵ میلیارد نفر خواهد رسید که به‌طور عمده در کشورهای در حال توسعه متمرکز خواهد بود (۱). افزایش آسیب‌های مرتبط با افزایش سن، چشم‌انداز مراقبت‌های بهداشتی را پیچیده‌تر می‌کند (۲). همان‌طور که مشخص شده است سالمندی در درجه اول با کاهش تراکم استخوان و شروع مشکلات اسکلتی مانند پوکی استخوان مشخص می‌شود (۳). این فرآیند در زنان سالمند و پس از یائسگی، به دلیل کاهش قابل توجه توده استخوانی ناشی از تغییرات هورمونی و کاهش فرآیندهای بازسازی استخوان، نیازمند توجه ویژه‌تری است. بازسازی استخوان با تعادل بین جذب استخوان توسط استئوکلاست‌ها[1] و تشکیل استخوان توسط استئوبلاست‌ها[2] صورت می‌گیرد (۴)؛ با این حال، عواملی مانند ژنتیک و سطوح هورمونی، تغذیه و فعالیت بدنی بر آن تاثیر می‌گذارند (۵، ۶). به‌طورکلی، با افزایش سن، فعالیت استئوبلاست‌ها کاهش می یابد، در حالی‌که فعالیت استئوکلاست‌ها بدون تغییر باقی می‌ماند و این اختلال منجر به از دست دادن تراکم و استحکام استخوان و در نهایت، بروز پوکی استخوان خواهد شد (۷). گزارش شده است زنان در مقایسه با مردان، به‌ویژه در سنین ۶۰ تا ۷۰ سالگی، کاهش شدیدتری در تراکم استخوان تجربه می‌کنند (۶).

یکی از عواملی که در تنظیم تراکم استخوان و فرآیندهای مرتبط با آن در سال های اخیر شناخته شده میکرو ریبونوکلئیک اسیدها[3] (میکروRNAها) هستند که از آن‌جمله می‌توان به miR-223 و miR-92 اشاره کرد (۸). اعتقاد برآن است هنگامی که فردی با شکستگی مواجه می‌شود سطح سرمی miR-223 در طول زمان بهبود شکستگی افزایش می‌یابد و این تغییرات ممکن است بیانگر نقش تنظیمی در تکثیر و آپوپتوز استئوبلاست‌ها باشد (۸). با این حال، نقش miR-92 در تراکم استخوان در مقایسه با miR-223 کمتر شناخته شده است. miR-92 بخشی از یک خانواده بزرگتر از میکروRNAها است که در تنظیم چندین مسیر سیگنالینگ مرتبط با متابولیسم استخوان نقش دارند (۹). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که با افزایش سن، بیان miR-223 و miR-92 دچار اختلال می‌شود. برای مثال، نشان داده شده است که سطوح بالاتر miR-223 با افزایش سن رابطه دارد؛ بدان معنی‌که بالا رفتن سن ممکن است به تغییرات نامطلوبی در تنظیم این میکروRNAها منجر شود (۱۰).

از جمله عواملی که بر این میکروRNAها و به‌طورکلی بر متابولیسم و تراکم استخوان تاثیر می‌گذارند، می‌توان به فعالیت بدنی اشاره داشت (۱۱). گزارش شده است که تمرین هوازی نقش مهمی در پیشگیری از پوکی استخوان و بهبود تراکم استخوان ایفا می‌کند (۱۲، ۱۳). همچنین مشخص شده است که فعالیت بدنی احتمالاً در پیشگیری از پوکی استخوان نقش دارد (۱۴). فعالیت هوازی با شدت آرام، اگرچه بار مکانیکی کمتری نسبت به تمرینات شدید دارد، اما از طریق چندین مکانیسم غیرمکانیکی بر متابولیسم استخوان تأثیر می‌گذارد. این مکانیسم‌ها شامل افزایش جریان خون استخوانی، بهبود دسترسی به مواد مغذی، تنظیم مثبت عوامل رشدی و کاهش شاخص‌های التهابی می‌باشد (۱۲، ۱۳). تأثیر ورزش هوازی بر بیان میکرو RNAهایی مانند miR-223 و miR-92 اهمیت ویژه‌ای دارد. ورزش هوازی می‌تواند بیان این مولکول‌ها را تغییر دهد و بدین ترتیب به بهبود سلامت استخوان‌ها و کاهش خطر پوکی استخوان کمک کند (۱۳، ۱۵). با وجود اینکه مطالعات قبلی تأثیر مثبت تمرین بدنی بر توده استخوان را نشان داده‌اند، تحقیقات کمی به بررسی تأثیر تمرین بر میکروRNAهای مرتبط با استحکام استخوان پرداخته‌اند و بیشتر این تحقیقات روی مدل‌های حیوانی انجام شده است. همچنین، از آنجا که میکروRNAهای متعددی در فرآیند متابولیسم استخوان نقش دارند، بررسی تأثیر تمرین هوازی بر این میکروRNAها در زنان سالمند که به دلیل پیری و یائسگی در معرض خطر پوکی استخوان قرار دارند، اهمیت زیادی دارد. به‌طورکلی نشان داده شده است که تمرین هوازی نه تنها تاثیر مثبتی در بهبود تراکم استخوان دارد (۱۲، ۱۳)، بلکه باعث سلامت کلی بدن مانند آمادگی قلبی نیز می‌شود (۱۶). در همین راستا، الدهمشه[4] و دیگران (۲۰۱۹) نشان دادند که تمرینات هوازی منظم با شدت متوسط به مدت ۱۲ هفته به طور قابل توجهی

1. Osteoclasts
2. Osteoblasts
3. Micro ribonucleic acids
4. Al Dahamsheh

نشانگرهای سلامت استخوان را بهبود می‌بخشد (۱۷). در کل، با توجه به نقش موثر miR-223 و miR-92 در سلامت استخوان و با توجه به مطالعات اندک در زمینه تاثیر تمرین هوازی بر بیان miR-223 و miR-92؛ بررسی بیشتر موضوع به منظور درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی تأثیر تمرین هوازی بر سلامت استخوان و راهکارهای موثرتر برای پیشگیری و درمان پوکی استخوان؛ اجرای مطالعات بیشتر ضروری به‌نظر می‌رسد. لذا، هدف از اجرای این تحقیق بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی بر بیان miR-223 و miR-92 مرتبط با تراکم استخوان در زنان سالمند بود.

روش تحقیق

طرح پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش آزمون - پس آزمون با استفاده از گروه کنترل بود. جامعه آماری این تحقیق شامل زنان سالمند ۷۰-۶۵ سال بازنشسته آموزش و پرورش ناحیه یک شهرستان قم بودند که طی فراخوان اعلام شده، ۶۰ نفر آمادگی خود را جهت شرکت در پژوهش اعلام کردند. از بین علاقمندان، ۳۰ نفر به روش هدفمند و در دسترس، بر اساس معیارهای ورود انتخاب شدند. معیارهای ورود به پژوهش شامل برخورداری از سلامت جسمانی و روانی، گذشت حداقل پنج سال از سن یائسگی، نداشتن سابقه بیماری‌های خاص (بیماری‌های قلبی-تنفسی)، عدم فعالیت بدنی منظم، عدم مصرف دخانیات، رژیم غذایی و درمان در شش ماه قبل اجرای تحقیق بود. معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل عدم حضور منظم در جلسات تمرینی، آسیب دیدگی و ابتلا به بیماری‌های خاص حین دوره مطالعه بود. قبل از انجام طرح تحقیق و در اولین جلسه به توصیف کلی فرآیند و مراحل مطالعه پرداخته شد. علاوه بر این، از آزمودنی‌ها خواسته شد پرسشنامه‌های سابقه پزشکی (۱۸)، یادآمد غذایی ۲۴ ساعته (۱۹) پرسشنامه آمادگی برای شروع فعالیت بدنی[1] (توکلی و دیگران، ۲۰۲۲)، فرم اطلاعات فردی و رضایت‌نامه آگاهانه را تکمیل کنند. در نهایت، آزمودنی‌ها به‌طورتصادفی به دو گروه مساوی (۱۵ نفر) کنترل و تجربی تقسیم شدند. این پژوهش پس از اخذ تاییدیه کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه قم با کد IR.QOMREC.1399.018 اجرا گردید.

برنامه تمرینی: برنامه تمرین هوازی با شدت ۷۵-۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته و به مدت ۴۵-۲۵ دقیقه در هر جلسه انجام شد. جلسات در سالن ورزشی سرپوشیده دانشگاه قم با شدت ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه به مدت ۲۵ دقیقه در هفته اول شروع و به ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه و مدت ۴۵ دقیقه در هفته ۱۲ ختم شد (۲۰) به نحوی که هر دو هفته، پنج درصد به ضربان قلب و تقریبا هر هفته دو دقیقه به زمان فعالیت هوازی اضافه شد. آزمودنی ها ابتدا در هر جلسه به مدت ۱۰ دقیقه به گرم کردن عمومی (شامل راه رفتن کند و سریع، دوهای آهسته و حرکات کششی)؛ و بعد از اجرای پروتکل تمرین در انتها به مدت پنج دقیقه به سرد کردن (حرکات کششی و راه رفتن) پرداختند (۲۰). لازم به ذکر است کنترل شدت تمرین، با کنترل ضربان قلب آزمودنی‌ها، حین اجرا و پس از انجام فعالیت در هر جلسه توسط پژوهشگر با استفاده از ضربان سنج پولار[2] مدل سری تولکیت[3] انجام شد. تمام جلسات تمرینی بین ساعت ۱۱-۹ صبح انجام گردید. از آزمودنی‌های گروه کنترل خواسته شد روال عادی خود را ادامه دهند و از انجام فعالیت‌های شدید و مصرف داروهای خاص پرهیز کنند و یا در صورت مصرف آن را اطلاع دهند.

سنجش متغیرهای بیوشیمیایی: ۴۸ ساعت قبل و پس از مداخله تمرینی، نمونه‌خون پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، از ورید قدامی بازویی به میزان پنج سی‌سی توسط متخصص خون‌گیری آزمایشگاه اخذ شد. سپس نمونه‌های خونی در لوله های حاوی سیترات ریخته شد و با استفاده از شیکر[4] به‌طور کامل به آن آغشته گردیدند. درنهایت به جهت جداسازی سرم نمونه ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه در مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم برای سنجش شاخص‌های تحقیق در لوله آزمایشگاهی کوچک توزیع و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد در فریزر نگهداری شد.

استخراج میکروRNAها: جهت استخراج میکرو RNA از کیت استخراج ایرایزول[5] RNA تولید شده شرکت زیست فن‌آوران رنا[6] با کد دسترسی RB1001 و سطوح میکرو RNA با استفاده از پرایمرهای ساقه-حلقه استخراج گردید. ابتدا میزان ۵۰۰ میکرو لیتر از سرم به همراه یک میلی‌لیتر از بافر

1. PAR-Q
2. Polar
3. Series toolkit
4. Shaker
5. Iraizol
6. Rena

ایرایزول، برای همگنی محلول مخلوط گردید. سپس محلول حاصله به میکروتیوپ دو میلی لیتر منتقل و در دمای محیط به مدت پنج دقیقه قرار داده شد. در ادامه ۲۰۰ میکرولیتر کلروفورم به محلول اضافه گردید و به صورت بالا و پایین به شدت ۱۵-۱۰ ثانیه تکان داده و دوباره به مدت پنج دقیقه در دمای محیط قرارداده شد. همچنین، تیوپ حاوی میکس در سرعت ۸۰۰۰ دور به مدت پنج دقیقه سانتریفیوژ گردید. پس از اتمام این مرحله ، دو فاز قابل رویت بود، فاز شفاف رویی که حاوی RNA بود و به داخل تیوپ دیگر منتقل گردید و ۱۰۰۰ میکرولیتر اتانول ۱۰۰ درصد سرد به آن اضافه شد و سپس به مدت هشت دقیقه در داخل فریزر منفی ۲۰ قرار داده شد. در پایان، تیوپ از فریزر خارج شد و مشابه مرحله قبل سانتریفیوژ گردید و مایع داخل تیوپ پس از سانتریفیوژ دور ریخته شد. در این مرحله، لکه‌های بی رنگ و یا مایل به سفید در بدنه و کف تیوپ مشاهده گردید. سانتریفیوژ با اضافه کردن اتانول ۸۰ درصد جهت شستشو تکرار شد و پس از خارج کردن اتانول و خشک کردن محتوای داخل تیوپ (در این مرحله روش ایردرای[1] مورد استفاده قرار گرفت)، ۵۰-۲۰ میکرولیتر آب مقطر اضافه شد و با پیپت RNA داخل تیوپ حل شد. در نهایت پنج میکرولیتر از آن با کمک الکتروفروز روی ژل آگاروز یک درصد برای اطمینان از کیفیت آنالیز شد تا پس از تایید از آن در سنتز cDNA استفاده گردد. جهت DNA زدایی از محصول RNA استخراجی ژل یک درصد آگاروز به میزان نیم میکرولیتر به تیوپ حاوی RNA اضافه شد و سپس در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در انکوباتور به مدت ۱۰ دقیقه نگهداری شد.

نحوه حذف کردن RNA از میکروتیوپ ها و سرسمپلرها[2]: سرسمپلرها و میکروتیوپ‌هایی که برای استخراج میکروRNAها استفاده شدند، در محلول DEPC با غلظت ۰/۱ درصد به‌صورت شبانه قرار داده شد و سپس با استفاده از آون در دمای ۴۵ درجه خشک شد، در نهایت، سپلرها و میکروتیوپ ها دوبار منظم اتوکلاو گردیدند. جدول یک. توالی پرایمرهای میکروRNAهای مورد بررسی را نشان می‌دهد.

اجرای Real-time PCR: در این مطالعه، بررسی بیان miR-223 و miR-92 با استفاده از تکنیک Real-time PCR انجام شد. ابتدا RNA کل با استفاده از کیت (آر ان ایکس-پلاس[3] سیناکلون، ایران) طبق دستورالعمل شرکت سازنده استخراج گردید. کیفیت و کمیت RNA استخراج شده با استفاده از دستگاه نانودراپ و الکتروفورز ژل آگاروز مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس، cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA (یکتا تجهیز، ایران) و پرایمرهای اختصاصی سنتز شد. واکنش Real-time PCR با استفاده از SYBR Green Master Mix در دستگاه روتور-ژن کیو (کیاژن)[4] انجام گرفت.

تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از Real-time PCR با استفاده از روش لیواک[5] ($2^{-\Delta\Delta CT}$) انجام شد. در این روش، ابتدا میانگین CT هر نمونه محاسبه شد. برای هر نمونه، تفاضل CT ژن هدف و ژن کنترل داخلی محاسبه (ΔCT) و سپس اختلاف ΔCT نمونه مورد نظر با نمونه کنترل (ΔΔCT) به دست آمد. در نهایت، میزان تغییرات بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه گردید. تمامی آزمایش‌ها در سه تکرار مستقل انجام شد و نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش گردید.

روش های آماری: از آزمون آماری شاپیر-ویلک[6] برای تعیین توزیع طبیعی بودن داده‌ها و برای مقایسه گروه‌ها از آزمون تحلیل کوواریانس استفاده شد. به‌علاوه، از آزمون تی مستقل برای مقایسه گروه‌ها به منظور تعیین هم‌سانی از نظر ویژگی‌های دموگرافیک در مرحله پیش آزمون استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌های آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-۲۶ در سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ صورت گرفت و برای رسم نمودار از نرم‌افزار Excel2013 استفاده شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای میکروRNAها مورد بررسی

شماره دسترسی	نماد ژن	توالی رو به جلو	توالی معکوس	طول (جفت باز)
MIMAT0000280	MiR-223	AGCCCCUGCCCACCGCACACUG	CAGTGTGCGGTGGGCAGGGGCT	۲۲
MIMAT0000092	MiR-92	AGCUACAUCUGGCUACUGGGU	ACCCAGTAGCCAGATGTAGCT	۲۱

1. Air-dry
2. Head samplers
3. RNX-Plus
4. Rotor-Gene Q (Qiagen)
5. Livak
6. Shapiro-Wilk

یافته‌ها

در جدول دو میانگین ویژگی‌های دموگرافیک آزمودنی‌ها در دو گروه آورده شده است. مقایسه گروه‌ها در پیش‌آزمون با آزمون تحلیل واریانس‌یک‌طرفه نشان داد که گروه‌ها از نظر وزن (p=۰/۴۴، F=۳/۲۸)، شاخص توده بدنی (p=۰/۰۶، F=۲/۲۸) و سن (p=۰/۱۴، F=۲/۱۱) تفاوت معنی‌داری ندارند. در جدول سه نتایج آزمون تحلیل کواریانس در مورد مقایسه متغیرهای پژوهش در گروه‌ها آورده شده است. نتایج نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه برای miR-223 (p=۰/۰۰۱، $F_{1,27}$=۲۱/۶۴) و miR-92 (p=۰/۰۰۱، $F_{1,27}$=۱۳/۱۴) وجود دارد، به طوری که تمرین هوازی miR-233 را ۲۹/۶۰ درصد کاهش و miR-92 را ۷۱/۱۲ درصد افزایش داد. تغییرات در پیش‌آزمون و پس‌آزمون miR-223 و miR-92 گروه‌ها به ترتیب در شکل یک و شکل دو نشان داده شده است.

جدول ۲. توصیف (میانگین ± انحراف استاندارد) و مقایسه ویژگی‌های دموگرافیک شرکت کنندگان در تحقیق

گروه‌ها / متغیرها	مرحله	گروه تمرین‌هوازی	گروه کنترل	آزمون t مستقل p
وزن (کیلوگرم)	پیش‌آزمون	۸۰/۳۶ ±۳/۲۰	۷۹/۳۵ ±۳/۴۴	۰/۴۴
	پس‌آزمون	۷۹/۲۵ ±۴/۱۵	۸۱/۷۷ ±۳/۱۸	
شاخص‌توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	پیش‌آزمون	۳۰/۱۹ ±۲/۱	۳۱/۱۶ ±۳/۲۲	۰/۳۳
	پس‌آزمون	۲۹/۷۷ ±۲/۳۳	۳۲/۱۱ ±۳/۴۶	
سن (سال)	پایه	۶۶/۱۳ ±۲/۲۱	۶۷/۸۱ ±۴/۰۱	۰/۱۶

جدول ۳. توصیف (میانگین ± انحراف استاندارد) و مقایسه متغیرهای وابسته گروه های شرکت کننده

گروه ها / متغیرها	مرحله	تمرین‌هوازی	کنترل	نتایج آزمون تحلیل کوواریانس
بیان نسبی ژن miR-233	پیش‌آزمون	۵/۰۰ ± ۱/۱۳	۴/۸۷ ± ۱/۳۸	F= ۲۱/۶۴
	پس‌آزمون	۳/۵۲ ±۰/۶۰	۴/۵۹۸±۰/۹۲	p= ۰/۰۰۰۱
بیان نسبی ژن miR-92	پیش‌آزمون	۲/۳۲ ± ۰/۸۱	۲/۱۱ ± ۰/۶۶	F= ۱۳/۱۴
	پس‌آزمون	۳/۹۷ ± ۰/۹۸	۲/۲۳ ± ۰/۵۱	p= ۰/۰۰۰۱

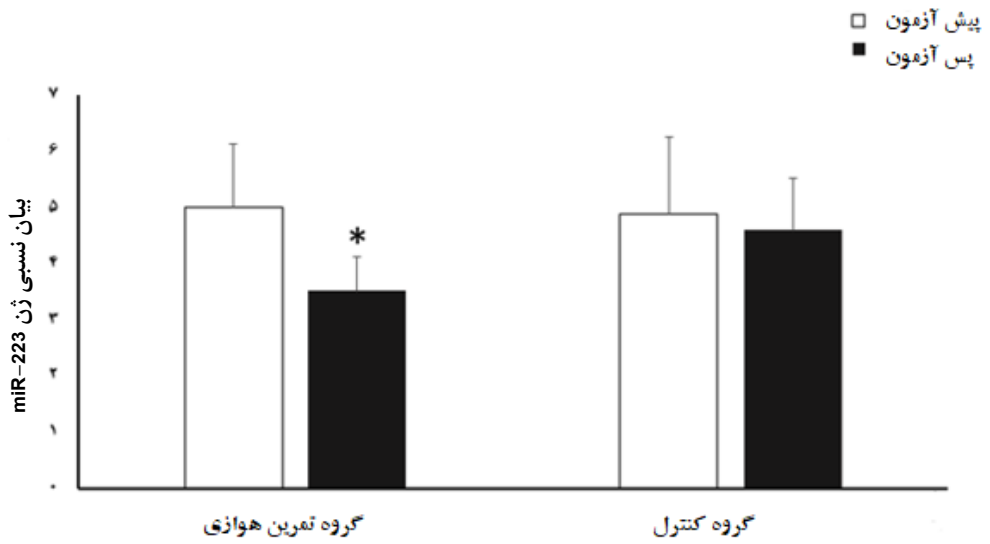
* نشانه اختلاف معنی‌دار بین گروه ها در سطح p<۰/۰۵

بحث

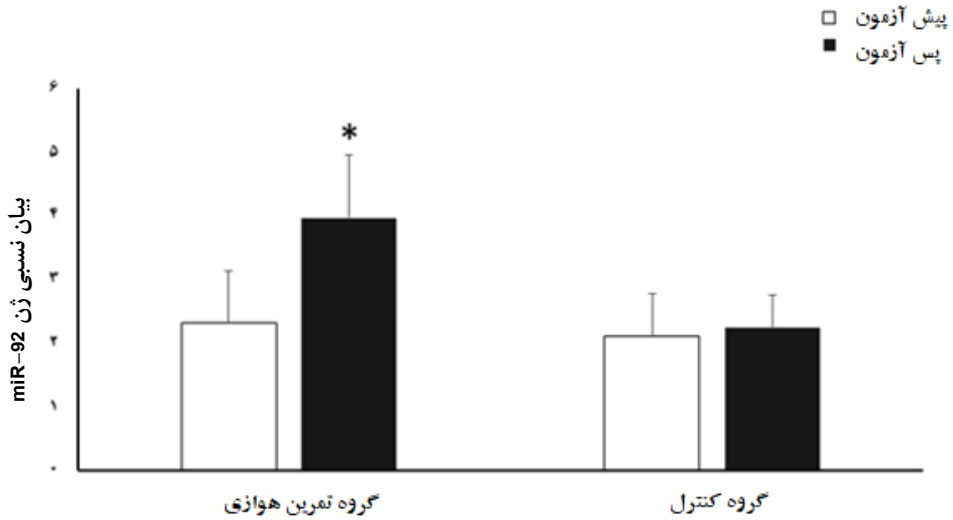
نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین هوازی موجب کاهش معنی‌دار سطح miR-223 و افزایش معنی‌دار بیان miR-92 می‌شود. شواهد پژوهشی، نقش بالقوه میکرو RNA ها را در فرآیندهای فیزیولوژیکی و بیولوژیکی مختلف خاطر نشان کرده‌اند با این حال پژوهش های اندکی در زمینه تاثیر ورزش بر بیان میکرو RNAها مربوط به متابولیسم استخوان انجام شده است. اورلاندلا[1] و دیگران (۲۰۲۲) یک بررسی سیستماتیک روی میکروRNAها در پاسخ به فعالیت بدنی انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که تمرین ورزشی به طور قابل توجهی با بهبود بیان میکروRNA های مختلف از جمله miR-223 همراه است (۲۱). کیویی[2] و دیگران (۲۰۱۶) با تاکید بر نقش سایتوکین‌های مشتق شده از استخوان و میکروRNAهایی مانند miR-223 به بررسی مکانیسم‌های تاثیر ورزش بر بازسازی استخوان پرداختند. آن‌ها خاطرنشان کردند که تغییرات ناشی از ورزش در این مولکول‌ها می‌تواند سلامت استخوان را افزایش دهد (۲۲). والنتی[3] و دیگران (۲۰۱۹) نشان دادند که فعالیت بدنی بر بیان برخی میکروRNAها از جمله miR-21 و miR-223 تأثیر می‌گذارد و باعث تقویت استخوان‌زایی در سلول‌های پیش‌ساز می‌شود (۲۳).

تغییرات بیان میکروRNAها می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم مولکولی در پاسخ به فعالیت بدنی و بهبود وضعیت متابولیک و التهابی در بافت‌های مختلف بدن تفسیر شود. کاهش miR-223 که با فرآیندهای التهابی مرتبط است، می‌تواند به بهبود ترمیم بافت‌های عضلانی و تقویت

1. Orlandella
2. Qi
3. Valenti



شکل ۱. مقایسه تغییرات نسبی بیان ژن miR-223 بین دو گروه تمرین و کنترل؛ *: نشانه اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل در سطح p<۰/۰۵.



شکل ۲. مقایسه تغییرات نسبی بیان ژن miR-92 بین دو گروه تمرین و کنترل؛ *: نشانه اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل در سطح p<۰/۰۵.

سلامت استخوان‌ها کمک کند (۲۱). از سوی دیگر، افزایش miR-92 ممکن است نشان‌دهنده تأثیر مثبت تمرینات بر فرآیندهای ترمیمی و تجدید سلولی باشد (۱۵). از طرفی مهم است که به این نکته اشاره کنیم که زمینه تنظیم miRNA در پاسخ به ورزش پیچیده است و گاهی اوقات نتایج متناقضی را به همراه دارد. ژوحال[1] و دیگران (۲۰۲۲) در یک مطالعه سیستماتیک دریافتند که فعالیت بدنی بر تراکم استخوان افراد چاق تاثیر ندارد (۲۴).

ازطرف دیگر نوع فعالیت ورزشی، شدت و سایر ویژگی‌های آن می‌تواند تاثیرات متفاوت‌تری رابه همراه داشته باشد (۲۲). کاهش بیان miR-223 مشاهده شده پس از ورزش هوازی به‌طور بالقوه می‌تواند منجر به کاهش فعالیت استئوکلاست و افزایش تمایز استئوبلاست شود که هر دو برای حفظ و بهبود تراکم استخوان در زنان مسن مفید هستند (۲۵). فعالیت‌های هوازی از طریق چندین مسیر مولکولی و متابولیک بر تراکم استخوانی تأثیر می‌گذارند. افزایش جریان خون ناشی از فعالیت هوازی منجر به افزایش نیروهای برشی[2] بر سلول‌های پوششی استخوان می‌شود و این امر، فعال‌سازی مسیر سیگنال‌دهی Wnt/بتا-کاتنین[3] را به دنبال دارد. همچنین، افزایش بیان عامل

1. Zohual
2. Shear stress
3. Wnt/β-Catenin

رشد شبه انسولین[1] و پروتئین مورفوژنتیک استخوانی[2] در پاسخ به فعالیت هوازی منظم، تمایز استئوبلاست‌ها را تحریک می‌کند. کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی که مهارکننده‌های فعالیت استئوبلاست‌ها هستند، نیز از دیگر مکانیزم‌های درگیر می‌باشد که در نهایت منجر به بهبود تدریجی پروتئین‌های تراکم استخوان می‌شود (۲۶).

عملکرد تنظیمی miR-223 با تعامل آن با ژن FOXO3[3] که یک عامل رونویسی است با نقش تنظیمی ژن‌های مرتبط با آپوپتوز، متابولیسم و پاسخ به استرس، گسترش می‌یابد. لانگ[4] و دیگران (۲۰۲۱) نشان دادند که miR-223-P3، با هدف قرار دادن FOXO3 اتوفاژی را افزایش می‌دهد و تمایز استخوانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان را تقویت می‌کند (۲۷). کاهش بیان miR-223 به دنبال ورزش هوازی ممکن است منجر به افزایش فعالیت FOXO3 شود که به طور بالقوه، تمایز استخوانی را افزایش می‌دهد و به بهبود تراکم استخوان کمک می‌کند. از سوی دیگر، نشان داده شده است که miR-92a در تنظیم ژن‌های خاص غضروفی و تشکیل استخوان نقش دارد. مائو[5] و دیگران (۲۰۱۷) گزارش کردند که miR-92a-3p بیان ژن های اختصاصی غضروف را با هدف قرار دادن هیستون داستیلاز ۲[6] در غضروف تنظیم می کند. افزایش مشاهده شده در بیان miR-92a پس از ورزش هوازی می تواند به طور بالقوه تشکیل غضروف را افزایش دهد که برای سلامت مفاصل در زنان سالمند بسیار مهم است (۹). علاوه بر این، miR-92a در تنظیم مسیر سیگنالینگ پروتئین‌های مورفوژنیک استخوان[7]، که برای تشکیل استخوان ضروری است، نقش دارد. نینگ[8] و دیگران (۲۰۱۳) دریافتند که miR-92a سیگنالینگ BMP را با هدف قرار دادن noggin3 حفظ می‌کند. بنابراین، افزایش بیان miR-92 به دنبال ورزش هوازی ممکن است سیگنال‌دهی BMP را افزایش دهد، باعث تقویت استخوان‌سازی و کمک به بهبود تراکم استخوان در زنان سالمند شود (۲۸).

اثرات فعالیت‌بدنی بر بیان میکروRNA در سلول های پیش‌ساز استخوان، توسط والنتی[9] و دیگران (۲۰۱۹) گزارش شده است. آن‌ها دریافتند که فعالیت بدنی بیان چندین میکرو RNA از جمله miR-21-5P، miR-129-5P و miR-378-5P را تعدیل می‌کند و باعث تقویت استخوان‌زایی می‌شود (۲۳). نتایج آن‌ها شواهدی برای تأثیر گسترده‌تر ورزش بر الگوهای بیان میکرو RNA مربوط به تشکیل استخوان ارائه می‌کند. استرس مکانیکی ناشی از ورزش هوازی احتمالاً یک عامل کلیدی در تعدیل بیان میکروRNA است. یوان[10] و دیگران (۲۰۱۷) در پژوهشی دریافتند باراعمال شده در طول تمرین هوازی می‌تواند مسیرهای حساس مکانیکی را در سلول‌های استخوانی فعال کند و منجر به تغییراتی در بیان میکروRNA، از جمله تغییرات مشاهده شده در سطوح miR-223 و miR-92 شود. به‌طورکلی اثربخشی ورزش هوازی در بهبود تراکم استخوان ثابت شده است (۲۶). مارتین[11] و دیگران (۲۰۰۹) در یک بررسی متاآنالایز دریافتند که برنامه‌های تمرینی در جلوگیری از تحلیل استخوان پس از یائسگی موثر هستند. تعدیل بیان miR-223 و miR-92 ممکن است یکی از مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی این اثر مفید باشد. تاثیر ورزش بر متابولیسم استخوان فراتر از تنظیم میکروRNA است (۲۹). لذا تغییرات مشاهده شده در بیان miR-223 و miR-92 ممکن است با تأثیرات روی مسیر Wnt تداخل داشته باشد یا مکمل آن باشد و به تأثیر مثبت کلی ورزش هوازی بر سلامت استخوان در زنان سالمند کمک کند. توجه به این نکته مهم است که رابطه بین ورزش، بیان میکروRNA و تراکم استخوان پیچیده است و احتمالاً شامل مسیرهای متقابل متعددی است. به عنوان مثال، ویشال[12] و دیگران (۲۰۱۷) نشان داده‌اند که miR-590-5P با هدف قرار دادن Smad7، Runx2، فاکتور رونویسی کلیدی در تمایز استئوبلاست‌ها را تثبیت می‌کند (۳۰،۳۱). لاکس‌من[13] و دیگران (۲۰۱۶) نشان دادند که مهار miR-92a در واقع تمایز استئوبلاست را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد. این تناقض ظاهری بر پیچیدگی عملکرد میکروRNAها در زمینه‌های مختلف سلولی و پتانسیل اثرات خاص بافت تأکید می‌کند. علاوه بر این، تأثیر ورزش بر تراکم استخوان خود می‌تواند بسته به نوع و شدت

1. Insulin-like growth factor-1
2. BMP-2
3. Forkhead Box O3
4. Long
5. Mao
6. Histone deacetylase 2
7. Bone morphogenetic proteins
8. Ning
9. Valenti
10. Yuan
11. Martyn
12. Vishal
13. Laxman

فعالیت متفاوت باشد (۳۲). درهمین راستا، موریرا[1] و دیگران (۲۰۱۴) دریافتند که تمرینات مقاومتی با شدت بالا، تراکم مواد معدنی استخوان را در زنان یائسه بهبود می‌بخشد؛ در حالی که تمرین هوازی با شدت متوسط و فعالیت‌های سبک مانند پیاده روی، اثرات محدودی بر تراکم مواد معدنی استخوان دارند (۳۳). با توجه به این مورد پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آینده در بازه زمانی طولانی تر و با تعداد بالاتری از از حجم نمونه، به بررسی پژوهش‌هایی در این زمینه و بررسی اثرات تمرین‌های ورزشی دیگر بپردازند.

نتیجه‌گیری: به طور کلی به نظر می رسد ورزش هوازی با شدت ۷۵-۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه در زنان سالمند بیان miR-223 و miR-92 را تعدیل می‌کند و به طور بالقوه، به بهبود تراکم استخوان کمک می کند، اگرچه تأثیر متقابل پیچیده عوامل مختلف به تحقیقات بیشتر برای روشن شدن کامل مکانیسم های درگیر نیاز دارد.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافع مالی یا غیرمالی در ارتباط با این تحقیق وجود ندارد. تمامی داده‌ها و نتایج ارائه‌شده در این مقاله بر اساس پژوهش‌های مستقل و بدون هرگونه تأثیر از سوی افراد یا سازمان‌های خارجی به دست آمده‌اند.

قدردانی و تشکر

پژوهش حاضر مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه قم است. بدین وسیله از تمامی افرادی که در این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Aquina CT, Mohile SG, Tejani MA, Becerra AZ, Xu Z, Hensley BJ, et al. The impact of age on complications, survival, and cause of death following colon cancer surgery. British Journal of Cancer. 2017;116(3):389-97. https://doi.org/10.1038/bjc.2016.421

2. Lunenfeld B, Stratton P. The clinical consequences of an ageing world and preventive strategies. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2013;27(5):643-59. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.02.005

3. Ravazzano L, Colaianni G, Tarakanova A, Xiao Y-B, Grano M, Libonati F. Multiscale and multidisciplinary analysis of aging processes in bone. npj Aging. 2024;10(1):28. https://doi.org/10.1038/s41514-024-00156-2

4. Colón CJP, Molina-Vicenty IL, Frontera-Rodríguez M, García-Ferré A, Rivera BP, Cintrón-Vélez G, et al. Muscle and Bone Mass Loss in the Elderly Population: Advances in diagnosis and treatment. Journal of Biomedicine (Sydney, NSW). 2018;3:40. https://doi.org/10.7150/jbm.23390

5. Gul R, Nazir I, AmiRzada MI, Jahan F, Naseer F, Baig TA. Aging and synovial joint function: changes in structure and implications for mobility. Advancements in Synovial Joint Science-Structure, Function, and Beyond: IntechOpen; 2024. https://doi.org/10.5772/intechopen.1003866

6. Majeed S, Mumtaz S, Aslam M, Kousar H, Asif M, Gulzada M, et al. Age-related changes in bone density, muscle mass, and joint integrity, and their implications for the development of age-related conditions like osteoporosis and sarcopenia. European Chemical Bulletin. 2023;12(12):4380-4386. https://doi.org/10.53555/ecb/2023.12.12.318

7. Pignolo RJ, Law SF, Chandra A. Bone aging, cellular senescence, and osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research Plus. 2021;5(4):e10488. https://doi.org/10.1002/jbm4.10488

8. Wang B, Wu W, Xu K, Wu H. microRNA -223-3p is involved in fracture healing by regulating fibroblast growth factor receptor 2. Bioengineered. 2021;12(2):12040-8. https://doi/full/10.1080/21655979.2021.2002498

1. Moreira

9. Mao G, Zhang Z, Huang Z, Chen W, Huang G, Meng F, et al. microRNA -92a-3p regulates the expression of cartilage-specific genes by directly targeting histone deacetylase 2 in chondrogenesis and degradation. Osteoarthritis and Cartilage. 2017;25(4):521-32. https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.11.006

10. Bottani M, Banfi G, Lombardi G. The clinical potential of circulating miRNAs as biomarkers: present and future applications for diagnosis and prognosis of age-associated bone diseases. Biomolecules. 2020;10(4):589. https://doi.org/10.3390/biom10040589

11. LeBoff MS, Greenspan S, Insogna K, Lewiecki E, Saag K, Singer A, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis International. 2022;33(10):2049-102. https://doi.org/10.1007/s00198-022-06479-8

12. Brooke-Wavell K, Skelton DA, Barker KL, Clark EM, De Biase S, Arnold S, et al. Strong, steady and straight: UK consensus statement on physical activity and exercise for osteoporosis. British Journal of Sports Medicine. 2022;56(15):837-46. https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104634

13. Bae S, Lee S, Park H, Ju Y, Min S-K, Cho J, et al. Position statement: Exercise guidelines for osteoporosis management and fall prevention in osteoporosis patients. Journal of Bone Metabolism. 2023;30(2):149. https://doi: 10.11005/jbm.2023.30.2.149

14. Pinheiro MB, Oliveira J, Bauman A, Fairhall N, Kwok W, Sherrington C. Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2020;17:1-53. https://doi.org/10.1186/s12966-020-01040-4

15. Beck PB, Lord PS, Daly RM, Weeks AB, Watson DS, Chen DW. Exercise prescription to support the management of osteoporosis: an expert statement for exercise physiologists. Journal of Clinical Exercise Physiology. 2024;13(s2):497. https://doi.org/10.31189/2165-7629-13-s2.497

16. Tayebi SM, Poorhabibi H, Heidary D, Amini MA, Sadeghi A. Impact of aerobic exercise on chronic inflammation in older adults: a systematic review and meta-analysis. BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation. 2025;17(1):229. https://doi.org/10.1186/s13102-025-01279-z

17. Al Dahamsheh Z, Al Rashdan K, Al Hadid A, Jaradat Rd, Al Bakheet M, Bataineh ZS. The impact of aerobic exercise on female bone health indicators. Medical Archives. 2019;73(1):35. https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.35-38

18. Onorati P, Fiorenzano G. Medical history, questionnaires and physical examination. Exercise and Sports Pulmonology: Pathophysiological Adaptations and Rehabilitation. 2019:21-36. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103844

19. Forster H, Fallaize R, Gallagher C, O'Donovan CB, Woolhead C, Walsh MC, et al. Online dietary intake estimation: the Food4Me food frequency questionnaire. Journal of Medical Internet Research. 2014;16(6):e3105. https://doi: 10.2196/jmiR.3105

20. Malandish A, Tartibian B, Rahmati Yamchi M. Effect of 12 weeks of moderate-intensity aerobic training on bone density and serum indices of bone in sedentary postmenopausal women. Sport Physiology. 2016;8(32):67-84. [In Persion]. https://doi.org/10.22089/spj.2016.862

21. Orlandella FM, De Stefano AE, Braile M, Luciano N, Mancini A, Franzese M, et al. Unveiling the miRNAs responsive

to physical activity/exercise training in cancer: A systematic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2022;180:103844. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103844

22. Qi Z, Liu W, Lu J. The mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on bone remodeling: Roles of bone-derived cytokines and microRNA s. Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2016;122(2):131-9. https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.05.010

23. Valenti MT, Deiana M, Cheri S, Dotta M, Zamboni F, Gabbiani D, et al. Physical exercise modulates miR-21-5p, miR-129-5p, miR-378-5p, and miR-188-5p expression in progenitor cells promoting osteogenesis. Cells. 2019;8(7):742. https://doi.org/10.3390/cells8070742

24. Zouhal H, Berro AJ, Kazwini S, Saeidi A, Jayavel A, Clark CC, et al. Effects of exercise training on bone health parameters in individuals with obesity: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Physiology. 2022;12:807110. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.807110

25. Guan X, Gao Y, Zhou J, Wang J, Zheng F, Guo F, et al. MiR-223 regulates adipogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through a C/EBPs/MiR-223/FGFR2 regulatory feedback loop. Stem Cells. 2015;33(5):1589-600. https://doi.org/10.1002/stem.1947

26. Yuan Y, Zhang L, Tong X, Zhang M, Zhao Y, Guo J, et al. Mechanical stress regulates bone metabolism through microRNAs. Journal of Cellular Physiology. 2017;232(6):1239-45. https://10.1002/jcp.25688

27. Long C, Cen S, Zhong Z, Zhou C, Zhong G. FOXO3 is targeted by MiR-223-3p and promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells by enhancing autophagy. Human Cell. 2021;34:14-27. https://doi.org/10.1007/s13577-020-00421-y

28. Ning G, Liu X, Dai M, Meng A, Wang Q. microRNA-92a upholds BMP signaling by targeting noggin3 during pharyngeal cartilage formation. Developmental Cell. 2013;24(3):283-95. https://DOI:10.1016/j.devcel.2012.12.016

29. Martyn-St James M, Carroll S. A meta-analysis of impact exercise on postmenopausal bone loss: the case for mixed loading exercise programmes. British Journal of Sports Medicine. 2009;43(12):898-908. https://doi.org/10.1136/bjsm.2008.052704

30. Chen X, Li L, Guo J, Zhang L, Yuan Y, Chen B, et al. Treadmill running exercise prevents senile osteoporosis and upregulates the Wnt signaling pathway in SAMP6 mice. Oncotarget. 2016;7(44):71072. https://doi.org/10.18632/oncotarget.12125

31. Vishal M, Vimalraj S, Ajeetha R, Gokulnath M, Keerthana R, He Z, et al. microRNA -590-5p stabilizes Runx2 by targeting Smad7 during osteoblast differentiation. Journal of Cellular Physiology. 2017;232(2):371-80. https://doi.org/10.1002/jcp.25434

32. Laxman N, Mallmin H, Nilsson O, Kindmark A. miR-203 and miR-320 regulate bone morphogenetic protein-2-induced osteoblast differentiation by targeting distal-less homeobox 5 (Dlx5). Genes. 2016;8(1):4. https://doi.org/10.3390/genes8010004

33. Moreira LDF, Oliveira MLd, Lirani-Galvão AP, Marin-Mio RV, Santos RNd, Lazaretti-Castro M. Physical exercise

and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2014;58(5):514-22. https://doi.org/10.1590/0004-2730000003374