

Just Accepted Manuscript, Uncorrected Proof

اثر تمرینات تناوبی بر سطح سرمی آپلین ۱۷ و بهبود جریان خون عروقی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی

حمید طالبی فرد^۱، حبیب اصغرپور^{۲*}، رضا رضایی شیرازی^۲، عبدالامیر سیاری^۳

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد

کتول، ایران

۲- استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران

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

*نویسنده مسئول: حبیب اصغرپور؛ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد

اسلامی، علی آباد کتول، ایران

ایمیل: habibasgharpour@gmail.com

تلفن: ۰۹۱۱۳۹۲۲۱۲۴

The effect of interval training on the serum level of apelin 17 and improving vascular blood flow in patients with heart failure

Hamid Talebifard¹, Habib Asgharpour^{2*}, Reza Rezaeeshirazi², Abdulamir Saiiari³

- 1- PhD student, Department of Physical Education & Sports Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran
- 2- Assistant Professor of exercise physiology, Department of Physical Education & Sports Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran
- 3- Assistant Professor of exercise physiology, Department of Physical Education and Sports Science, Abadan Branch, Islamic Azad University, Abadan, Iran.

*Corresponding author: Habib Asgharpour; Department of Physical Education and Sports Science, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran

Email: habibasgharpour@gmail.com

Tel: +989113922124

اثر تمرینات تناوبی بر سطح سرمی آپلین ۱۷ و بهبود جریان خون عروقی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی

چکیده

زمینه و هدف: پرفشاری خون مزمن باعث تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب می شود که در نهایت منجر به نارسایی قلبی (HF) می شود که باعث افزایش بیشتر مرگ و میر می شود. هدف تحقیق حاضر تعیین اثر یک دوره تمرینات تناوبی هوازی بر سطح سرمی آپلین ۱۷ و عوامل مرتبط با فشار خون در بیماران مبتلا به HF بود.

روش کار: در تحقیق نیمه تجربی حاضر ۲۰ مرد مبتلا به HF بر اساس شرایط ورود به تحقیق انتخاب شدند و به صورت تصادفی به ۲ گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرین شامل تمرینات هوازی تناوبی بود که به مدت هشت هفته تمرین، سه جلسه در هفته اجرا شد. ۴۸ ساعت قبل و پس از مداخله متغیرهای خونی و فیزیولوژیک به صورت ناشتا اندازه گیری شدند.

یافته ها: پس از هشت هفته تمرین تمرین افزایش معنی داری در سطوح آپلین ۱۷ ($P = ۰/۰۳۹$)، Ang I ($P = ۰/۰۰۵$) و FMD ($P = ۰/۰۰۸$) و کاهش معنی داری در سطوح Ang II ($P < ۰/۰۰۱$) و SBP ($P < ۰/۰۰۱$) مشاهده شد ولی تفاوت معنی داری در مقادیر ACE-2 ($P = ۰/۲۳۴$) و DBP ($P = ۰/۳۶۳$) مشاهده نشد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج می توان گفت که یکی از سازگارهای تمرینی که موجب بهبود جریان خون و کاهش فشار خون در بیماران مبتلا HF افزایش سطح آپلین-۱۷ در این بیماران می باشد.

کلیدواژه ها: نارسایی قلبی، تمرین ورزشی، اتساع عروقی وابسته به جریان، آنژیوتانسین، آپلین-۱۷

Just Accepted Manuscript, Uncorrected Proof

The effect of interval training on the serum level of apelin 17 and improving vascular blood flow in patients with heart failure

Abstract

Background and purpose: Chronic hypertension causes structural and functional changes in the heart, ultimately leading to heart failure (HF), which further increases mortality. The aim of the present study was to determine the effect of a period of intermittent aerobic exercise on the serum level of apelin 17 and factors related to blood pressure in patients with HF.

Methodology: In this semi-experimental study, 20 men with HF were selected based on the conditions of entering the study and were randomly divided into 2 exercise and control groups. The exercise program included interval aerobic training that were performed three sessions a week for eight weeks of training. Blood sample and physiological variables were measured fasting 48 hours before and after the intervention.

Findings: After eight weeks of training, there was a significant increase in the levels of Apelin 17 ($P = 0.039$), Ang I ($P = 0.005$) and FMD ($P = 0.008$) and a significant decrease in the levels of Ang II ($P < 0.001$) and SBP ($P < 0.001$) were observed, but no significant difference was observed in the values of ACE-2 ($P = 0.234$) and DBP ($P = 0.363$).

Conclusion: According to the results, it can be said that one of the adaptations of exercise that improves blood flow and lowers blood pressure in patients with HF is increasing the level of apelin-17 in these patients.

Keywords: Heart failure, Exercise training, Flow-mediated vasodilation, Angiotensin, Apelin-17

Just Accepted Manuscript. Unchecked proof

پرفشاری خون مزمن باعث تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب می شود که در نهایت منجر به نارسایی قلبی (HF) می شود که باعث افزایش بیشتر مرگ و میر می شود (۱). HF یک سندرم بالینی پیچیده است که به دلیل ناهنجاری های مختلف ساختاری یا عملکردی قلب ایجاد می شود و ظرفیت پر کردن بطن را مختل می کند. (۲). HF از بیماری های شایع کشورهای غربی می باشد و شیوع آن به طور مداوم افزایش می یابد و آمار جهانی نشان داده که بیش از ۲۳ میلیون بیمار در سراسر جهان به ویژه در میان جمعیت پیر به این بیماری مبتلا هستند (۳). خطر ابتلا به HF در بزرگسالان آمریکای شمالی در سن ۴۵ سالگی ۲۰ درصد است (۴) و انتظار می رود آمار متلایان به این سندرم طی ۱ تا ۲ دهه آینده دو برابر شود (۵). در ایران بیش از یک میلیون نفر به HF مبتلا هستند. شیوع این بیماری در ایران ۸ درصد گزارش شده است که بیشترین میزان آن در استان های خوزستان و گیلان است (۶). با وجود درمان های متعددی که با توجه به پاتولوژی بیماری و شرایط بیمار اتخاذ می شد، میزان مرگ و میر پس از تشخیص HF همچنان بالا است (۷). بنابراین، HF با بالینی و اقتصادی قابل توجهی بر دوش بیماران و سیستم های مراقبت های بهداشتی می گذارد (۳)؛ که نشان دهنده لزوم اتخاذ برنامه های پیشگیری کننده و درمانی برای کاهش عوارض ناشی از این بیماری می باشد.

تنها با افزایش در درک مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک مرتبط با ایجاد آسیب و اختلال عملکرد قلبی می تواند به رویکردهای نوآورانه تر و تخصصی شده تر برای مدیریت HF اجازه دهد تا به برنامه های درمانی مناسب رسید. سیستم رنین آنژیوتانسین (RAS) با تنظیم فشار خون و تعادل الکترولیت ها، نقش مهمی در فیزیولوژی قلب و عروق دارد. RAS عمدتاً توسط هر دو آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و آنزیم تبدیل آنژیوتانسین نوع ۲ (ACE2) تنظیم می شود. با این حال، تعادل بین پپتیدها و پپتیدازهای مختلف که مسیر RAS/ACE را تشکیل می دهند تا حد زیادی در بیماران مبتلا به HF آشکار نشده است (۸). سیستم آپلینرژیک^۱ به عنوان یک هدف درمانی جدید برای سلامت قلب و عروق، هموستاز مایعات، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و همچنین متابولیسم کربوهیدرات و چربی در نظر گرفته می شود. دو لیگاند پپتیدی درون زا، یعنی آپلین^۲ و الابلین^۳، نشان داده شده است که عملکردهای متابولیکی و عصبی مختلف آن را تعدیل می کنند (۹). در سال ۱۹۹۸ تامپو و همکاران آپلین را به عنوان لیگاند گیرنده APJ، یک گیرنده جفت شده با پروتئین G شناسایی کردند (۱۰). آپلین یک پپتید درون زا است که یک لیگاند برای گیرنده آنژیوتانسین ۱ (APJ) است (۱۱). آپلین، یک واسطه ضروری هموستاز است و نقش مهمی در بیماری های قلبی عروقی دارد (۱۲). گزارش شده است که غلظت سرمی ایزوفرم آپلین ۱۷ بر اساس دسته بندی فشار خون در افراد دارای چاقی کلاس ۳ متفاوت است گروهی از بیمارانی که فشار خون بالا را نشان دادند غلظت کمتری از همه ایزوفرمها را نشان دادند (۱۳). سطح آپلین-۱۷ پلاسما در بیماران سکنه مغزی ایسکمیک به طور مثبت با افزایش گردش خون جانبی ارتباط دارد، و داده های مطالعه حیوانی نشان داده است، که احتمالاً این افزایش ناشی از اتساع شریان مغزی ناشی به واسطه اثرات رگ گشایی آپلین-۱۷ باشد که از طریق مسیر NO-cGMP

¹ apelinergic system

² apelin

³ elabela

واسطه شده است (۱۲). این تحقیقات نشان دهنده اهمیت کنترل آپلین-۱۷ به عنوان یک پپتید مرتبط با عوارض قلبی عروقی در بیماران مبتلا به HF می باشد.

برنامه های تمرینی ورزشی یکی از ارکان اساسی در توانبخشی قلب در بیماران مبتلا به HF است (۱۴). در همین خصوص تاگر و همکاران در متآنالیزی که روی تحقیقات ثبت شده از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۷ انجام دادند گزارش کردند که در بیماران مبتلا به HF که از نظر بالینی دارای کاهش کسر تزریقی پایدار بودند، تمرینات تداومی با شدت متوسط یک درمان موثر برای بازسازی بطن چپ و بهبود عملکرد در این بیماران می باشد (۱۵)؛ با این وجود تحقیقی که به طور خاص به تعیین تمرینات ورزشی بر متغیرهای مرتبط با فشار خون بخصوص آپلین-۱۷ به عنوان یک پپتید مرتبط با عوارض قلبی عروقی انجام نشده است؛ که ضرورت تحقیق حاضر را نشان می دهد.

با توجه به مطالب گفته شده هدف تحقیق حاضر مقایسه اثر **تمرینات هوازی تناوبی با شدت متوسط** بر آپلین-۱۷ و برخی عوامل مرتبط با مقاومت عروق محیطی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بود.

روش کار

در تحقیق نیمه تجربی حاضر ۲۰ مرد از بیماران مبتلا به ناتوانی قلبی مراجعه کننده به مرکز بازتوانی قلب بیمارستان امام خمینی اهواز با توجه به معیارهای پژوهشی انتخاب شدند. شرایط ورود به تحقیق شامل نارسایی قلبی، قرار گیری در طبقه ۱ بیماری بر اساس طبقه بندی انجمن قلب نیویورک (۱۶)، دامنه سنی ۳۵ تا ۶۰ سال، پرفشارخونی سیستولی سطح ۱ یا همان درجه متوسط (فشارخون سیستولی ۱۳۵ تا ۱۴۵ میلی متر جیوه)، هایپرتروفی مرضی قلبی از نوع کانستریک خفیف تا متوسط (نسبت توده بطنی به سطح رویه بدنی (LVMI) ۱۱۶ تا ۱۴۸ gr/m²) و نسبت ضخامت دیواره به ابعاد پایان دیاستولی (RWT) ≤ 0.42 ، قرارگیری در طبقه سطح پایین خطر، مصرف داروی تقریباً مشابه (لوزارتان، تریامترن اچ، متورال یا کارودیلول، سالیواتامول) و ابتلا به اختلال تنفسی بود. شرایط خروج از تحقیق نیز شامل داشتن سابقه نارسایی کلیوی، انفارکتوس قلبی و یا جراحی باز قلبی، ابتلا به تنگی آئورت^۴، کاردیومیوپاتی متسع شده^۵، بروز مکرر PVC در تمرین و یا بروز و ظهور AF، بروز تنگی نفس مکرر در جلسات تمرینی، ترک جلسات تمرین بیش از ۱ هفته و یا بیش از ۳ جلسه متوالی بود. پروتکل تحقیق حاضر توسط کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه تربیت بدنی به شماره (IR.SSRI.REC.1400.1231) ثبت شده است.

پس از انتخاب نمونه ها در جلسه ای شرایط طرح تحقیق برای همه توضیح داده شد و پس از امضای رضایت نامه آگاهانه، مداخلات تحقیق براساس گروه های تحقیق اعمال شد. ۴۸ ساعت قبل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین متغیرهای تحقیق اندازه گیری شد. برای اندازه گیری قد و وزن از قدسنج و ترازوی مدل SECA ساخت کشور آلمان استفاده شد. فشار خون آزمودنی ها پس از ۵ دقیقه استراحت به صورت نشسته و با استفاده از دستگاه فشار سنج بازویی دیجیتال مدل Mamiso Set S1800 سنجیده شد. نمونه های خون بیماران نیز به صورت ناشتا و پس از تست فشار خون گرفته شد. برای سنجش پروتئین های آپلین-۱۷، Ang I،

⁴ - Aortic Stenosis

⁵ - Dilated Cardiomyopathy

ACE-2 و Ang II از تکنیک الایزا و کیت های شرکت Hangzhou Eastbiopharm استفاده شده است. اتساع عروقی وابسته به جریان (FMD) بازویی در حالت ناشتا و به صورت خوابیده طاق باز و با استفاده از دستگاه سونوگرافی (UNEX 18G) ساخت کشور ژاپن، از بازوی چپ آزمودنی ها بر اساس پروتکل استاندارد اندازه گیری شد (۱۷).

برنامه تمرین ورزشی در تحقیق حاضر شامل هشت هفته تمرین و سه جلسه تمرین در هفته تحت نظارت پژوهشگر بود که با حضور پرستار اجرا گردید. با توجه به سیرکادین ریتم به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای قلبی (۱۸) تمامی جلسات تمرین در عصر برگزار شد. در قسمت هوازی این برنامه ابتدا براساس عملکرد بیمار در تست ورزش (مقدار MET مصرفی)، تغییرات ضربان قلب در حالت استراحت و با توجه به اطلاعات به دست آمده از ECG (تله متری پرتابل)، سطح ریسک اختلال قلبی براساس دستور العمل ACSM تعیین شد. در هر جلسه بیمار به مدت دو وهله ۱۰ دقیقه ای با استفاده از تردمیل و دوچرخه ثابت به صورت هوازی فزاینده تمرین کردند. هر وهله شامل ۵ مرحله (افزایش شدت به صورت هرمی صعودی در سه مرحله اول کلاً ۶ دقیقه و دو مرحله نزول شدت کلاً ۴ دقیقه) بود. این پروتکل با بار ۴۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب ذخیره آزمودنی ها انجام شد. ضربان قلب هدف در تحقیق حاضر با استفاده از فرمول کارونن محاسبه شد (۱۹).

(ضربان قلب استراحتی - ضربان قلب حداکثر در تست ورزش) = ضربان قلب ذخیره

ضربان قلب استراحتی + درصد شدت مورد نظر در جلسه تمرینی × ضربان قلب ذخیره = ضربان قلب تمرین

جدول ۱. ویژگی های بخش تناوبی هوازی

ردیف	حرکت	زمان هر مرحله (دقیقه)	وسیله تمرینی - شدت
۱	حرکات کششی	۵	-----
۲	گرم کردن	۳	تردمیل یا دوچرخه با سرعت کمتر
۳	شروع تمرین	ده تناوب هر تناوب یک دقیقه	۴۰-۸۵٪ ضربان HRR با تردمیل
۴	استراحت بین استفاده از دوچرخه و تردمیل	۳-۵	بسته به زمان رسیدن بیمار به سطح ضربان قلب استراحتی
۵	ادامه تمرین	ده تناوب هر تناوب یک دقیقه	۴۰-۸۵٪ ضربان HRR با دوچرخه ثابت
۶	سرد کردن	۳	تردمیل یا دوچرخه با سرعت کمتر از شدت اولیه تمرین هر جلسه - به همراه حرکات کششی

جدول ۲. طریقه اعمال اضافه بار در بخش تناوبی هوازی

شدت بار تناوب ها براساس HRR	مرحله	هفته
۴۰-۵۰	آشناسازی	۱
۵۵-۵۰	اضافه بار	۲
۶۰-۵۰	اضافه بار	۳
۶۵-۵۰	اضافه بار	۴
۷۰-۵۰	اضافه بار	۵
۷۵-۵۰	اضافه بار	۶
۸۰-۵۰	اضافه بار	۷
۸۵-۵۰	اضافه بار	۸

برای تجزیه و تحلیل داده های گردآوری شده در مرحله پیش آزمون و پس آزمون از روش های آماری توصیفی و تحلیلی به شیوه های زیر استفاده می شود. آمار توصیفی شامل فراوانی، میانگین و انحراف استاندارد و آمار استنباطی به صورت آزمون شاپیرو ویلک جهت بررسی طبیعی بودن داده ها، آزمون لوین برای بررسی همگنی واریانس ها، آزمون تحلیل کوواریانس استفاده شد. کلیه تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ و در سطح معنی داری ($P < 0/05$) انجام شد.

نتایج

در بررسی نرمال بودن و همچنین تجانس واریانس متغیرهای مورد بررسی نتایج آزمون های شاپیرو ویلک و لوین نشان داد که متغیرهای مورد بررسی دارای پیش شرط توزیع نرمال و همچنین تجانس واریانس ها می باشد. جدول ۳ مربوط به متغیرهای قد، وزن، سن و شاخص توده بدن آزمودنی ها در گروه های تمرین تناوبی هوازی و کنترل می باشد.

جدول ۳. مشخصات دموگرافی گروه های مختلف تحقیق

متغیر	گروه	کنترل	تناوبی هوازی
قد (cm)		۱۷۰/۷±۳/۶	۱۶۸/۸±۳/۱
وزن (kg)		۸۷/۷±۶/۹	۸۲/۷±۵/۸
سن (year)		۴۸/۸±۸	۵۲/۶±۹/۹
شاخص توده بدن (Kg/m^2)		۲۹/۱±۲/۱	۲۷/۹±۳

جدول ۴. مقادیر پیش و پس آزمون متغیرهای تحقیق در گروه های تمرین و کنترل

متغیر	گروه	پیش آزمون	پس آزمون	P درون گروهی	P بین گروهی
آنژیوتانسین I (ng/dl)	کنترل	۶۷۹/۴۹±۸۴/۵	۶۷۳/۵۳±۸۳/۲	۰/۲۱۸	۰/۰۱۳ [#]
	تناوبی هوازی	۶۷۷/۶۴±۸۳/۱	۸۱۱/۶۱±۹۳/۲	۰/۰۰۶*	
آنژیوتانسین II (ng/dl)	کنترل	۱۷۷/۳۰±۱۷/۷	۱۷۸/۳۲±۱۸/۱	۰/۴۱۹	۰/۰۰۱ [#]
	تناوبی هوازی	۱۷۶/۴۲±۱۱/۱	۱۴۰/۴۵±۱۲/۳	۰/۰۰۱*	
آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ng/dl)	کنترل	۵۳/۸±۱۴/۶	۵۶/۸±۱۴/۲	۰/۱۲۷	۰/۲۳۴
	تناوبی هوازی	۵۴/۵±۱۵/۹	۶۳/۸±۱۶/۲	۰/۰۶۲	
اپلین ۱۷ (ng/dl)	کنترل	۷۹/۹±۳۸/۴	۷۷/۸±۳۹/۲	۰/۶۴۸	۰/۰۰۱ [#]
	تناوبی هوازی	۷۳/۷±۳۳/۵	۹۳/۸±۲۶/۸	۰/۰۰۱*	
اتساع وابسته به جریان %	کنترل	۴/۳۲±۱/۸۳	۴/۰۸±۱/۵۹	۰/۳۱۷	۰/۰۰۸ [#]
	تناوبی هوازی	۴/۱۲±۱/۵۶	۵/۲۳±۱/۴۷	۰/۰۰۱*	
فشار خون سیستول (mmHg)	کنترل	۱۴۱/۱۲±۴/۳	۱۴۰/۱۱±۵/۵	۰/۴۲۹	۰/۰۰۱ [#]
	تناوبی هوازی	۱۳۹/۱۳±۲/۷	۱۳۰/۱۳±۳/۳	۰/۰۰۱*	
فشار خون دیاستول (mmHg)	کنترل	۸۱/۵±۵/۲	۸۱/۵±۵/۴	۰/۷۳۱	۰/۳۶۲
	تناوبی هوازی	۸۲/۵±۳/۹	۸۱/۳±۴/۴۲	۰/۲۵۱	

*تفاوت معنی دار نسبت به پیش آزمون؛ #تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل

در بررسی تغییرات درون گروهی نتایج آزمون تی وابسته (جدول ۴) نشان داد که پس از دوره مداخله تمرین افزایش معنی داری در سطوح Ang I ($P = ۰/۰۰۶$) و FMD ($P < ۰/۰۰۱$) و کاهش معنی داری در سطوح Ang II ($P < ۰/۰۰۱$)، Apelin-17 ($P = ۰/۰۰۱$) و SBP ($P < ۰/۰۰۱$) مشاهده شد ولی تفاوت معنی داری در مقادیر ACE-2 ($P = ۰/۰۶۲$) و DBP ($P = ۰/۲۵۱$) مشاهده نشد. در گروه کنترل تغییر معنی داری در هیچکدام از متغیرهای مورد بررسی مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵$). در مقایسه بین گروهی نیز نتایج آزمون تحلیل کوواریانس (جدول ۴) نشان داد که تغییرات Ang I ($P = ۰/۰۱۳$)، Ang II ($P < ۰/۰۰۱$)، Apelin-17 ($P = ۰/۰۰۱$),

FMD ($P = 0/008$) و SBP ($P < 0/001$) در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل معنی دار بود ولی تفاوت معنی داری بین تغییرات ACE-2 و DBP بین دو گروه تمرین و کنترل مشاهده نشد ($P > 0/05$).

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پس از دوره مداخله تمرین کاهش معنی داری در سطوح Ang II، Apelin-17 و SBP و افزایش معنی داری در سطوح Ang I و FMD در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. نتایج تحقیق در مورد تاثیر تمرینات تناوبی بر مقادیر پلاسمایی Ang II، بیانگر آن است که مشارکت در تمرینات تناوبی هوایی باعث کاهش معنادار مقادیر پلاسمایی Ang II شد. در واقع یکی از اثرات مثبت تمرینات ورزشی تعدیل سیگنالینگ Ang II به دنبال تمرین ورزشی در بیماران مبتلا به HF است. مکانیسم‌های سلولی احتمالی در سازگاری به تمرینات هوایی ایجاد می شود ممکن است با کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش اکسید نیتریک، فرآیند سمپاتو-تحریکی را تحت تاثیر قرار دهد (۲۰). کم تحرکی عواملی را که به نحوی در افزایش غلظت آنژیوتانسین و حساسیت به آن موثر هستند را تحریک می نماید. این احتمال وجود دارد که کم تحرکی احتمالاً از طریق افزایش سطح گیرنده های AT1 و AT2 و نیز بیشتر شدن بیان ژنی رنین و تحریک سیستم رنین آنژیوتانسین (RAS)، منجر به افزایش سطح Ang II شود (۲۰). RAS با تنظیم فشار خون و تعادل الکترولیت ها، نقش مهمی در فیزیولوژی قلب و عروق دارد. RAS عمدتاً توسط هر دو آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و آنزیم تبدیل آنژیوتانسین نوع ۲ (ACE2) تنظیم می شود (۸). محور Ang-(1-7)/ACE2/Mas امروزه به عنوان یک مکانیسم اصلی در نظر گرفته می شود که اثرات منقبض کننده عروق RAS کلاسیک را که شامل رنین، ACE، Ang II و گیرنده های آن AT1 و AT2 است، متعادل می کند (۲۱). بنابراین به نظر می رسد در بیماران Post HF با افزایش ACE-2 سطح Ang II کاهش یافته و افزایش سطح Ang I نتیجه افزایش ACE2 باشد (۲۱)؛ البته در تحقیق ما با وجود افزایش ACE2، تغییرات ACE2 نسبت به گروه کنترل معنی دار نبود. ماگلهاس و همکاران (۲۰۲۰) در تحقیقشان عنوان کردند که تمرینات ورزشی با افزایش سطح ACE-2 موجب کاهش تولید Ang II و افزایش سطوح Ang I و در نتیجه کاهش فشار خون می شود (۲۲)؛ در حالی که در تحقیق ما این تغییرات بدون تغییرات معنی دار ACE-2 مشاهده شد. می توان این احتمال را داد که این تغییرات مثبت در RAS در کاهش تولید Ang II و افزایش سطوح Ang I به علت تغییر در افزایش کارایی ACE-2 در سازگاری به تمرینات باشد تا تحت تاثیر کمیت این آنزیم. همچنین ممکن است که علت تغییرات مثبت در این آنزیم ها به علت کاهش ACE-1 با عوامل دیگر مرتبط باشد که در تحقیق حاضر اندازه گیری نشدند و از محدودیت های تحقیق ما بودند. دستگاه رنین-آنژیوتانسین را می توان به عنوان یک دستگاه عملکردی دوگانه تلقی کرد که با تعادل نسبت ACE2/ACE می تواند به صورت گشاد کننده رگی / مهارتکثیر سلولی، یا تنگ کننده رگی / تکثیر سلولی تغییر حالت دهد (۲۳). براین اساس افزایش نسبت ACE2/ACE منجر به کاهش تولید Ang II و افزایش سطوح Ang I و رگ گشایی می شود در حالی که کاهش نسبت ACE2/ACE باعث افزایش Ang II و کاهش سطوح Ang I و رگ تنگی می شود (۲۳). در تحقیق ما نیز نتایج حاکی از بهبود FMD پس از دوره مداخله تمرین بود که این رگ گشایی عملکردی نسبت به جریان خون می تواند در ارتباط با کاهش مقاومت محیطی عروق در سازگاری به تمرینات ورزشی ایجاد شده باشد (۲۴). می توان بهبود FMD در تحقیق حاضر را به عنوان یک سازگاری عروقی به جلسات تمرین توجیه کرد. عملکرد اندوتلیال عروقی برای حفظ سلامت دیواره عروق و کنترل وازوموتور ضروری است. این عملکردها به دلیل تولید اتاکوئیدهای متعدد، بخصوص اکسید نیتریک

(NO) می‌باشد (۲۵). با توجه به نتایج تحقیق حاضر می‌توان گفت که یکی از عوامل موثر بر کاهش فشار خون سیستول در بیماران مبتلا به HF، سازگاری‌های عروقی متعاقب تمرینات ورزشی و در نتیجه بهبود عملکرد اندوتلیال می‌باشد.

نتایج تحقیق ما نشان داد که انجام هشت هفته تمرینات تناوبی هوازی در بیماران HF باعث افزایش معناداری در مقادیر پاسمایی آپلین-۱۷ شد. در بررسی پیشینه تحقیقات انجام شده تحقیقی که به طور خاص به بررسی اثر روش های تمرینی مختلف بر آپلین-۱۷ انجام شده باشد یافت نشد. با این وجود در تحقیقات مختلف که به بررسی اثر روش های مختلف تمرین بر آپلین کل یا ایزوفورم های مختلف آن انجام شده است که نشان دهنده اثرات مثبت تمرین بر افزایش آپلینی می باشند. با وجود اینکه سیستم اپلینرژیک در بیماری HF دچار مشکل می شود و تخریب سریع پپتیدهای آپلین درون‌زا در داخل بدن، استفاده از آنها را به عنوان عوامل درمانی محدود می‌کند (۲۶)؛ اما می‌توان تمرینات را به عنوان یک روش درمانی غیردارویی برای افزایش آپلین استفاده کرد که می‌تواند منافعی برای بیماران مبتلا به HF مانند کنترل فشار خون داشته باشد. نتایج تحقیق ما با نتایج تحقیقات فوجی و همکاران (۲۷) و سون و همکاران (۲۸) نیز که اثر تمرین حاد و مزمن بر سطح آپلین را بررسی کرده بودند، همخوانی داشت؛ البته در تحقیق ما به طور خاص به تغییرات ایزوفورم آپلین ۱۷ پرداخته شد. آپلین، یک هورمون پپتیدی درون‌زا با قطعات فعال مختلف، عملکردهای بیولوژیکی متعددی را با فعال کردن گیرنده جفت شده با پروتئین G، گیرنده آپلین (ApelinR، ژن: APLNR)، که قبلاً APJ نامیده می‌شد، اعمال می‌کند. پپتیدهای آپلین که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته اند شامل ۱۳، ۱۷ و ۳۶ اسید آمینه باقی مانده در ناحیه C ترمینال آپلین، یعنی آپلین-۱۳، آپلین-۱۷، و آپلین-۳۶ و همچنین [pyr1]-apelin-13 است. در حالی که همه این پپتیدها می‌توانند انتقال سیگنال با واسطه ApelinR را القا کنند، قطعات کوتاه‌تر اثر بخشی بالاتری را نشان می‌دهند، با آپلین-۱۳ که ۶۰ برابر بیشتر از آپلین-۳۶ پاسخ می‌دهد (۲۹). گزارش شده است که آپلین-۱۷ ممکن است رگ‌های مغزی را شل کند تا جریان خون را افزایش دهد (۱۲)، بنابراین به علت احتمال بروز سکته مغزی در بیماران HF به نظر می‌رسد که افزایش آپلین-۱۷ با گردش خون جانبی خوب، اثر محافظتی دارد. آپلین سنتاز NO اندوتلیال را در سلول های اندوتلیال تنظیم می‌کند و باعث تولید NO می‌شود (۲۷). احتمالاً افزایش سطح آپلین پلازما ناشی از سازگاری به تمرینات ورزشی موجب کاهش سفتی شریانی در افراد مبتلا به HF می‌شود که نتیجه آن به صورت بهبود FMD و در نتیجه کاهش فشار خون در تحقیق حاضر دیده شد. همچنین ممکن است این سازگاری ها به صورت غیرمستقیم به تغییرات آپلین ۱۷ مرتبط باشند؛ که با توجه به دانش کنونی در خصوص اثرات تمرینات ورزشی بر این سایتوکین، نیاز به تحقیقات بیشتر در این خصوص می‌باشد.

نتیجه گیری

در کل یافته های تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات تناوبی هوازی با افزایش سطح آپلین-۱۷ و تنظیم آنزیم های موثر بر عروق خونی موجب کاهش فشار محیطی عروق خون و در نتیجه تسهیل جریان خون در بیماران مبتلا به HF شد که می‌تواند برای بیماران مبتلا به HF مفید باشد.

منابع

1. Oh GC, Cho H-J. Blood pressure and heart failure. *Clinical hypertension*. 2020;26(1):1-8.

- .2 Jing M-Y, Li X-Y, Hao X-Y, Song G-M. The impact of inspiratory muscle training on exercise capacity and inspiratory muscle strength in heart failure patients: a meta-analysis. *TMR Non-drug Therapy*. 2019;2(4):117-26.
- .3 Khoury EE, Kinaneh S, Aronson D, Amir O, Ghanim D, Volinsky N, et al. Natriuretic peptides system in the pulmonary tissue of rats with heart failure: potential involvement in lung edema and inflammation. *Oncotarget*. 2018;9(31):21715.
- .4 Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Archives of internal medicine*. 1999;159(11):1197-204.
- .5 Dyck GJ, Raj P, Zieroth S, Dyck JR, Ezekowitz JA. The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: a narrative review. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(4):904.
- .6 Mansouri A, Baraz S, Elahi N, Miladinia M, Malehi AS. The Status Of Quality Of Life And Adaptation Of Patients With Heart Failure To Their Disease In Shushtar, Khuzestan Province. *Jundishapur Journal Of Chronic Disease Care*. 2017;6(1).
- .7 Sung MM, Dyck JR. Therapeutic potential of resveratrol in heart failure. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1348(1):32-45.
- .8 Aimo A, Vergaro G, Passino C, Clerico A. Evaluation of pathophysiological relationships between renin-angiotensin and ACE-ACE2 systems in cardiovascular disorders: From theory to routine clinical practice in patients with heart failure. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2021;58(8):530-45.
- .9 Fischer C. A patent review of apelin receptor (APJR) modulators (2014-2019). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2020;30(4):251-61.
- .10 Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa J, Zou M-X, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;251(2):471-6.
- .11 Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *European journal of heart failure*. 2008;10(8):725-32.
- .12 Jiang W, Hu W, Ye L, Tian Y, Zhao R, Du J, et al. Contribution of Apelin-17 to collateral circulation following cerebral ischemic stroke. *Translational Stroke Research*. 2019;10(3):298-307.
- .13 Cano Martinez LJ, Coral Vazquez RM, Méndez JP, Trejo S, Perez Razo JC, Canto P. Serum concentrations of apelin-17 isoform vary in accordance to blood pressure categories in individuals with obesity class 3. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2019;41(2):168-73.
- .14 Piepoli MF, Binno S, Coats AJ, Cohen-Solal A, Corrà U, Davos CH, et al. Regional differences in exercise training implementation in heart failure: findings from the Exercise Training in Heart Failure (ExTraHF) survey. *European journal of heart failure*. 2019;21(9):1142-8.
- .15 Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, Clark AM, Tomczak CR, Nelson MD, et al. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update. *Progress in cardiovascular diseases*. 2019;62(2):163-71.
- .16 Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, et al. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *American heart journal*. 2009;158(4):S24-S30.
- .17 Han C, Xian Z, Zou Y, Liao Z, Yang R, Zou C, et al. Flow-mediated dilation can be used to predict incident hypertension in patients with hyperuricemia. *Archives of medical science: AMS*. 2019;15(2):343.
- .18 Mahmoodinezhad S, Shakerian S, Ghalavand A, Motamedi P, Delaramnasab M. The Effect of Acute Training and Circadian Rhythm on Blood Hemostasis in Female Athletes. *International Journal of Basic Science in Medicine*. 2016;1(1):8-12.

- .19 Ghalavand A, Shakeriyan S, Monazamnezhad A, Delaramnasab M. The effect of resistance training on cardio-metabolic factors in males with type 2 diabetes. *Jundishapur J Chronic Dis Care*. 2014;3(4).
- .20 Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, Wang H. Modulation of angiotensin II signaling following exercise training in heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2015;308(8):H781-H91.
- .21 Alenina N, dos Santos RAS. Angiotensin-(1-7) and Mas: a brief history .The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS). 2015:155.
- .22 Magalhães DM, Nunes-Silva A, Rocha GC, Vaz L, de Faria MH, Vieira EL, et al. Two protocols of aerobic exercise modulate the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system. *Heliyon*. 2020 1(6):1.
- .23 Alexandre-Santos B, Giori IG, de Oliveira Medeiros GR, Vieira CP, Conte-Junior CA, da Nobrega ACL, et al. Renin-angiotensin system modulation through enalapril and/or exercise training improves visceral adiposity in obese mice. *Life Sciences*. 2022;291:120269.
- .24 Jokar M, Ghalavand A. Improving endothelial function following regular pyramid aerobic training in patients with type 2 diabetes. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2021;28(6):60-9.
- .25 Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *The Journal of physiology*. 2004;561(1):1-25.
- .26 Fernandez KX, Fischer C, Vu J, Gheblawi M, Wang W, Gottschalk S, et al. Metabolically stable apelin-analogues, incorporating cyclohexylalanine and homoarginine, as potent apelin receptor activators. *RSC Medicinal Chemistry*. 2021;12(8):1402-13.
- .27 Fujie S, Sato K, Miyamoto-Mikami E, Hasegawa N, Fujita S, Sanada K, et al. Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults. *PloS one*. 2014;9(4):e93545.
- .28 Son JS, Chae SA, Park BI, Du M, Song W. Plasma apelin levels in overweight/obese adults following a single bout of exhaustive exercise: a preliminary cross-sectional study. *Endocrinologia, diabetes y nutricion*. 2019;66(5):278-90.
- .29 de Oliveira AA, Vergara A, Wang X, Vederas JC, Oudit GY. Apelin pathway in cardiovascular, kidney, and metabolic diseases: therapeutic role of apelin analogs and apelin receptor agonists. *Peptides*. 2022 147:170697.