

Research Paper



The Effect of Interval Training Exercise on the Serum Level of Apelin-17 and Vascular Blood Flow Improvement in Patients with Heart Failure

Hamid Talebifard¹, Habib Asgharpour², Reza Rezaeeshirazi², Abdulmir Saiiri³

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.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Talebifard H, Asgharpour H, Rezaeeshirazi R, Saiiri A. [The Effect of Interval Training Exercise on the Serum Level of Apelin-17 and Vascular Blood Flow Improvement in Patients with Heart Failure (Persian)]. *Jundishapur Journal of Medical Sciences*. 2023; 22(3):280-289. 10.22118/jsmj.2023.374754.3000

<https://doi.org/10.22118/jsmj.2023.374754.3000>

ABSTRACT

Background and Objectives 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 examine the effect of intermittent aerobic exercise on the serum level of Apelin-17 and factors related to blood pressure in patients with HF.

Subjects and Methods In this quasi-experimental study, 20 men with HF were selected based on the inclusion criteria and were randomly divided into exercise and control groups. The exercise program included interval aerobic training exercise that involved three sessions per week continued for eight weeks. Fasting blood samples and physiological variables were measured 48 hours before and after the intervention.

Results 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 ($P = 0.008$). A significant decrease in the levels of Ang II ($P < 0.001$) and SBP ($P < 0.001$) was observed, but no significant difference was found in the values of ACE-2 ($P = 0.234$) and DBP ($P = 0.363$).

Conclusion According to the results, it can be stated 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

Received: 29 Nov 2022

Accepted: 11 Sep 2023

Available Online: 21 Sep 2023

* **Corresponding Author:**

Habib Asgharpour

Address: Department of Physical Education & Sports Sciences, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran.

Tel: +989113922124

E-Mail: habibasgharpour@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

Heat failure (HF) is a complex clinical syndrome caused by various structural or functional abnormalities of the heart that impair the filling capacity of the ventricles (2). Despite several treatments adopted according to the pathology of the disease and the patient's condition, the mortality rate after the diagnosis of HF is still high (7). Therefore, HF places a significant clinical and economic burden on patients and healthcare systems (3). This highlights the need to adopt preventive and therapeutic programs in order to reduce the complications caused by this disease (9). It has been reported that the serum concentration of Apelin-17 isoform varies according to the blood pressure category in subjects with Class 3 obesity. Patients with high blood pressure have been reported to show lower concentrations of all isoforms (13). Plasma Apelin-17 levels in ischemic stroke patients positively correlate with increased peripheral blood flow. Animal study data have shown that this increase is likely due to cerebral arteriolar dilatation caused by the vasodilating effects of Apelin-17, which is mediated through the NO-cGMP pathway (12). This research shows the importance of controlling Apelin-17 as a peptide related to cardiovascular complications in patients with HF. Exercise training programs are one of the main elements in cardiac rehabilitation of patients with HF (14). Moderate intensity continuous exercises are an effective treatment for left ventricular reconstruction and performance improvement in these patients (15). However, few, if any, studies have been specifically conducted to determine the effect of exercise on variables related to blood pressure, especially apelin-17 as a peptide related to cardiovascular complications. Therefore, the aim of this study was to examine the effect of intermittent aerobic exercise with moderate intensity on Apelin-17 and some factors related to peripheral vascular resistance in patients with heart failure.

Methods

In this quasi-experimental research, 20 men were selected from among patients with heart failure referring to the Cardiac Rehabilitation Center of Imam Khomeini Hospital in Ahvaz according to the research inclusion criteria. After the patients were selected, they were briefed on the conditions of the research protocol in a meeting, and their informed consent was obtained prior to commencement of the research interventions. Research variables were measured 48 hours before the intervention and 48 hours after the last training session. To measure height and weight, a SECA scale and a scale made in Germany were used. The subjects' blood pressure was measured after 5 minutes of rest in a sitting position using a Mamiso Set S1800 digital arm sphygmomanometer. The fasting blood samples of the patients were taken after blood pressure test. Fasting brachial Flow-Mediated Dilatation (FMD) was measured subjects' left arm in supine position using an ultrasound machine (UNEX 18G, Japan) and according to a standard protocol (17). Then,

the exercise group received intervention, while no exercise intervention was offered in the control group. The exercise training program included interval aerobic exercise that involved three sessions per week continued for eight weeks under the supervision of the researcher. In each session, the patient did the progressive aerobic exercise for two 10-minute periods using a treadmill and a stationary bike. Each phase consisted of 5 stages (three stages of increasing intensity similar to an ascending pyramid totaling 6 minutes and two stages of decreasing intensity totaling 4 minutes). This protocol was performed with a load of 40 to 85% of the heart rate reserve of the subjects. The target heart rate in the present study was calculated using Karonen's formula (19). Paired sample t-tests and analysis of covariance were used for statistical analysis.

Results

In examining intra-group changes, the results of the dependent t-test showed that after the exercise intervention period, there was a significant increase in the levels of Ang I ($P = 0.006$) and FMD ($P < 0.001$). A significant decrease in the levels of Ang II ($P < 0.001$), Apelin-17 ($P = 0.001$) and systolic blood pressure (SBP) ($P < 0.001$) was observed, but no significant difference was found in terms of the values of ACE-2 ($P = 0.062$) and diastolic blood pressure (DBP) ($P = 0.251$). In the control group, there was no significant change in any of the examined variables ($P > 0.05$). Results of covariance analysis showed that changes in Ang I ($P = 0.013$), Ang II ($P < 0.001$), Apelin-17 ($P = 0.001$), FMD ($P = 0.008$) and SBP ($P < 0.001$) were significant in the exercise group compared to the control group, but no significant difference was observed between the two groups in terms of the changes of ACE-2 and DBP ($P > 0.05$).

Conclusion

The results of this research showed that after the exercise intervention period, a significant decrease in the levels of Ang II, Apelin-17 and SBP and a significant increase in the levels of Ang I and FMD were observed in the exercise group compared to the control group. Our results regarding the effect of interval training on Ang II plasma values indicate that participation in aerobic interval training exercise led to a significant decrease in Ang II plasma values. In fact, one of the positive effects of exercise is modulation of Ang II signaling following exercise in patients with HF. Cellular mechanisms in adaptation to aerobic exercise may possibly affect the sympatho-excitatory process by reducing oxidative stress and increasing nitric oxide (20). The renin-angiotensin system can be considered as a dual functional device that can change its mode as a vasodilator/multicellular skill, or a vasoconstrictor/cell proliferation with the balance of ACE2/ACE ratio (23). Therefore, an increase in the ACE2/ACE ratio leads to a decrease in Ang II production and an increase in Ang I levels and vasodilation, while a decrease in the ACE2/ACE ratio causes an increase in Ang II and a decrease in Ang I levels

and vasoconstriction (23). Our results further indicated the improvement of FMD after the exercise intervention period, and this functional dilatation of the blood flow can be related to the reduced peripheral resistance of the vessels in adaptation to exercise training (24). The improvement of FMD in the present study can be justified as a vascular adaptation to training sessions. Vascular endothelial function is essential for maintaining vessel wall health and vasomotor control. These functions are due to the production of numerous atacoids, especially nitric oxide (NO) (25). According to the results of the present research, it can be argued that one of the effective factors in reducing systolic blood pressure in patients with HF is vascular adaptations following exercise which leads to improved endothelial function. Overall, the findings of this research showed that eight weeks of intermittent aerobic exercise increased the level of Apelin-17 and regulated the enzymes affecting blood vessels, which reduced the peripheral pressure of blood vessels, and thus facilitated blood flow in patients with HF. This suggests that moderate-intensity aerobic interval exercise can be beneficial for patients with HF.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All steps of the present research have been approved by the Ethics Committee of the Physical Education Institute (IR.SSRI.REC.1400.1231).

Funding

This article has no financial sponsor.

Authors contributions

Conceptualization, methodology, data analysis, initial draft preparation, editing and review, project management: Hamid Talebi Fard, Habib Asgharpour;

Data collection, review, conceptualization: Hamid Talebi Fard, Habib Asgharpour, Abdulmir Saiiari.

Conflicts of interest

According to the authors, this article has no conflict of interest.

Acknowledgements

This article is a part of the Ph D thesis of the first author registered in the Islamic Azad University, Aliabad Katoul branch. The authors are grateful to all those who have cooperated in this research.

مقاله پژوهشی

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 رضائی شیرازی^۲، عبدالامیر سیاری^۳

۱. دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران.
۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران.
۳. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آبادان، دانشگاه آزاد اسلامی، آبادان، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Talebifard H, Asgharpoor H, Rezaeeshirazi R, Saiiri A. [The Effect of Interval Training Exercise on the Serum Level of Apelin-17 and Vascular Blood Flow Improvement in Patients with Heart Failure (Persian)]. *Jundishapur Journal of Medical Sciences*. 2023; 22(3):280-289. 10.22118/jsmj.2023.374754.3000

<https://doi.org/10.22118/jsmj.2023.374754.3000>

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 بررسی: 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 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 سازگاریهای 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

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱ آذر ۰۸

تاریخ پذیرش: ۲۰ شهریور ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۳۰ شهریور ۱۴۰۲

نویسنده مسئول:

حبیب اصغرپور

نشانی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران.

تلفن: ۰۹۱۱۳۹۲۲۱۲۴

رایانامه: habibasgharpour@gmail.com

جندی شاپور

مقدمه

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 مسير NO-cGMP 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 تاکر 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 بررسی

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 سیستمی سطح ۱ یا همان درجه متوسط (فشارخون سیستمی ۱۳۵ تا ۱۴۵ میلی متر جیوه)، هایپرترافی مرضی قلبی از نوع کانستریک خفیف تا متوسط (نسبت توده بطنی به سطح رویه بدنی (LVMI) ۱۱۶ تا ۱۴۸ gr/m^2) و نسبت ضخامت دیواره به ابعاد پایان دیاستولی ($RWT \leq 0.42$)، قرارگیری در طبقه سطح پایین خطر، مصرف داروی تقریباً مشابه (لوزارتان، تریامترن اچ، متورال یا کارودیلول، سالبتامول) 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 (Aortic Stenosis)، کاردیومیوپاتی متسع شده (Dilated Cardiomyopathy)، بروز مکرر PVC در تمرین و یا بروز و ظهور AF، بروز تنگی نفس مکرر در جلسات تمرینی، ترک

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 مبتلایان 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 بار 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 مسير RAS/ACE را تشکیل می دهند تا حد زیادی در بیماران مبتلا به HF آشکار نشده است [۸]. سیستم آپلینرژیک (apelinergic system) 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 (apelin) و الابلایا (elabela)، نشان داده شده است که عملکردهای متابولیکی و عصبی مختلف آن را تعدیل می کنند [۹]. در سال ۱۹۹۸ تاتمپو 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

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

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.

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 آلبین - ۱۷، Ang I، Ang II و ACE-2 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

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

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

جندی شاپور

Ang (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 = ۰/۰۰۸) و SBP (P < ۰/۰۰۱) 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 > ۰/۰۵).

یافته ها

در بررسی نرمال بودن و همچنین تجانس واریانس متغیرهای مورد بررسی نتایج آزمون های شاپیروویلک و لوین نشان داد که متغیرهای مورد بررسی دارای پیش شرط توزیع نرمال و همچنین تجانس واریانس ها می باشند.

جدول ۳ مربوط به متغیرهای قد، وزن، سن و شاخص توده بدن آزمودنی ها در گروه های تمرین تناوبی هوازی و کنترل می باشد.

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

جدول ۳. مشخصات دموگرافی گروه های مختلف تحقیق

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

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

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

شد. نتایج تحقیق در مورد تاثیر تمرینات تناوبی بر مقادیر پلاسمایی Ang II، بیانگر آن است که مشارکت در تمرینات تناوبی هوازی باعث کاهش معنادار مقادیر پلاسمایی Ang II شد.

در واقع یکی از اثرات مثبت تمرینات ورزشی تعدیل سیگنالینگ Ang II

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

توجه 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 سیستمول 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 ایزوفرم 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 [pvr1]-apelin-13 است. در حالی که همه این پپتیدها می‌توانند انتقال سیگنال با واسطه ApelinR را القا کنند، قطعات کوتاه‌تر اثربخشی 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 خونی مغز را شل کند تا جریان خون را افزایش دهد [۱۲]، بنابراین به علت احتمال بروز سکنه 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

به دنبال تمرین ورزشی در بیماران مبتلا به HF است. مکانیسم‌های سلولی احتمالی در سازگاری به تمرینات هوازی ایجاد می‌شود 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 می‌نماید. این احتمال وجود دارد که کم‌تحرکی 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 می‌شود [۸].

محور Ang-(1-7)/ACE2/Mas امروزه به عنوان یک مکانیسم اصلی در نظر گرفته می‌شود که اثرات منقبض کننده عروق RAS کلاسیک را که شامل رنین، ACE، ANG II و گیرنده های آن AT1 و AT2 است، متعادل می‌کند [۲۱]. بنابراین به نظر می‌رسد 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 می‌شود [۲۲]؛ در حالی که در تحقیق ما این تغییرات بدون تغییرات معنی دار ACE-2 مشاهده شد. می‌توان 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 یا عوامل دیگر مرتبط با شد که در تحقیق حاضر اندازه گیری نشدند و از محدودیت های تحقیق ما بودند. دستگاه رنین-آنژیوتانسین را می‌توان به عنوان یک دستگاه عملکردی دوگانه تلقی کرد که با تعادل نسبت ACE2/ACE می‌تواند به صورت گشاد کننده رگی / مهارتکنیک 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 رگ‌گشایی می‌شود در حالی که کاهش نسبت ACE2/ACE باعث افزایش Ang II و کاهش سطوح Ang I، و رگ تنگی می‌شود [۲۳]. در تحقیق ما نیز نتایج حاکی از بهبود FMD پس از دوره مداخله تمرین بود که این رگ‌گشایی عملکردی نسبت به جریان خون می‌تواند در ارتباط با کاهش مقاومت محیطی عروق در سازگاری به تمرینات ورزشی ایجاد شده باشد [۲۴]. می‌توان بهبود FMD در تحقیق حاضر را به عنوان یک سازگاری عروقی به جلسات تمرین

دیده شد. همچنین ممکن است این سازگاری ها به صورت غیرمستقیم به تغییرات اپلین ۱۷ مرتبط باشند؛ که با توجه به دانش کنونی در خصوص اثرات تمرینات ورزشی بر این سایتوکین، نیاز به تحقیقات بیشتر در این خصوص می باشد.

نتیجه گیری

در کل یافته های تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرینات تناوبی هوازی با افزایش سطح اپلین-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 می تواند برای بیماران مبتلا به HF مفید باشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمامی مراحل تحقیق حاضر توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی تایید شده است (IR.SSRI.REC.1400.1231).

حامی مالی

این مقاله حامی مالی ندارد.

مشارکت نویسندگان

مفهوم سازی، روش شناسی، تحلیل داده ها، تهیه پیش نویس اولیه، ویرایش و بررسی، مدیریت پروژه: حمید طالبی فرد، حبیب اصغرپور؛ گردآوری داده ها، بررسی، مفهوم سازی: حمید طالبی فرد، حبیب اصغرپور، عبدالامیر سیاری.

تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بخشی از رساله دکتری نویسنده اول ثبت شده در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علی آباد کتول است. نویسندگان از تمامی کسانی که در انجام این تحقیق همکاری کرده اند، سپاسگزاری می کنند.

References

- [1] Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. *Clinical hypertension*. 2020 Dec;26:1-8[Link].
- [2] Jing MY, Li XY, Hao XY, Song GM. 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 Dec 6;2(4):117-26[Link].
- [3] Khoury EE, Kinaneh S, Aronson D, Amir O, Ghanim D, Volinsky N, Azzam Z, Abassi Z. Natriuretic peptides system in the pulmonary tissue of rats with heart failure: potential involvement in lung edema and inflammation. *Oncotarget*. 2018 Apr 4;9(31):21715.[[10.18632/oncotarget.24922](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24922)] [PMID]
- [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 Jun 14;159(11):1197-204. [[10.1001/archinte.159.11.1197](https://doi.org/10.1001/archinte.159.11.1197)] [PMID]
- [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 Feb 19;20(4):904. [[10.3390/ijms20040904](https://doi.org/10.3390/ijms20040904)] [PMID]
- [6] Mansouri A, Baraz S, Elahi N, Miladina 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 Jan 31;6(1). [[10.17795/jjcdc-38460](https://doi.org/10.17795/jjcdc-38460)]
- [7] Sung MM, Dyck JR. Therapeutic potential of resveratrol in heart failure. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015 Aug;1348(1):32-45. [[10.1111/nyas.12839](https://doi.org/10.1111/nyas.12839)] [PMID]
- [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 Nov 17;58(8):530-45. [[10.1080/10408363.2021.1942782](https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1942782)] [PMID]
- [9] Fischer C. A patent review of apelin receptor (APJR) modulators (2014-2019). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2020 Apr 2;30(4):251-61. [[10.1080/13543776.2020.1731473](https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1731473)] [PMID]
- [10] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998 Oct 20;251(2):471-6. [[10.1006/bbrc.1998.9489](https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9489)] [PMID]
- [11] Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. *European journal of heart failure*. 2008 Aug;10(8):725-32. [[10.1006/bbrc.1998.9489](https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9489)] [PMID]
- [12] Jiang W, Hu W, Ye L, Tian Y, Zhao R, Du J, Shen B, Wang K. Contribution of Apelin-17 to collateral circulation following cerebral ischemic stroke. *Translational Stroke Research*. 2019 Jun 15;10:298-307.. [[10.1007/s12975-018-0638-7](https://doi.org/10.1007/s12975-018-0638-7)] [PMID].
- [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. [[10.1080/10641963.2018.1462374](https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1462374)] [PMID]
- [14] Piepoli MF, Binno S, Coats AJ, Cohen-Solal A, Corrà U, Davos CH, Jaarsma T, Lund L, Niederseer D, Orso F, Villani GQ. 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 Sep;21(9):1142-8. [[10.1002/ehf.1538](https://doi.org/10.1002/ehf.1538)] [PMID]
- [15] Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, Clark AM, Tomczak CR, Nelson MD, Ellingsen O, Haykowsky MJ. 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 Mar 1;62(2):163-71. [[10.1016/j.pcad.2018.08.006](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.08.006)] [PMID]
- [16] Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, Zhou Y, Chandler B, HF-ACTION Investigators. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *American heart journal*. 2009 Oct 1;158(4):S24-30. [[10.1016/j.ahj.2009.07.017](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.07.017)] [PMID]
- [17] Han C, Xian Z, Zou Y, Liao Z, Yang R, Zou C, Wang X, Sun Y. Flow-mediated dilation can be used to predict incident hypertension in patients with hyperuricemia. *Archives of Medical Science*. 2019 Mar 1;15(2):343-9. [[10.5114/aoms.2018.73856](https://doi.org/10.5114/aoms.2018.73856)] [PMID]
- [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 Jun 22;1(1):8-12. [[10.15171/ijbsm.2016.03](https://doi.org/10.15171/ijbsm.2016.03)]
- [19] Ghalavand A, Shakerian S, Monazamnezhad A, Delaramnasab M. The effect of resistance training on cardio-metabolic factors in males with type 2 diabetes. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care*. 2014 Oct 1;3(4). [[10.17795/jjcdc-23346](https://doi.org/10.17795/jjcdc-23346)]
- [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 Apr 15;308(8):H781-91. [[10.1152/ajpheart.00026.2015](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00026.2015)] [PMID]
- [21] Alenina N, dos Santos RA. Angiotensin-(1-7) and Mas: a brief history. *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS)*. 2015:155. [[10.1016/B978-0-12-801364-9.00021-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801364-9.00021-3)]
- [22] Magalhães DM, Nunes-Silva A, Rocha GC, Vaz LN, de Faria MH, Vieira EL, Rocha NP, e Silva AC. Two protocols of aerobic exercise modulate the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system. *Heliyon*. 2020 Jan 1;6(1). [[10.1016/j.heliyon.2020.e03208](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03208)] [PMID]
- [23] Alexandre-Santos B, Giori IG, de Oliveira Medeiros GR, Vieira CP, Conte-Junior CA, da Nobrega AC, Frantz ED. Renin-angiotensin system modulation through enalapril and/or exercise training improves visceral adiposity in obese mice. *Life Sciences*. 2022 Feb 15;291:120269. [[10.1016/j.lfs.2021.120269](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120269)] [PMID]
- [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 Sep 10;28(6):60-9. [Link]
- [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 Nov;561(1):1-25. [[10.1113/jphysiol.2004.068197](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.068197)] [PMID]
- [26] Fernandez KX, Fischer C, Vu J, Gheblawi M, Wang W, Gottschalk S, Iturrioz X, Llorens-Cortés C, Oudit GY, Vederas JC. Metabolically stable apelin-analogues, incorporating cyclohexylalanine and homoarginine, as potent apelin receptor activators. *RSC Medicinal Chemistry*. 2021;12(8):1402-13. [[10.1039/d1md00120e](https://doi.org/10.1039/d1md00120e)] [PMID]
- [27] Fujie S, Sato K, Miyamoto-Mikami E, Hasegawa N, Fujita S, Sanada K, Hamaoka T, Iemitsu M. Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults. *PLoS one*. 2014 Apr 1;9(4):e93545. [[10.1039/d1md00120e](https://doi.org/10.1039/d1md00120e)] [PMID]
- [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 May 1;66(5):278-90 [[10.1016/j.endinu.2018.12.005](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.12.005)] [PMID]
- [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 Jan 1;147:170697. [[10.1016/j.peptides.2021.170697](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170697)] [PMID]