

مقایسه تأثیر پروتکل های مختلف باز توانی قلبی بر آنزیم های دستگاه رنین - آنژیوتانسین در بیماران قلبی پس از عمل جراحی بای پس عروق کرونر

عبدالامیر سیاری^{۱*}، مجید کاشف^۲، حمید رجبی^۳، محمدحسن عادل^۴

چکیده

زمینه و هدف: انجام فعالیت های ورزشی در قالب باز توانی قلبی می تواند منجر به بهبود عملکرد قلبی و تنظیم هورمون های درگیر در هموستاز فشار خون شود. بر این اساس هدف از این مطالعه مقایسه پروتکل های مختلف باز توانی قلبی بر مقادیر پلاسمایی برخی از آنزیم های دستگاه رنین - آنژیوتانسین در بیماران قلبی - عروقی پس از عمل CABG بوده است.

روش بررسی: در مطالعه نیمه تجربی حاضر، تعداد ۴۰ بیمار مرد پس از عمل CABG به روش نمونه گیری هدفمند به عنوان نمونه آماری انتخاب و به صورت تصادفی در چهار گروه کنترل (۱۰ نفر)، تمرینات هوازی تداومی (۱۰ نفر)، تمرینات هوازی تناوبی مقاومتی (۱۰ نفر) و تمرینات هوازی تداومی - مقاومتی (۱۰ نفر) تقسیم شدند. مقادیر پلاسمایی Ang I، Ang II و ACE-2 در قبل و بعد از پروتکل های باز توانی قلبی با استفاده از روش الایزا مورد سنجش قرار گرفت. جهت تجزیه و تحلیل آماری از روش تحلیل واریانس دو سویه استفاده شد ($P < 0/05$).

یافته ها: نتایج تحقیق نشان داد که پس از مداخلات باز توانی مقادیر Ang II کاهش معنادار و Ang I افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل یافته اند ($P < 0/05$). اما تفاوت معناداری بین گروه های تمرینی در مقادیر Ang I & II یافت نشد ($P > 0/05$). پس از دوره های باز توانی قلبی تفاوت معناداری در مقادیر ACE-2 مشاهده نشد.

نتیجه گیری: برنامه های باز توانی قلبی با مصرف داروهای مهارکننده AT1R راه مهم برای بهبود در عملکرد قلبی عروقی و کاهش فشار خون است.

کلید واژگان: آنژیوتانسین - ۱، آنژیوتانسین - ۲، عمل بای پس عروق کرونر قلب، آنزیم نوع دوم مبدل آنژیوتانسین، باز توانی قلبی

۱- دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزش.

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی.

۳- دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی.

۴- دانشیار گروه قلب و عروق.

۱- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه تربیت

دبیر شهید رجایی تهران، تهران، ایران.

۳- دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی،

دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

۴- گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز،

اهواز، ایران.

*نویسنده مسؤل:

عبدالامیر سیاری؛ گروه فیزیولوژی ورزش،

دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی تهران، تهران،

ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۴۶۶۲۴۶

Email: amir.saiari@gmail.com

مقدمه

باز توانی قلبی مبتنی بر فعالیت های ورزشی منظم کنترل شده دارای سازوکارهای محافظت کننده قلبی است بنابراین امروزه به عنوان بخشی از درمان تکمیلی بیماری های قلبی - عروقی و هم به عنوان راه کاری مهم در پیشگیری ثانویه توسط متخصصان کاردیولوژی تجویز می شود (۱). فعالیت ورزشی منظم در بیماران قلبی - عروقی از طریق مکانیسم هایی مختلفی چون بهبود عملکرد اندوتلیوم، شکل دهی به کالترال ها، تکامل رگ های جدید بوسيله رگزایی، برگشت پذیری عوارض ناشی از آرترواسکلروز و تغییر در آنزیم های درگیر در هموستاز فشارخون و عملکرد قلبی - عروقی می تواند نقش بسزایی در سلامت دستگاه قلبی - عروقی داشته باشد (۲). دستگاه رنین - آنژیوتانسین یکی از مهمترین دستگاه های هموستازی فشار خون می باشد. که نسبت به تغییرات فشار خون موجود در گلو مرونول های کلیوی، تغییرات حجم پلاسما و مناطق آسیب دیده عروقی حساس می باشد (۳). دستگاه رنین - آنژیوتانسین، گیرنده و آنزیم های بیشماری چون: رنین، آنژیوتانسین I (Ang I)، آنژیوتانسین II (Ang II)، گیرنده نوع ۱ (AT1R)، گیرنده نوع ۲ (AT2R)، گیرنده Mas (Mas R) و آنزیم های مبدل آنژیوتانسین (ACE) و ACE-2 دارد (۳). Ang II دو نوع گیرنده (AT1, AT2) دارد. در حالی که Ang I فقط گیرنده Mas دارد (۴).

Ang I شکل فعالش به صورت Ang (1-7) نمایش داده می شود (۶). آنزیم کلاسیک مبدل آنژیوتانسین (ACE) آنژیوتانسین ۲- را به آنژیوتانسین ۱- تبدیل می کند. در حالی آنزیم نوع دوم مبدل آنژیوتانسین (ACE-2) آنژیوتانسین ۱- را به آنژیوتانسین ۲- تبدیل می کند. دستگاه رنین - آنژیوتانسین دارای محورهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک می باشد.

محور ACE-2- Ang (1-7)-Mas عملکردهای فیزیولوژیک دارد در حالی که محور ACE-Ang II-AT1 دارای عملکرد پاتولوژیک می باشد (۶). بنابراین فعال شدن محور ACE-2- Ang (1-7)-Mas، باعث رگ گشایی، مهار ترشح هورمون ADH و تولید نیتریک اکساید در عروق می شود (۴). در حالی که فعال شدن محور ACE-Ang II-AT1، منجر به رگ تنگی، اکسیداسیون LDL، هایپرتروفی مایوکارد و تکثیر سلول های عضلات صاف عروق می شود (۳). ACE2 می تواند Ang I و Ang II را کاتالیزه کند با این تفاوت که کارایی کاتالیزی آن برای Ang II ۴۰۰ برابر بیشتر از Ang I است (۷). Ang (1-7) در مایوکارد وجود داشته و تولید آن بستگی به Ang II به عنوان سوبسترا دارد (۹ و ۸). فعال سازی گیرنده AT1 بوسیله Ang II از طریق سازوکارهای پیچیده ای باعث تغییرپذیری در ساختار و ابعاد قلبی شده، عملکرد قلبی کاهش داده و زمینه بروز رویدادهای ناخوشایند قلبی را افزایش می دهد. در عوض Ang (1-7) می تواند بوسیله کاهش هایپرتروفی و فیروز مانع تغییرپذیری قلبی شده و یا آن را کاهش دهد (۱۰). بنابراین در راهکارهای درمانی برای کاهش اثرات پاتولوژیک Ang II از داروهای مهارکننده ACE یا آنتاگونیست های گیرنده AT1 استفاده می شود. مطالعات اولیه نشان داده اند که این داروها می توانند تغییر شکل محل آسیب دیده عروقی را کاهش دهند (۱۱). آنژیوتانسین علاوه بر اثرات انقباضی در مایوکارد، اثر هایپرتروفیک نیز دارد. مویرگ های ریز عروقی درون بافت عضله قلبی، اولین جایگاه تولید Ang II هستند. انتقال یا انفوزیون مقدار جزئی از Ang II باعث فعال سازی رسپتورهای قلبی شده و در نتیجه پس از افزایش بار کاری بر روی قلب باعث تحریک هایپرتروفی قلبی می شود (۱۳-۱۵). این اثرات بوسیله توانایی آنژیوتانسین در تحریک ترشح نوراپی نفرین از پایانه عصب

و عملکردی بیماران بدست آورد. از طرفی با کاوش در بانک های اطلاعاتی متوجه شدیم که تاکنون تحقیقی که بخش مقاومتی کنترل شده را به فعالیت های ورزشی روتین بازتوانی اضافه کرده باشد وجود ندارد. بنابراین براساس دستور العمل دانشکده طب ورزشی آمریکا (ACSM) و با رعایت ایمنی و همچنین اجتناب از انجام مانور والسالوا، بخشی مقاومتی را به پروتکل های روتین بازتوانی قلبی افزودیم تا ضمن تعیین اثر بخشی این پروتکل های ترکیبی، مقایسه ای هم بین تاثیر پروتکل های مختلف بازتوانی بر مقادیر آنزیم های دستگاه رنین - آنژیوتانسین بیماران Post CABG داشته باشیم.

روش بررسی

نمونه ها

از میان بیماران مرد ۳۵ تا ۶۰ ساله تحت عمل جراحی CABG قرار گرفته در بخش قلب بیمارستان امام خمینی اهواز، تعداد ۴۰ نفر به صورت هدفمند به عنوان نمونه آماری انتخاب شدند، جهت یکسانی سازی گروه ها و همگنی نمونه ها معیارهای نظیر عدم مصرف داروهای مهارکننده ACE، داشتن درصد چربی و VO_2 Peak تقریباً یکسان، نداشتن بیماری کلیوی، داشتن فشار خون سیستولی بین ۱۳ تا ۱۶ میلی متر جیوه و مصرف داروی لوذارتان (مهار کننده ATIR) برای ورود به تحقیق در نظر گرفته شد. سپس نمونه های انتخاب شده به صورت کاملاً تصادفی در ۴ گروه، ۱- تمرین تداومی فزاینده هوازی (۱۰ نفر) ۲- تمرین ترکیبی (هوازی تناوبی - مقاومتی) (۱۰ نفر)، ۳- تمرین ترکیبی (هوازی تداومی - مقاومتی) (۱۰ نفر) و گروه کنترل (۱۰ نفر) قرار گرفتند. قابل یادآوری است که قبل از شروع تحقیق از کلیه آزمودنی

سمپاتیک منجر به ایجاد اثرات اینوتروپیک و هایپرتروفیک می شود (۱۵). در شبکه گسترده مویرگی عضله قلبی، آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) نیز وجود دارد و به آسانی Ang I را به Ang II تبدیل می کند (۱۶). با افزایش فعالیت ACE عروقی، Ang II تولید می تواند، باعث تغییرات ساختاری و تحریک هایپرتروفی عروق شده و ممکن است ضمن ایجاد انقباض عروق باعث پرفشارخونی دائمی گردد (۱۷). در بیماران دارای فشارخون طبیعی و مبتلا به پرفشارخونی، فعالیت های ورزشی طولانی مدت اثرات مثبتی بر افزایش عملکرد عروقی از طریق رگ گشایی وابسته به اندوتلیوم (NO) دارد (۱۸). علاوه بر این، فعالیت ورزشی منظم این توانایی را دارد که از طریق تنظیم فعالیت کانالهای پتاسیم و افزایش نیتریک اکساید (NO) باعث آرمیدگی عروق می شود (۱۹). در برخی مطالعات که نمونه آنها مبتلا به پرفشارخونی بودند، گزارش شده است که پس از مشارکت منظم در برنامه های ورزشی، مقادیر پلاسمائی Ang II و فشار خون سیستولی کاهش می یابد (۲۰). در پژوهش دوین و همکارانش (۲۰۰۷) گزارش شده است، که در نمونه های CHF، پس از مشارکت در برنامه تمرینات ورزشی منظم سطوح پلاسمائی Ang II کاهش می یابد (۲۱). پریرا و همکارانش (۲۰۰۹) نیز گزارش کرده اند که فعالیت ورزشی منظم ضمن کاهش سطوح Ang II می تواند از اختلالات عملکردی قلب، ناشی از پرکاری سمپاتیکی در نمونه های مبتلا به ناتوانی قلبی جلوگیری کند (۲۲). اخیراً هم در مطالعه ای گزارش شده است که تمرینات ورزشی از طریق کم تنظیمی ACE و بیش تنظیمی ACE-2 باعث کاهش مقادیر Ang II، افزایش مقادیر Ang (1-7) و کاهش فشار خون می شود (۵). تحقیقاتی که پیرامون تاثیر بازتوانی قلبی انجام شده است بیشتر بر روی فعالیت های هوازی بوده است. در حالی که با افزودن بخش مقاومتی کنترل شده می توان دست آوردهای تمرینی خوبی در عضلات اندامی، ظرفیت ورزشی

قرار گرفته و همچنین خون گیری در حالت ناشتا، از کلیه آزمودنی ها به عمل آمد.

روش سنجش مقادیر پلاسمایی **Ang II**

ACE-2 و Ang I

نمونه های خونی تهیه شده در هر دو مرحله پیش آزمون و پس آزمون بلافاصله پس از اخذ در لوله های حاوی ضد انعقاد قرار گرفته و پس از سانتریفوژ کردن و جداسازی پلازما در فریزر ۷۰- درجه قرار گرفتند. برای سنجش مقادیر پلاسمایی **Ang II**، **ACE-2** و **Ang I** از کیت های شرکت **Hangzhou Eastbiopharm** به ترتیب با حساسیت های ۲/۴۲، ۰/۲ و ۲/۱۹ نانوگرم در لیتر استفاده شده است.

پروتکل تمرینی

در این مطالعه از سه پروتکل مختلف استفاده شده است. پروتکل اول مربوط به گروه هوازی تداومی می باشد که با استفاده از دوچرخه و تردمیل با شدت ۵۰ تا ۸۵ درصد **THR** انجام شده است. پروتکل دوم مربوط به گروه هوازی تناوبی - مقاومتی است که بخشی از آن به صورت تناوبی با شدت ۵۰ تا ۸۵ درصد **THR** و با استفاده از تردمیل و بخشی مقاومتی آن با استفاده از وسایل بدنسازی در قالب حرکات اکستنشن زانو، زیربغل سیمکش دست باز از جلو، پرس سینه نشسته و جلو بازو لاری، در قالب سه ست تکراری، هشت حرکتی و با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه انجام شده است. پروتکل سوم مربوط به گروه هوازی تداومی - مقاومتی است که بخش هوازی آن عیناً شبیه پروتکل تمرینات گروه اول و بخش مقاومتی آن عیناً شبیه پروتکل گروه دوم بوده است. قابل ذکر است که پروتکل کلیه گروه های سه گانه قبل از اجرا، بروی یک

های گروه های مختلف رضایت نامه اخذ شد همچنین این مطالعه دارای کد اخلاق به شماره **IR.AJUMS.REC.1394.446** از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اهواز می باشد.

نحوه اجرای تحقیق

در ابتدا از کلیه نمونه های گروه های مختلف، اکوکاردیوگرافی دو بعدی و خون گیری اولیه در حالت ناشتا به عمل آمد. تمامی خونگیری ها از ورید آرنج و به اندازه ۵ میل لیتر بوده است. سپس از گروه کنترل خواسته شد که برنامه تمرینی خود را با یک وقفه دو ماه شروع کنند. در حالی که گروه های تجربی [تداومی فزاینده هوازی و گروه های ترکیبی (هوازی تناوبی - مقاومتی) و (هوازی تداومی - مقاومتی)] به مدت ۸ هفته و هفته ای ۳ جلسه در برنامه تمرینی طراحی شده شرکت کردند. قابل ذکر است که کلیه آزمودنی های گروه های تجربی در طول هفته اول (۳ جلسه) با نحوه انجام تمرینات آشنا شدند و توانایی آنها تا حد اولیه افزایش یافت. سپس بر اساس پروتکل های تمرینی طراحی شده، آزمودنی های گروه های مختلف در ۲۱ جلسه تمرینی باقی مانده شرکت کردند. مدت زمان هر جلسه تمرینی از ۴۰ تا ۶۰ دقیقه بود. قابل ذکر است که فشار خون سیستولی و دیاستولی در هر جلسه تمرینی قبل و بعد از تمرین بوسیله دستگاه سنجش فشار خون دیجیتالی مدل **Mamiso Set S1800** مورد اندازه گیری قرار می گرفت. یک روز پس از آخرین جلسه تمرینی هفته ی هشتم، که مصادف بود با شروع برنامه تمرینی گروه کنترل، مجدداً پارامترهای اکوکاردیوگرافی کلیه آزمودنی های گروه های مختلف مورد سنجش

که بین گروه های تجربی و کنترل در مقادیر پلاسمایی **Ang I** تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/001$). بررسی های بعدی با استفاده از آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که بین گروه های تداومی، تناوبی - مقاومتی و تداومی - مقاومتی در مقادیر پلاسمایی **Ang I** تفاوت معناداری وجود ندارد. تحلیل های عمیق تر نشان می دهد که متعاقب برنامه های بازتوانی مقادیر پلاسمایی **Ang I** در گروه های تداومی، تناوبی - مقاومتی و تداومی - مقاومتی به ترتیب $17/71$ ، $17/07$ و $19/80$ درصد افزایش یافته است. در مورد مقادیر پلاسمایی **Ang II** نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پس از پایان پروتکل های مختلف بازتوانی قلبی، نسبت به گروه کنترل مقادیر پلاسمایی **Ang II** در گروه های مختلف تحقیق کاهش معناداری یافته است ($P=0/005$). با این حال بین گروه های مختلف بازتوانی قلبی به روش های تداومی، تناوبی - مقاومتی و تداومی - مقاومتی در مقادیر **Ang II** تفاوت معناداری وجود نداشت. تحلیل های بیشتر نشان داد که متعاقب برنامه های بازتوانی مقادیر **Ang II** در گروه های تداومی، تناوبی - مقاومتی و تداومی - مقاومتی به ترتیب $16/90$ ، $23/21$ و $20/37$ درصد کاهش یافته است. در خصوص تاثیر تمرینات بازتوانی بر مقادیر پلاسمایی **ACE-2** نتایج تحقیق نشان می دهد که بین گروه های مختلف تحقیق در پس آزمون مقادیر پلاسمایی **ACE-2** تفاوت معناداری ایجاد نشده است ($P=0/234$). با این حال تحلیل بیشتر نشان داد که مقادیر پلاسمایی **ACE-2** در گروه های تداومی، تناوبی - مقاومتی و تداومی - مقاومتی به ترتیب $16/96$ ، $10/56$ و $17/11$ افزایش یافته است. اما این تغییرات به لحاظ آماری معنادار نمی باشند. در خصوص فشار خون سیستولی در پژوهش حاضر مشاهده می شود که پس از اتمام برنامه های مختلف بازتوانی قلبی بین گروه های مختلف تحقیق در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری در مقادیر فشارخون سیستولی بوجود آمده است ($P=0/001$). مقایسه بین گروه ها نشان داد که بین

نمونه شش نفری پایلوت و ایزوکالریک شده بود. همچنین توسط تعداد زیادی از اساتید علوم ورزشی و کاردیولوژیست های شاغل در بخش بازتوانی قلبی تایید شده است. ضربان قلب هدف در تحقیق حاضر با استفاده از فرمول کارونن برآورده شده است. همچنین یک تکرار بیشینه هم براساس فرمول زیر بدست آمده است.

ضربان قلب استراحتی + $A\%$ × (ضربان قلب

استراحتی - ضربان قلب حداکثر تست ورزش) = ضربان قلب

هدف (THR)

{ $0/278 \times$ تعداد تکرار - $1/0278$ } ÷ وزنه جایجا شده

به کیلوگرم = یک تکرار بیشینه،

روش های آماری

جهت تجزیه و تحلیل طبیعی بودن داده ها از آزمون کلوموگروف - اسمیرنوف و برای بررسی همگنی واریانس ها و تعیین وجود اختلاف بین گروه های مختلف تحقیق به ترتیب از آزمون های آماری لوین و تحلیل واریانس چند متغیره استفاده شده است. در صورت وجود اختلاف معنادار، برای یافتن محل اختلاف از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. کلیه عملیات آماری در سطح $\alpha=0/05$ انجام شد.

یافته ها

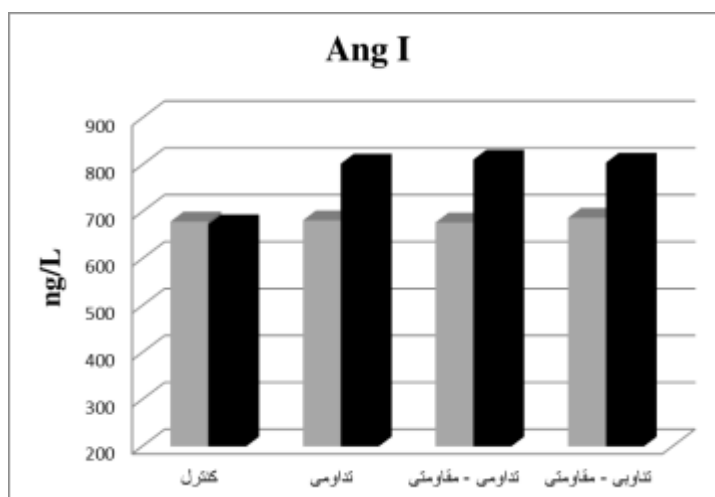
داده های حاصل از تحقیق حاضر نشان می دهد که بین گروه های مختلف تحقیق در متغیر وزن ($P=0/911$)، درصد چربی بدن ($P=0/672$) و مقادیر پیش آزمون **Ang I** ($P=0/997$)، **Ang II** ($P=0/501$)، **ACE-2** ($P=0/896$) و **SBP** ($P=0/326$) قبل از اعمال پروتکل های مختلف بازتوانی قلبی تفاوت معناداری وجود ندارد. پس از اعمال هشت هفته ای پروتکل های مختلف بازتوانی مشاهده شد

با کاهش بیشتر مشخص شد که فشارخون سیستولی متعاقب تمرینات بازتوانی به روش های تداومی، تناوبی - مقاومتی و تداومی - مقاومتی به ترتیب ۱۰/۸۲، ۶/۵ و ۱۰/۳ درصد کاهش یافته است. خلاصه نتایج آزمون های آماری در جدول ۱ آمده است.

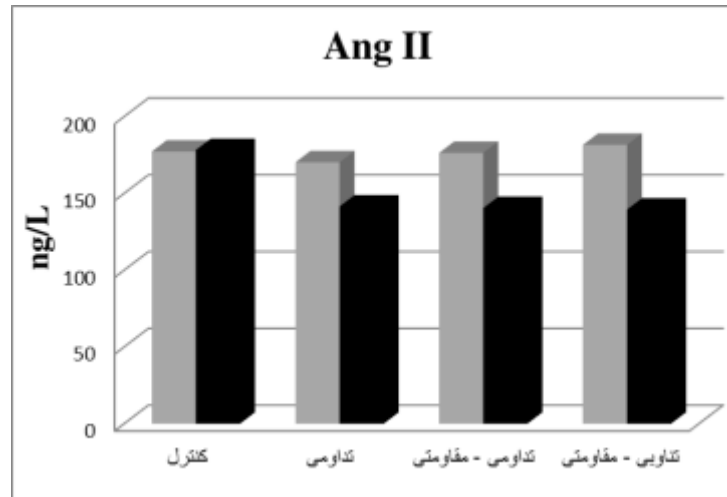
گروه تمرین تداومی با تناوبی مقاومتی و تمرین تداومی - مقاومتی نیز تفاوت معناداری وجود دارد. بدین معنا که تمرینات تداومی نسبت به تمرینات ترکیبی طراحی شده، اثر بهتر و بیشتری در کاهش فشارخون سیستولی نمونه های مبتلا به پرفشارخونی پس از عمل CABG داشته است.

جدول ۱: خلاصه نتایج تحلیل واریانس چند متغیره بر Ang I و Ang II

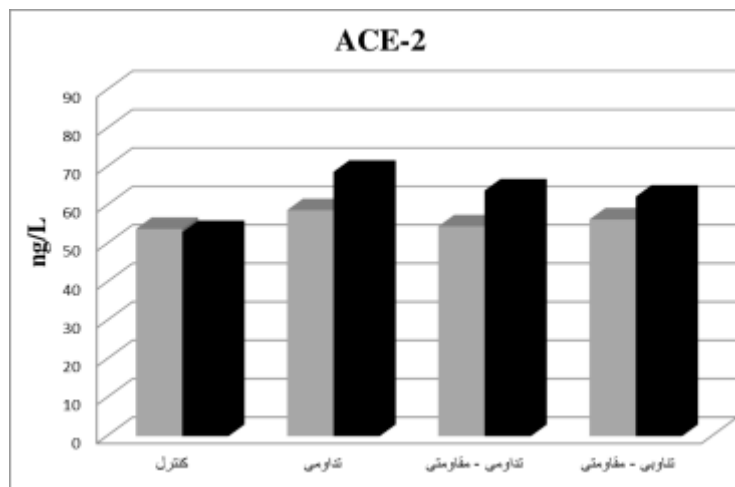
منبع	متغیر وابسته	مرحله	Df	F	Sig
گروه ها	(ng/L)Ang I	پیش آزمون	۳	۰/۸۰۲	۰/۵۰۱
		پس آزمون	۳	۱۵/۱۲۳	۰/۰۰۱
	(ng/L)Ang II	پیش آزمون	۳	۰/۰۱۸	۰/۹۹۷
		پس آزمون	۳	۵/۱۱۸	۰/۰۰۵
	(ng/L)ACE-2	پیش آزمون	۳	۰/۱۹۹	۰/۸۹۶
		پس آزمون	۳	۱/۴۸۹	۰/۲۳۴
	(mmHg)SBP	پیش آزمون	۳	۱/۱۹۴	۰/۳۲۶
		پس آزمون	۳	۲۵/۵۵۹	۰/۰۰۱



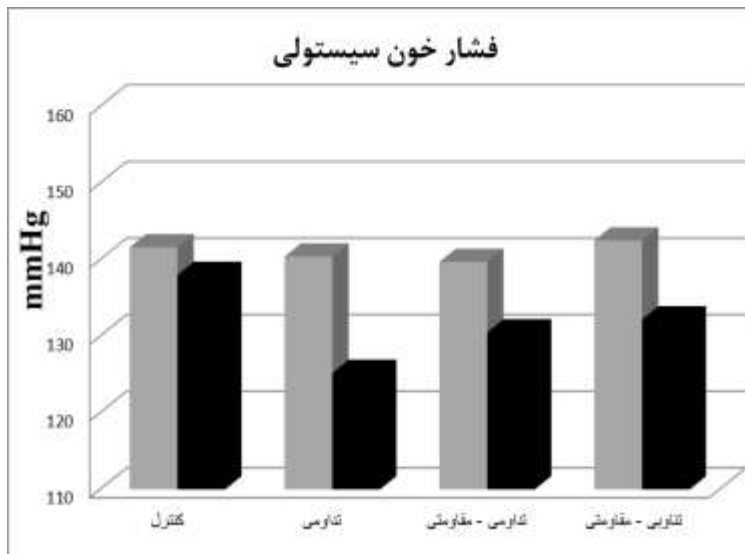
نمودار ۱: مقادیر پلاسمایی آنژیوتانسین ۱- در پیش آزمون و پس آزمون گروه های مختلف تحقیق



نمودار ۲: مقادير پلاسمای آنژیوتانسین ۲- در پيش آزمون و پس آزمون گروه های مختلف تحقيق



نمودار ۳: مقادير پلاسمای ACE-2 در پيش آزمون و پس آزمون گروه های مختلف تحقيق



نمودار ۴: مقادیر فشارخون سیستولی در پیش آزمون و پس آزمون گروه های مختلف تحقیق

بحث

عروق جلوگیری کند(۶). در تحقیق ما، مقادیر Ang I در گروه ترکیبی از نوع تمرینات تداومی - مقاومتی بیشترین میزان افزایش را داشته است بنابراین به نظر می رسد در بیماران پرفشارخونی افزودن بخش مقاومتی به تمرینات هوازی تداومی آنها می تواند راهکاری مناسب برای افزایش مقادیر پلاسمایی (1-7) Ang باشد. اما ذکر این نکته ضروری است که دامنه بار انتخاب شده باید براساس پروتکل های تمرینات مقاومتی برای بیماران قلبی باشد که توسط (American Colleague of Sport) ACSM (Medicine) طراحی شده است. میزان بار در نظر گرفته شده برای این بیماران باید بین ۴۰ تا ۶۰ درصد یک تکرار بیشینه و بدون حبس نفس یا انجام مانور والسالوا باشد. در تحقیق حاضر مشاهده شد که مشارکت منظم در فعالیت های بازتوانی از نوع هوازی تداومی و یا ترکیبی باعث کاهش معناداری در سطوح پلاسمایی Ang II در بیماران قلبی - عروقی پس از عمل CABG می شود. هرچند بین تغییرات مقادیر Ang II متعاقب اجرای پروتکل های

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که انجام تمرینات مختلف بازتوانی قلبی به صورت ترکیبی یا هوازی نسبت به گروه کنترل باعث افزایش معنادار سطوح پلاسمایی Ang I در بیماران قلبی - عروقی پس از عمل CABG می شود. این نتایج با یافته های پژوهشی سیلوا (Silva)(۲۰۱۱)، گومز سانتوس (Gomes-Santos)(۲۰۱۴)، رن (Ren)(۲۰۱۶) و گای مارس (Guimaraes)(۲۰۱۲) همخوانی دارد. افزایش تدریجی یا حاد در Ang I جریان خون موضعی را تقویت می کند. اهمیت بیشتر افزایش Ang I در افزایش برون ده قلبی و همزمانی با کاهش مقاومت محیطی عروقی است (۲۵ و ۲۶). زمانی که افزایش مزمن Ang II باعث القای خیلی از اثرات مضر بر قلب می شود (1-7) Ang نقش محافظت قلبی از خود نشان می دهد. گروب (Grobe) و همکارانش (۲۰۰۷) نشان دادند که (1-7) Ang می تواند از فیروز قلبی القا شده بوسیله تزریق Ang II جلوگیری کند (۲۷). فعال شدن محور ACE-2- Ang (1-7) -Mas می تواند با مهار TGF- β و PDGF از فیروز و تغییر ساختاری

پیشتر مشخص شده است ROS از طریق فعال سازی فاکتورهای نسخه برداری NF-KB، MCP-1 و IL-1، در تولید التهاب و تغییر شکل ساختار عروق مشارکت دارد (۶). همچنین مهار گیرنده AT1 این قابلیت را دارد که باعث مهار Profilin-1 و PKC شود لذا به ترتیب مسیرهای زیر دست Profilin-1 یعنی ERK/MAPK و زیر دست های PKC یعنی JAK/STAT را که مستقیماً در تکثیر سلول های عضله صاف عروق مشارکت می کنند، کنترل و مهار کند (۶). از طرف دیگر با انجام فعالیت های ورزشی در یک جلسه رادیکال های آزاد در بدن افزایش می یابد ولی به تدریج با ایجاد سازگاری، دفاع آنتی اکسیدانی/ضد اکسایشی بدن نیز تقویت می شود. بنابراین پس از مشارکت در یک دوره تمرین بازتوانی میزان رادیکال آزاد اسکاونج شده (Scavenged) توسط آنزیم های آنتی اکسیدانی بدن افزایش می یابد. این توانایی بدن قادر است تا اثرات ROS ها را در تولید Ang II کاهش داد بنابراین مقادیر پلاسمایی تحت تاثیر فعالیت NADPH اکسیداز و تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) مقادیر پلاسمایی Ang II افزایش می یابد (۳۳). همچنین گزارش شده است که بیان ژن NADPH اکسیداز و تولید ROS در نمونه های ورزشکار به طور معناداری کاهش می یابد. در عوض در این نمونه ها بیان ژن آنزیم های پاک کننده رادیکال های آزاد نظیر کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز افزایش می یابد (۳۴). یکی دیگر از سازگاری های تمرینات ورزشی منظم افزایش حجم پلازما و هماتوکریت خون است بنابراین نسبت به یک فرد غیرورزشکار حجم خون موجود در گردش سیستم قلبی - عروقی یک ورزشکار بیشتر است و چون ترشح Ang II تا حدودی تحت تاثیر تغییرات حجم پلازماست، لذا در یک بدن ورزیده نوسانات کمتر حجم پلازما، منجر به ترشح کمتر Ang II می شود. به خوبی مشخص شده است که دستگاه رنین - آنژیوتانسین (RAS) نقش مهمی در توسعه

مختلف بازتوانی تفاوت معناداری وجود ندارد. این نتایج با یافته های تحقیقی پیرا (Pereira) (۲۰۰۹)، دوین (Dawin) (۲۰۰۷)، رن (Ren) (۲۰۱۶)، گومز سانتوس (Gomes-Santos) (۲۰۱۴) و پارک (Park) (۲۰۱۴) همخوانی دارد.

اثرات پاتولوژیک Ang II بوسیله گیرنده AT1 میانجیگری می شود (۲۹). بنابراین مهار سیگنالینگ Ang II/AT1 ابزار مهم دارویی، در پیشگیری و درمان بیماری عروق ناشی از تغییرات ساختاری است. از آنجایی که ACE-2 می تواند از Ang I پپتاید غیرفعال (Ang (1-9) را تولید کند و سپس ACE، Ang (1-7) را از این پپتاید غیر فعال می سازد (۳۰). بنابراین در تحقیق حاضر ما داروهای مهار کننده ACE را از دستور درمان خارج و بجای آن از مهار کننده AT1 یعنی لوزارتان استفاده شد تا هم مقادیر ACE را کاهش نداده و هم اثر تمرین بر Ang I و Ang II را بررسی کنیم. آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین (ATR1) قادر است اندازه منطقه آسیب دیده را متوقف کند و به نظر می رسد بیشترین مهار رشد منطقه آسیب دیده عروقی با استفاده از داروی لوزارتان که مهارکننده های AT1 است - قابل مشاهده باشد (۳۱). مشخص شده است که تحریک گیرنده AT1 بوسیله Ang II بوسیله سازوکارهای پیچیده - ای باعث تغییرپذیری قلبی شده، عملکرد قلبی را می کاهش و زمینه بروز رویدادهای ناخوشایند قلبی را افزایش می دهد (۱۰). در عوض (Ang (1-7) می تواند بوسیله کاهش هایپرتروفی و فیروز مانع تغییرپذیری قلبی شده و یا آن را کاهش دهد. پس از آسیب به دیواره عروق و حذف قسمت هایی از اندوتلیوم، تبدیل Ang II در محل آسیب عروقی افزایش می یابد. همچنین ترشح آنژیوتانسین اثر سینرژیکی بر فاکتورهای رشدی داشته و منجر به تکثیر بیشتر سلول های لایه عضله صاف عروق می شود (۳۲). همچنین مهار محور Ang II/AT1 بوسیله داروی لوزارتان از تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) جلوگیری می کند. همانگونه که

فعالیت های ورزشی منظم تاثیر بسزایی در بهبود ناهنجاری های موجود در بازتاب های عروقی نظیر بارورسپتورها و گیرنده های شیمیایی دارد. یکی دیگر از مواردی که می تواند در تحقیق حاضر باعث کاهش فشار خون و کاهش مقادیر Ang II شده باشد، ممکن است ناشی از اثرات تمرین بر قسمتی از بطن جانبی بصل النخاع باشد که منطقه کلیدی در تنظیم فشارخونی استراحتی و برون ده سمپاتیکی اعصاب مرکزی است. در پژوهشی گزارش شده است که تمرینات ورزشی منظم باعث کاهش مقادیر تولیدی Ang II، افزایش مقادیر ACE-2 و افزایش مقادیر Ang (1-7) در این منطقه می شود (۵). به هر حال در تحقیق ما مقادیر ACE اندازه گیری نشده است. همچنین حجم کم نمونه ها ممکن است قابلیت تعمیم به کل جامعه را تحت تاثیر قرار دهد. بنابراین این دو مورد از محدودیت های تحقیق ما می باشد.

تغییرات قلبی بازی می کند. کاهش در بیش فعالیتی محور ACE-Ang II-AT1R از هایپر تروفی پاتولوژیکی قلب و متعاقب آن ناتوانی قلبی محافظت می کند (۳۵). افزون بر موارد فوق متعاقب تمرینات ورزشی منظم مقادیر پلاسمایی نوراپی نفرین کاهش می یابد این کاهش همزمان با افزایش تون پاراسمپاتیکی و کاهش تون سمپاتیکی اعصاب مرکزی است (۳۶). مطالعات پیشین نشان داده اند که فعالیت ورزشی می تواند در بیماران مبتلا به پرفشارخونی، عملکرد قلبی را از طریق مسیرهای مرکزی و محیطی بهبود ببخشد (۳۷ و ۳۸). برای نمونه تمرین ورزشی می تواند آزادسازی NO را که در بیماری پرفشارخونی دچار کم تنظیمی می شود را ارتقا بخشیده و بدین صورت باعث کاهش فشار خون شود (۳۷). در زمینه تاثیر ورزشی بر تغییرات مرکزی و عوامل مداخله گر درگیر در پرفشارخونی نیز تحقیقاتی صورت گرفته است. نتایج برخی از آنها نشان داده که

منابع

- 1-Scrutinio D, Bellotto F, Lagioia R, et al. Physical activity for coronary heart disease: cardioprotective mechanisms and effects on prognosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 64: 77-87
- 2-Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Exercise and the coronary circulation-alterations and adaptations in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48: 270-84
- 3-Hebert PR, Foody J, Hennekens CH. The renin-angiotensin system: The role of inhibitors, blockers, and genetic polymorphisms in the Treatment and prevention of heart failure. *Curr Vasc Pharmacol* 2003; 1: 33-9.
- 4-Guimarães GG., Santos S.H.D., Oliveira ML., Pimenta-Velloso EP., Motta DF., Martins AS., Alenina N., Bader M., Santos RAS., Campagnole-Santos MJ. Exercise induces renin-angiotensin system unbalance and high collagen expression in the heart of Mas-deficient mice, *Peptides*, 2012; 38: 54-61.
- 5-Ren CZ, Yang YH, Sun JC, Wu ZT., Zhang RW., Shen D., and Wang YK. Exercise Training Improves the Altered Renin-Angiotensin System in the Rostral Ventrolateral Medulla of Hypertensive Rats, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016; 1
- 6-Zhang ZZ, Chen LJ, Zhong JC, Gao PJ, Oudit GY. ACE2/Ang-(1-7) signaling and vascular remodeling. *Sci China Life Sci*, 2014, 57: 802-808.
- 7-Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002; 277(17): 14838-43.
- 8-Averill DB, Ishiyama Y, Chappell MC & Ferrario CM. Cardiac angiotensin-(1-7) in ischemic cardiomyopathy. *Circulation*, 2003; 106: 2141-2146.
- 9-Zisman LS, Meixell GE, Bristow MR & Canver CC. Angiotensin-(1-7) formation in the intact human heart: in vivo dependence on angiotensin II as substrate. *Circulation*, 2003;108: 1679-1681.
- 10-Lijnen PJ & Petrov VV. Role of intracardiac reninangiotensin- aldosterone system in extracellular matrix remodeling. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2003; 25: 541-564.
- 11-Powell JS, Clozel JP, Muller RKM, Kuhn H, Hefti F, Hosang M, Baumgartner HR. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science*, 1989; 245:186-188

- 12-Katoh Y, Komuro I, Shibasaki Y, Yamaguchi H, Yazaki Y. Angiotensin II induces hypertrophy and oncogene expression in cultured rat heart myocytes (Abstr). *Circulation*, 1989; 80 (suppl 11):11-450
- 13-Michel JB, Cattion AL, Salzmann JL, de Lourdes Cerol M, Phillipe M, Camilleri JP, Coruol P. Hormonal and cardiac effects of converting enzyme inhibition in rat myocardial infarction. *Circ Res*, 1988; 62:641-650
- 14-Urata H, Healey B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II receptors in normal and failing human hearts. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989; 69:54-66
- 15-Xiang J, Linz W, Becker H, Ganten D, Lang RE, Schoelkens B, Unger T. Effects of converting enzyme inhibitors: ramipril and enalapril on peptide action and sympathetic neurotransmission in the isolated rat heart. *Eur J Pharmacol*, 1984; 113:215-223
- 16-Urata H, Healey B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res*, 1990; 66:883-890
- 17-Folkow B. Structural factor in primary and secondary hypertension. *Hypertension*, 1990; 16:89-101.
- 18-Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, and et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium- derived nitric oxide. *Circulation* 1999; 100: 1194-202
- 19-Quindry J, French J, Hamilton K, et al. Exercise training provides cardioprotection against ischemia-reperfusion induced apoptosis in young and old animals. *Exp Gerontol*, 2005; 40: 416-25
- 20-Kohn M, Yasunari K, Yokokawa K, et al. Plasma brain natriuretic peptide during ergometric exercise in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Metabolism*, 1996; 45: 1326-9
- 21-Diwan A. Exercise Training Reduces Angiotensin II Receptor Expression and Sympathetic Outflow in Heart Failure, *Journal of cardiac failure*, 2005, 11; 6: supplement S99.
- 22-Pereira, MG., Ferreira, JCB., Bueno, CR, Mattos, KC, Rosa, KT., Irigoyen, MC., Oliveira, EM., Krieger, JE., Chakur Brum, Patricia. Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice, *Eur J Appl Physiol*, 2009, 105:843-850
- 23-Silva DM, Gomes-Filho A, Olivon VC, Santos TM, Becker LK, Santos RAS, Lemos VS. Swimming training improves the vasodilator effect of angiotensin-(1-7) in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *J Appl Physiol*, 2001;111: 1272-1277.
- 24-Gomes-Santos IL., Fernandes T., Kruger Couto G., Ferreira-Filho JSA., Salemi VMC., Fernandes FB., Casarini DE., Chakur Brum P., Rossoni LV., Oliveira EMD., Negrao CE. Effects of Exercise Training on Circulating and Skeletal Muscle Renin-Angiotensin System in Chronic Heart Failure Rats, 2014; 9; 5: e98012
- 25-Botelho-Santos GA, SampaioWO, Reudelhuber TL, Bader M, Campagnole-Santos MJ & Santos RAS. Expression of an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein in rats induced marked changes in regional vascular resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007; 292: H2485 - H2490.
- 26-SampaioWO, Nascimento AA & Santos RAS. Systemic and regional hemodynamics effects of angiotensin-(1-7) in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003; 284, H1985 - H1994.
- 27-Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, Shenoy V, Bolton TA, Machado JM et al. Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007; 292, H736- H742.
- 28-Park Y, Prisy RD, Behnke BJ, Dominguez JM 2nd, Lesniewski LA, Donato AJ, Muller-Delp J, Delp MD. Effects of aging, TNF- α and exercise training on angiotensin II-induced vasoconstriction of rat skeletal muscle arterioles. *J Appl Physiol*, 2012; 113: 1091-1100.
- 29-Zhong JC, Huang Y, Yung LM, Lau CW, Leung FP, Wong WT, Lin SG, Yu XY. The novel peptide apelin regulates intrarenal artery tone in diabetic mice. *Regul Pept*, 2007, 144: 109-114
- 30-Zhang ZZ, Shang QH, Jin HY, Song B, Oudit GY, Lu L, Zhou T, Xu YL, Gao PJ, Zhu DL, Penninger JM, Zhong JC. Cardiac protective effects of irbesartan via the PPAR-gamma signaling pathway in angiotensin-converting enzyme 2-deficient mice. *J Transl Med*, 2013, 11: 229
- 31-Farhy RD, Ho KL, Carretero OA, Scicli AG. Kinins mediate the antiproliferative effect of ramipril in rat carotid artery. *Biochem & Biophys Res Comm*, 1992; 182:283-288
- 32-Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Angiotensin is a bifunctional modulator of vascular smooth muscle cell growth: Interaction with basic fibroblast growth factor (abstract). *Hypertension*, 1989; 14:358
- 33-Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial functioning in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210-4.
- 34-Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MUPB, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 854-60.

- 35-Santos RAS, Ferreira AJ, Nadu AP, Braga AN, Almeida AP, Campagnole-Santos MJ et al. Expression of an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein produces cardioprotective effects in rats. *Physiol Genomics*, 2004; 17, 292-299.
- 36-Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure. *JAMA*, 2009; 301: 1451-9.
- 37-Higashi Y, and Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients, *Pharmacology and Therapeutics*, 2004, 102; 1: 87-96.
- 38-Cotman CW, and Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity, *Trends in Neurosciences*, 2002, 25; 6: 295-301.

The Comparison Effect of Different Cardiac Rehabilitation Protocols on Renin-Angiotensin Enzymes System in Patients after Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Abdul Amir Sayari^{1*}, Majid Kashef², Hamid Rajabi³, Mohammad Hassan Adel⁴

1-PhD Student in Exercise Physiology.

2-Associate Professor of Exercise Physiology.

3- Associate Professor of Exercise Physiology.

4-Associate Professor of Cardiology.

1,2-Department of Exercise Physiology, University of Martyr Rajai Teacher Training, Tehran, Iran.

3-Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Science, Kharazmi University, Tehran, Iran.

4-Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author:

Abdul Amir Saiiari; Department of Exercise Physiology, University of Martyr Rajaie Teacher Training, Tehran, Iran.

Tel: +989163466246

Email: amir.saiiari@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Exercise training based on cardiac rehabilitation can lead to improvement of cardiac function and regulatory hormones involved in blood pressure homeostasis. The aim of this study was to compare the effects of different protocols of cardiac rehabilitation on plasma levels of renin-angiotensin enzyme system in cardiovascular patients after CABG operation.

Subjects and Methods: In present semi-experimental research forty patients after CABG operation were selected targetly, and divided randomly in four groups: control (n=10), aerobic-continuous (n=10), aerobic interval-resistant (n=10), and aerobic continuous-resistant (n=10). Plasma levels of angiotensin I, angiotensin II, and ACE-2 were measured by ELIZA method before and after cardiac rehabilitation protocols. Two way ANOVA used for statistical analysis (P<0.05).

Results: Following implementation of cardiac rehabilitation protocols, a significant decrease in angiotensin II and a significant increase in angiotensin I were found in comparison with control group (P<0.05). But there were no significant differences between intervention groups (P>0.05). After cardiac rehabilitation periods there were no significant differences between ACE-2 levels among control and intervention groups (P>0.05).

Conclusion: Cardiac rehabilitation programs with consumption of AT1R Inhibitors drugs such as: Losartan, are important way for improvement in cardiovascular function and blood pressure reduction.

Keywords: angiotensin I, angiotensin II, CABG, ACE-2, Cardiac Rehabilitation.

►Please cite this paper as:

Saiiari AA, Kashef M, Rajabi H, Adel MH. The Comparison Effect of Cardiac Rehabilitation Different Protocols on Enzymes Renin Angiotensin System in Patients after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Jundishapur Sci Med J* 2016;15(5):517-529.

Received: Aug 7, 2016

Revised: Sep 18, 2016

Accepted: oct 19, 2016