

تأثیر تمرین ورزشی کنترل شده به عنوان درمان غیر تهاجمی بیماران عروق کرونری،

کاردیومیوپاتی و کاندید پیوند قلب: بدون عمل جراحی

The Effect of Conditioning Exercise Training as a Noninvasive Treatment in Coronary Artery Disease, Dilated Cardiomyopathy, and Cardiac Transplant Candidate: Without Surgery

Running title:

Noninvasive rehabilitation for heart transplant candidates

Mohammad Javad maleki^{*1} , Hoseyn Fatolahi ², Azadeh Feylizadeh ³

- 1- **Cardiothoracic Surgeon. Cardiovascular Research Center Surgical & Exercise Rehabilitation Clinic. Tehran, IRAN.**
- 2- **Department of Physical Education (PHD), Pardis Branch, Islamic Azad University. Pardis, IRAN**
- 3- **Cardiovascular Research Center Surgical & Exercise Rehabilitation Clinic. Tehran, IRAN.**

^{1*} - **Corresponding author:** Mohammad Javad maleki (MD), Cardiothoracic Surgeon

Address: DR. J.MALEKI'S Cardiovascular Research Center Surgical & Exercise Rehabilitation Clinic. Tehran. IRAN. Unit 3 / 7 Corner of Didar & Padidar Streets, Jahane koodak, Africa Highway, Tehran, Iran

Tel: +98 21 88885638

E-mail: dr.javadmaleki@gmail.com

www: Dr-maleki.ir

تأثیر تمرین ورزشی کنترل شده به عنوان درمان غیر تهاجمی بیماران عروق کرونری،

کاردیومیوپاتی و کاندید پیوند قلب: بدون عمل جراحی

چکیده

هدف: تمرینات ورزشی به عنوان یک مکمل درمانی مناسب در نارسایی قلبی دسته‌های A و B بر اساس تقسیم بندی انجمن قلب آمریکا (AHA) بسیار کاربردی است. در این میان شرایط بیماران گروه‌های C و بطور خاص D به دلیل ضعف شدید عضله قلبی و گرفتگی عروق بسیار پیچیده است. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین ورزشی کنترل شده بر شاخص‌های همودینامیکی در بیماران کاندید پیوند قلب بود. **روش:** اطلاعات ۱۸ نفر از شرکت کنندگان (۴ زن، ۱۴ مرد) از بیماران قلبی-عروقی مراجعه کننده (۲۰۱۰-۲۰۱۸) به کلینیک بازتوانی بدست آمده بود (سن: 60 ± 13 سال، شاخص توده بدنی: $26/7 \pm 3/7$). شاخص‌های همودینامیکی بیماران پیش و پس از شرکت در طرح درمانی اندازه‌گیری شدند. مدت تمرینات ورزشی حداقل ۳ ماه و بر اساس آزمون ورزشی بیمار به همراه کنترل دارویی و تغذیه‌ای و آموزش سبک زندگی برای بیماران استفاده شد. **یافته‌ها:** شرکت کنندگان پس از شرکت در برنامه غیر تهاجمی کلینیک بازتوانی از ردیف کاندید پیوند قلب خارج شده و شاخص‌های همودینامیکی آنها بطور معناداری بهبود یافت ($P \leq 0.05$). **نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که می‌توان در کنار سایر تکنیک‌های ارزشمند جراحی تا حد امکان به تغییر در سبک زندگی و تشویق بیماران به اجرای تمرین ورزشی کنترل شده و درمان غیر تهاجمی امیدوار بود. در این مدت بیماران باید از قوانین سختگیرانه ورزشی، تغذیه‌ای، دارویی و... پیروی کنند. همچنین تشخیص سریع و دقیق بسیار مهم است. بیماران باید این سبک زندگی و تفکر مثبت را بطور منظم و همیشگی ادامه دهند. با وجود تمام کنترل‌های علمی و نوین پزشکی احتمالاً مهمترین نکته‌ای که بهبود بیماران را رقم می‌زند اعتماد بیمار به روش درمان و وجود رابطه انسانی بین بیمار و پزشک باشد.

کلمات کلیدی:

پیوند قلب، تمرینات بازتوانی، درمان غیر تهاجمی، عملکرد قلبی

The Effect of Conditioning Exercise Training and some drugs as a Noninvasive Treatment in Coronary Artery Disease, Dilated Cardiomyopathy, and Cardiac Transplant Candidate: Without Surgery

Abstract

Aim: Exercise training are very useful as an appropriate treatment for heart failure in A and B groups based on the American Heart Association (AHA) classification. In the meantime, the conditions for patients with C and especially D are very complex due to severe heart muscle weakness and vascular arrest. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of controlled exercise training on hemodynamic indices in patients undergoing cardiac transplantation. **Method:** Information 18 the participants of previous-vascular patients referred (2010-2018) to the Rehabilitation Clinic (4 Female, 14 male) were obtained (Age: 60 ± 13 , BMI: 26.7 ± 3.7). Hemodynamic indices of patients were measured before and after participation in the treatment plan. The duration of the exercises was at least 3 months and based on the patient's sport test, along with pharmacological and nutritional control and lifestyle education for patients. **Results:** Participants in the non-invasive program of the Rehab Clinic were eliminated from the candidate cardiac transplantation and their hemodynamic indices improved significantly ($P\leq 0.05$). **Conclusion:** The results of this study showed that, along with other valuable surgical techniques, it was possible to change the lifestyle as much as possible and encourage patients to controlled exercise and non-invasive treatment. During this period, patients should follow strict dietary, nutritional, and drug policies. In addition, quick and accurate detection is very important. Patients should continue this lifestyle and positive thinking regularly. Despite all the scientific and medical controls, it is likely that the most important point that improves patients' reliance is the patient's trust in the treatment method and the existence of a human relationship between the patient and the physician.

Key words: Cardiac transplantation, Rehabilitation training, Noninvasive treatment, Cardiac function

بیماری‌های قلبی-عروقی یکی از عمده‌ترین خطرات تهدید کننده سلامت می‌باشند (۱). بر اساس گزارش‌های منتشر شده در سال ۲۰۰۶ بیش از ۸۱ میلیون نفر در ایالات متحده مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی بوده‌اند که از این میان ۸۳۱،۰۰۰ نفر جان باخته‌اند. علاوه بر این هزینه‌های درمان بیماری‌های قلبی-عروقی در سال ۲۰۱۰ در ایالات متحده بیش از ۵۰۳ میلیارد دلار ارزیابی شده است. ضمناً میانگین میزان این جراحی‌ها حدود ۱،۷۶۳،۲۰۰ مورد گزارش شده‌اند که در این میان حدود ۲،۲۰۰ مورد جراحی پیوند قلب بوده است. لذا یافتن راهی برای پیشگیری یا حتی درمان غیر تهاجمی و ارزان قیمت الزامی است (۱، ۲).

بر اساس راهنمایی‌های انجمن قلب ایالات متحده نارسایی‌های قلبی به ۴ دسته تقسیم می‌شوند: (A) بیماران مبتلا به نارسایی قلبی که هنوز علائمی ندارند و دچار تغییرات ساختاری قلب نشده‌اند، (B) بیماران با بیماری‌های ساختاری قلب، (C) بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بالینی، و (D) بیماران دارای نارسایی قلب پیشرفته که نیاز به مداخلات درمانی جدی و جراحی دارند (۱، ۳، ۴). علاوه بر این خود مشکلات مربوط به ضعف عضله قلب علت یابی‌های گوناگونی دارند (۴). و در بسیاری از موارد تکنیک‌های درمانی بکار رفته از قبیل پیوند قلب بسیار وابسته به چگونگی شناخت از بیماری‌های قلبی و جلوگیری از پیشرفت یا وقوع آنها دارد (۵). با اینحال مشخص شده که تمرینات بازتوانی کنترل شده تأثیر بسزایی در بهبود این بیماران به عنوان یک مکمل درمانی داشته است (۶-۹).

پیوند قلب یک تکنیک ارزشمند جراحی و در برخی موارد اجتناب ناپذیر است با اینحال عوارض بالای این جراحی نیز باید در نظر گرفته شده (۵، ۱۰-۱۳) و تا حد ممکن با استفاده از سایر روش‌های درمانی منجمله تمرینات منظم بازتوانی، پیشرفت بیماری را کنترل یا حتی آن را بهبود بخشید. تشخیص پیوند قلب برای بیمار موجب استرس‌های خانوادگی، روانشناختی، اقتصادی و... خواهد شد. همچنین بیمار تا مدت‌ها پس از جراحی پیوند باید از داروهای سرکوب ایمنی استفاده نماید که خود مسئله مهمی در حفظ پیوند می‌باشد. با این وجود مرگ بیماران پیوند قلب به دلیل رد پیوند محتمل است (۵، ۱۰-۱۲). علاوه بر تمامی دستورالعمل‌ها و شاخص‌های معرفی شده برای تشخیص هر گروه از بیماری‌های قلب عملکرد ورزشی بیمار نیز باید بطور جدی مد نظر قرار بگیرد. شاید یکی از عواملی که خط مشی درمان را تعیین می‌کند نتایج آزمون ورزشی و بررسی قطعه ST در الکتروکاردیوگرام باشد (۱۴-۱۶).

مهمترین علل ابتلاء به بیماری‌های قلبی-عروقی شامل: عدم فعالیت بدنی منظم و سبک زندگی بی تحرک، دیابت، بارداری دوقلو، مصرف الکل و مواد مخدر، MS، سطح اقتصادی و فرهنگی ضعیف و... هستند. اشاره شده است که سبک زندگی بی تحرک، ضعف تغذیه‌ای و حرکتی از مهمترین عوامل ابتلاء به بیماری‌های قلبی-عروقی هستند (۱، ۱۷). در مقابل نشان داده

شده است که فعالیت بدنی منظم و کنترل تغذیه‌ای به همراه دارو درمانی موجب بهبود شاخص‌های کسر تزریقی، حجم ضربه‌ای، برون‌ده قلبی و... و به تبع آن بهبود عملکرد قلبی در پاسخ به فعالیت ورزشی منظم در بیماران شده است (۱۸-۲۸). مطالعات پیشین تأیید کرده‌اند که ورزش منظم موجب بهبود شاخص‌های همودینامیکی، توان هوازی و حتی تحریک مسیرهای سیگنالی ژنتیکی و ایمنی شده است (۲۷، ۲۹-۳۴). همچنین مطالعات دیگری بهبود شاخص‌های BNP و رابطه آن با هموسیستئین به عنوان یک پیشگوی افزایش BNP را گزارش کرده‌اند (Homocysteine) (۳۵، ۳۶).

همانطور که اشاره شد مقالات متعددی تأثیر فعالیت بدنی منظم را بر بیماران دسته‌های A، B، و حتی C نشان داده‌اند. اما تا کنون برای درمان دسته D تنها مداخلات جدی پزشکی و جراحی استفاده شده است. علاوه بر این در اکثر مقالات از تمرینات بازتوانی پس از اعمال جراحی استفاده شده است و تا کنون از این طرح درمانی به عنوان یک مداخله جدی بویژه در گروه‌های C و D کمتر بهره گرفته شده است. بر اساس مباحث فوق و مشکلات پیچیده جراحی پیوند قلب (۱، ۴، ۵، ۱۰) و تجربیات متعددی که در درمان غیر تهاجمی در کلینیک بازتوانی برای این بیماران بدست آمده است؛ هدف این مطالعه ارائه نتایج بدست آمده از درمان غیر تهاجمی بیماران پیوند قلب و عروق کرونر دسته‌های C و D بدون نیاز به جراحی و تنها با توتال چکاپ، مداخلات دارویی و ورزش علمی در بیماران کاندید پیوند قلب بود. بر این باور احتمالاً توسعه این روش درمانی غیر تهاجمی بیماران را از عمل جراحی پیوند قلب بی‌نیاز می‌کند و از همه مهمتر بیماران را از کنترل‌های سنگین دارویی بعد از عمل پیوند قلب نجات می‌دهد. در این روش فرد با سلامت کامل به جامعه و خانواده باز می‌گردد و نقش‌های اجتماعی خود را بیش از پیش و با اعتماد به نفس بیشتری انجام می‌دهد. بنابراین در این روش درمانی اهداف سلامتی، اقتصادی، اجتماعی و روانشناختی عظیمی نهفته است.

اطلاعات ۱۸ نفر از بیماران قبلی-عروقی کاندید پیوند قلب مراجعه کننده به کلینیک بازتوانی (www.Dr-maleki.ir) (2010-2018) و با رضایت کامل بدست آمده بود (۴ زن و ۱۴ مرد) (سن: 13 ± 60 سال، شاخص توده بدنی: $26/7 \pm 3/7$). نکته دارای اهمیت اینکه گزارش‌های ارائه شده در مطالعه حاضر ناشی از شرکت در یک دوره زمانی یکسان نیستند. بلکه ممکن است شرکت کنندگان در دوره‌های زمانی متفاوت به صورت موردی به کلینیک مراجعه کرده باشند. با اینحال روش و شرایط تمرین در همه دوره‌ها یکسان بوده و اطلاعات همگی در مقایسه با یکدیگر گزارش شده است. در حالیکه این روش در ابتدا به عنوان یک روش بازتوانی پس از جراحی‌ها یا بمنظور کنترل سبک زندگی بیماران کاندید پیوند قلب بکار گرفته شد؛ بتدریج نتایج شگفت آور این روش غیر تهاجمی موجب بهبود بیماران کاندید پیوند قلب در مطالعه حاضر گردید. همچنین این روش مداخله تمامی مجوزهای ثبت و موافقت‌نامه‌های اصولی و اخلاقی را از وزارت بهداشت، انجمن جراحان قلب ایران و اداره ثبت اختراعات ایران دریافت کرده است.

تمامی مراجعه کنندگان در دسته‌های مختلف پس از تکمیل مداخلات کلینیک بهبود یافته بودند. با اینحال در مطالعه حاضر بر اساس تقسیم بندی AHA تنها اطلاعات برخی بیماران دسته‌های C و D گزارش شده‌اند ($EF \leq 20$, $Vo_2 \text{ peak} \leq 20 \text{ ml/min/kg}$). مهمترین شاخص بیماران توان هوازی اوج ($Vo_2 \text{ peak}$)، کسر تزریقی (Ejection Fraction) و حجم ضربه‌ای (SV) بسیار پایین بود. بیماران پیش از مراجعه به کلینیک بازتوانی بر اساس نتایج آزمون ورزشی، شاخص‌های همودینامیکی، آنژیوگرافی و نظر سایر متخصصین قلب کاندید پیوند قلب تشخیص داده شده بودند. پرونده‌ها و مدارک تمامی بیماران بطور مستند موجود هستند. بسیاری از شرکت کنندگان دارای بیماری‌های جانبی از قبیل دیابت نوع-۲، نارسایی کلیوی، مشکلات ارتوپدیک، MS، پارکینسون و... بودند. همچنین برخی بیماران پیش از شروع تمرینات ورزشی برخی اعمال جراحی شامل آنژیوپلاستی را انجام داده بودند. شاخص‌های همودینامیکی بیماران از قبیل حجم ضربه‌ای (SV)، فشار خون (BP)، برون ده قلبی (CO)، شاخص اندازه قلب نسبت به بدن (CI)، مقاومت عروقی محیطی (SVR)، شتاب حرکت خون (ACI) و... بطور مرتب اندازه‌گیری شدند. مدت تمرینات ورزشی حداقل ۳ ماه و براساس شرایط آزمون ورزشی بیمار و مطابق با اصول کلی تجویز فعالیت بدنی به همراه کنترل دارویی و تغذیه‌ای و آموزش سبک زندگی برای بیماران استفاده شد. تمامی مدارک و مستندات مربوط به بیماران بعلاوه مصاحبه‌های تصویری بیماران در کلینیک بازتوانی موجود و قابل ارائه است. اگرچه تمامی شاخص‌های خون، ظرفیت‌های ریوی، سطوح همئوسیستین و ProBNP در بیماران اندازه‌گیری شده‌اند با اینحال دلیل عدم دسترسی به تمامی بیماران در مطالعه حاضر تنها مباحث همودینامیکی و مربوط به عملکرد قلبی برخی شرکت کنندگان گزارش شده است.

بدلیل شرکت کنندگان خاص این مطالعه یعنی افراد کاندید پیوند قلب برخی نتایج بصورت موردی در تصاویر ارائه شده‌اند. در همه موارد برای شرکت کنندگان دارای سایر بیماری‌ها ملاحظات ویژه ورزشی و دارویی کنترل شدند. تمامی بیماران بر حسب عارضه‌هایی از قبیل دیابت و... رژیم کنترل غذایی دریافت کرده بودند.

توتال چکاپ

اولین مرحله توتال چکاپ شامل بررسی‌های اولیه از قبیل شرح حال، اندازه‌گیری فشار خون، قند خون، وزن، ترکیب بدن، داروی‌های مصرفی، سوابق خانوادگی و علت اصلی مراجعه بیمار به کلینیک بود. مرحله دوم بررسی فکر و فرهنگ و سبک زندگی بیمار بود که توسط پزشک و از طریق یک پرسشنامه روانشناختی ۲۰ سوالی محقق ساخته انجام می‌شد. درباره بسیاری از علل ابتلاء به بیماری و همچنین بهترین روش درمانی در همین مرحله تصمیم‌گیری می‌شد. در بسیاری از موارد بر اساس این پرسشنامه تصمیم گرفته می‌شود که آیا بیمار توانایی روانشناختی، اجتماعی و خانوادگی مناسب برای شرکت در طرح درمان غیر تهاجمی از طریق ورزش را دارا هست؟ مرحله سوم بررسی شاخص‌های همودینامیکی بیمار توسط دستگاه کاردیو اسکرین قلبی و با روش امپدانس کاردیوگرافی (Medis, Nicomo, Germany) بصورت کاملاً غیر تهاجمی بود. شاخص‌های کاردیو اسکرین شامل حداقل ۲۵ شاخص با واحدهای مشخص (شکل-۲) از قبیل فشار خون (BP)، حجم ضربه‌ای (SV)، کسر تزریقی (EF)، برون ده قلبی (CO)، مقاومت عروق محیطی (SVR)، مدت زمان سیستول (STR) و... بودند. مرحله چهارم شامل اجرای آزمون اسپیرومتری و تعیین ظرفیت‌ها و حجم‌های ریوی بود. مرحله پنجم شامل تشخیص سن عروقی و شاخص استرس بود (آئزیواسکن). مرحله ششم مهمترین مرحله تشخیص علائم بیمار و شامل اجرای آزمون بروس تعدیل شده توسط آزمون ورزش و ایرلس بود. تست تحت نظارت پزشک متخصص و همراه با مونیتورینگ نوار قلبی انجام می‌شد. در طول تست لحظه به لحظه وضعیت بیمار از طریق بررسی‌های همودینامیکی و همچنین ارتباط کلامی با بیمار و روش میزان درک فشار RPE (Ratings of perceived exertion) و شاخص بورگ (Borg RPE scale) کنترل می‌شد.

تجویز تمرین و مداخلات

شروع تمرینات ورزشی بر اساس شدت، سرعت، شیب و مدت تحمل بیمار در تست ورزش و با تواتر ۳ جلسه در هفته طراحی شده بود. هدف اصلی در نهایت رساندن بیمار به سوزاندن روزانه حدود ۷۰۰ کیلو کالری در هر جلسه تمرین بود. تمرین‌های استقامت عضلانی و کار با دستگاه از ابتدا تا انتهای دوره با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد 1-RM محاسبه شدند. متغیرهای تمرین بر اساس اصول کلی تجویز فعالیت بدنی ACSM و شامل: تعداد جلسات در هفته، شدت، مدت هر جلسه تمرین، نوع تمرین و عضلات درگیر، حجم تمرین و پیشرفت (FITTVP) طراحی شده بودند (۱۴-۱۶). در هر جلسه بر حسب توانایی بیمار و پس از اطمینان از داروهای مصرفی بیمار می‌توانست زیر نظر متخصص قلب و متخصص ورزشی از چرخ کارسنج، کار با دستگاه، تقویت استقامت عضلانی، تمرینات هماهنگی عصب و عضله و در نهایت نوارگردان استفاده کند. در ابتدای دوره برای برخی بیماران بسیار ضعیف تنها مداخلات دارویی و تغذیه و آموزش سبک زندگی بکار گرفته شده بود. علاوه بر داروهای مرسوم برای برخی از این بیماران بسیار ضعیف از مکمل‌های TA65 (TAsciences CO), EPO, Cardio Health (forever

(living product RG CO) ال-آرژنین، آمینو فیوژن، لایپوفیوژن و... نیز استفاده گردید (۳۴). بمنظور کنترل هموستیته در بیمارانی که متفورمین مصرف می کردند ویتامین های گروه ب و اسید فولیک نیز تجویز می شد (۳۷). اما در پایان دوره بیماران هر ۳ مدل تمرین (گرم کردن، چرخ کارسنج: ۳۰ دقیقه، کار با دستگاه: ۳۰ دقیقه، نوارگردان: ۳۰ دقیقه، سرد کردن) را در یک جلسه انجام می دادند. پیش و پس از شرکت در هر جلسه از تمرین شاخص های فشار خون، قند خون ناشتا و ترکیب بدن بیماران اندازه گیری شد. با شروع تمرینات داروهای کاهنده چربی خون در اختلالات لیپیدی بویژه در بیمارانی که کوفتگی مداوم را گزارش کرده بودند بمنظور جلوگیری از میالژیا قطع شد (۱۴-۱۶). همچنین از فعالیت شرکت کنندگانی که دارای فشار خون بالا بودند تا کنترل فشار خون جلوگیری می شد. در تمامی جلسات و تمرینات غیر تشخیصی بیماران مجاز بودند که داروهای خود را بطور دقیق مصرف نمایند. به شرکت کنندگان آموزش داده می شد که از حبس نفس و والسالوا مانور پرهیز نمایند.

روش های آماری

تمامی داده های همودینامیکی بر حسب میانگین و انحراف استاندارد محاسبه شدند. آزمون k-s جهت ارزیابی چگونگی توزیع بکار گرفته شد. بطور کلی بین مقادیر پیش آزمون و پس آزمون آمار تی وابسته (Paired sample t-test) اجرا شد. سطوح معناداری برای تمامی آزمون ها $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. تمامی محاسبات توسط نرم افزار SPSS 18 (PASW Statistics 18) اجرا شدند.

نتایج

شاخص های همودینامیکی شرکت کنندگان گزارش حاضر بطور معناداری بهبود پیدا کردند (جدول-۱). تغییرات همودینامیکی چند بیمار در شکل-۱ و ۲ ارائه شده است. همچنین تغییرات مربوط به شاخص های خونی یک مورد نیز در شکل-۳ ارائه شده است.

جدول ۱: تفاوت های شاخص های اندازه گیری شده پیش و پس از مداخلات درمانی بر حسب میانگین و انحراف استاندارد.

	Pre	After	t	df	Sig. (2-tailed)
Heart rate (HR)	77.44±12.21	71.44±13.69	2.076	17	.053
Velocity index (VI)	35.89±13.31	46±12.45	-4.219	17	.001
Thoracic Fluid Content Index (TFCI)	15.61±3.37	16.34±3.56	-1.133	17	.273
Stroke volume (SV)	53.44±15.62	70.94±18.68	-5.971	17	.000
Cardiac index (CI)	2.25±0.43	2.73±0.51	-3.913	17	.001
Systemic vascular resistance (SVR)	1619.11±375.28	1364.5±296.39	3.811	17	.001
Systemic vascular resistance index (SVRI)	2876.33±623.73	2395.44±496.60	4.069	17	.001
Accelerated Cardiac Index (ACI)	59.61±26.42	77.67±34.96	-2.844	17	.011
Cardiac output (CO)	3.97±0.83	5.06±1.09	-5.375	17	.000
Systolic time ratio	0.48±.14	0.41±0.12	2.780	17	.013
VO2Peak	11.19±6.3	29.44±9.52	-7.731	17	.000

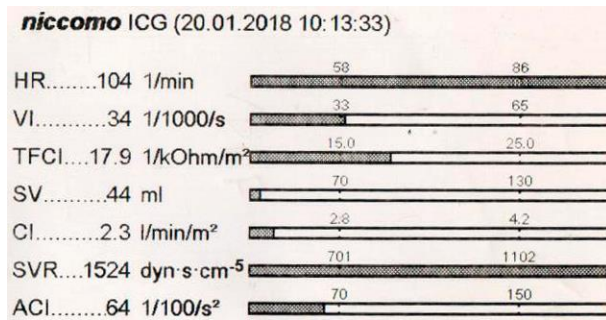


Fig. 1. a1

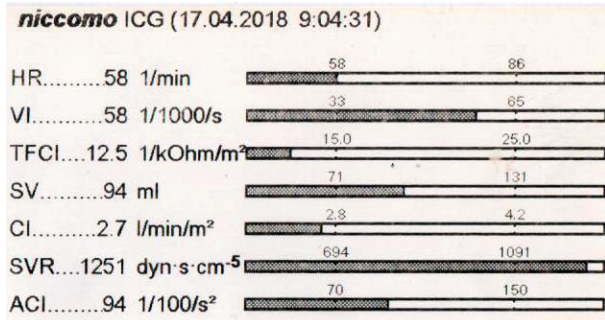


Fig. 1. a2

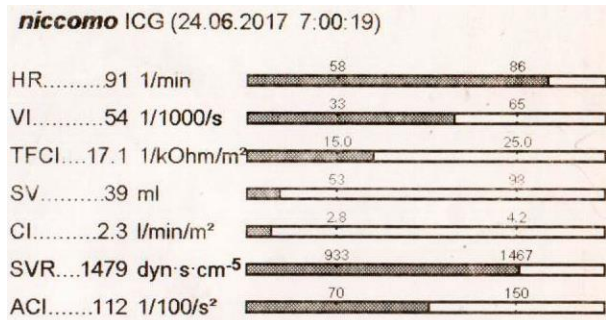


Fig. 1. b1

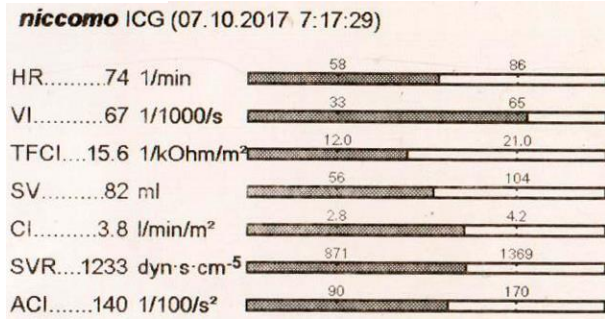


Fig. 1. b2

شکل-۱: تغییرات همودینامیکی ۲ بیمار (a: Male, Age: 43) و (b: Female, Age: 49) کاندید پیوند قلب، پیش (b1 & a1) و پس از (b2 & a1) اجرای مداخلات دارویی و ورزشی. خروجی کاردیو اسکرین و تاریخ اجرای آن مشخص می‌باشد.

HR.....84 1/min	LCWI.....1.6 kg·m/m ²
HPD.....713 ms	VI.....12 1/1000/s
BP.....96/57 (68) mmHg	ACI.....41 1/100/s ²
PP.....39 mmHg	HI.....1.2 Ohm/s ²
SV.....44 ml	PEP.....207 ms
SI.....23 ml/m ²	LVET.....225 ms
CO.....3.7 l/min	STR...0.92 (207/225)
Cl.....1.9 l/min/m ²	ETR.....32 %
DO ₂ l..... ml/min/m ²	Z ₀26.4 Ohm
SVR.....1329 dyn·s·cm ⁻⁵	TFC.....37.8 1/kOhm
SVRI.....2556 dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²	TFCl.....19.7 1/kOhm/m ²
TAC.....1.1 ml/mmHg	SpO ₂ %
TACI.....0.59 ml/m ² /mmHg	
LCW.....3.1 kg·m	

Fig. 2. c1

HR.....88 1/min	LCWI.....2.4 kg·m/m ²
HPD.....680 ms	VI.....43 1/1000/s
BP.....96/55 (66) mmHg	ACI.....71 1/100/s ²
PP.....41 mmHg	HI.....6.8 Ohm/s ²
SV.....67 ml	PEP.....144 ms
SI.....33 ml/m ²	LVET.....235 ms
CO.....5.9 l/min	STR...0.61 (144/235)
Cl.....2.9 l/min/m ²	ETR.....35 %
DO ₂ l..... ml/min/m ²	Z ₀26.6 Ohm
SVR.....816 dyn·s·cm ⁻⁵	TFC.....37.7 1/kOhm
SVRI.....1635 dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ²	TFCl.....18.8 1/kOhm/m ²
TAC.....1.6 ml/mmHg	SpO ₂ %
TACI.....0.81 ml/m ² /mmHg	
LCW.....4.7 kg·m	

Fig. 2. c2

شکل-۲: تغییرات همودینامیکی بیمار C (Male, Age: 50) کاندید پیوند قلب، پیش (c1) و پس از (c2) اجرای مداخلات دارویی و ورزشی. بهبود شاخص‌های همودینامیکی شامل حجم ضربه‌ای (SV)، شاخص قلبی (Cl)، برون ده قلبی (CO)، مقاومت عروقی (SVR)، شتاب حرکت خون (ACI)، مدت زمان سیستول (STR) و... قابل مشاهده است.

Hormone					Sampling : 1396/06/19
Test	Result	Unit	Method	Reference value	
Pro BNP	↑ 1170	pg/ml		up to 125	
Special Biochemistry					Sampling : 1396/06/19
Test	Result	Unit	Method	Reference value	
Homoecystein	↑ 17.0	μmol/L	CLIA	5 - 15	

Fig. 3. d1

Hormone					Sampling : 1396/10/09
Test	Result	Unit	Method	Reference value	
Pro BNP	↑ 435	pg/ml	ECLIA	up to 125	
Special Biochemistry					Sampling : 1396/10/09
Test	Result	Unit	Method	Reference value	
Homoecystein	6	μmol/L	CLIA	5 - 15	

Fig. 3. d2

Hormone					Sampling : 1397/03/10
Test	Result	Unit	Method	Reference value	
Pro BNP	↑ 319	pg/ml	ECLIA	up to 125	
Special Biochemistry					Sampling : 1397/03/10
Test	Result	Unit	Method	Reference value	
Homoecystein	13	μmol/L	CLIA	5 - 15	

Fig. 3. d3

شکل-۳: تغییرات شاخص‌های مربوط به Pro BNP و هموسیستئین بیمار D (Male, Age: 54) حین اجرای تمرینات ورزشی (d1, d2, d3). تاریخ‌های نتایج آزمایش به هجری شمسی نوشته شده است.

بحث

در مطالعه حاضر بیماران کاندید پیوند قلب یا جراحی قلب باز با منشأ ضعف عضله قلب و گرفتگی عروق که تشخیص بموقع درباره آنها اتخاذ شده بود تحت تأثیر حداقل ۳ ماه ورزش منظم و کاملاً کنترل شده بهبود یافته و از ردیف جراحی خارج شدند. احتمالاً این اولین بار است که چنین نتایجی بدست آمده است. دلایل متعددی از قبیل تغییر در سبک زندگی، بهبود عوامل همودینامیکی، تغییرات شاخص‌های خون، بهبود BMI، تغییرات ژنتیکی، کاهش عوامل التهابی و آپوپتوزی و از همه مهمتر شاید رابطه انسانی بین پزشک و بیمار موجب این تغییرات شده‌اند. همچنین تصمیم جدی بیمار نیز برای تغییر در سبک زندگی یک عامل مهم بحساب می‌آید. چرا که شرکت در این طرح نیازمند صبر و بردباری و تفکر مثبت و اراده‌ای قوی برای تغییر در سبک زندگی است. توجه داشته باشید که از نظر سازمان بهداشت جهانی (WHO) سلامتی دارای ابعاد فیزیولوژیکی، روانشناختی و جامعه‌شناختی است. از آنجا که ارزیابی مطالعه حاضر بر اساس شاخص‌های همودینامیکی انجام شده است به مباحث فیزیولوژیکی و عوامل احتمالی این بهبود تنها اشاره مختصری خواهد شد.

در تأیید یافته‌های مطالعه حاضر مقالات متعددی بهبود شاخص‌های همودینامیکی بیماران عروق کرونر را پس از شرکت در برنامه‌های ورزشی نشان داده‌اند (۲۰-۲۲). با این وجود عدم تطابق برخی نتایج می‌تواند ناشی از عدم کنترل اصل اضافه بار و تمرین در آستانه‌های هوازی و بی‌هوازی باشد و همچنین شرایط تحقیق و شرکت کنندگان باشد. همچنین توسعه توان هوازی بیماران در مطالعات متعددی بویژه در پاسخ به تمرینات ترکیبی هوازی و مقاومتی گزارش شده بود (۲۳-۲۵) که این امر خود یکی از عوامل کاهش خستگی، کاهش ضعف اسکلتی و همچنین افزایش توان و انگیزه بیماران در اداره تمرینات بود. علاوه بر این بهبود شاخص‌های عملکرد دیاستولی بطن چپ (۲۶)، جلوگیری از افت عملکرد بطنی در بیماران دچار انفارکتوس (۲۷)، بهبود کارآیی تنفسی، بهبود عملکرد سیستولیک بطن چپ، توقف پیشرفت بیماری، کاهش اثرات منفی (۲۸)، کاهش ضربان قلب در بیماران در پاسخ به تمرینات منظم ورزشی مشاهده شده است. هرچند که کاهش ضربان قلب می‌تواند مشاهده شده در مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از کنترل دارویی نیز باشد، با اینحال کاهش ضربان قلب استراحت در کنار بهبود سایر عوامل همودینامیکی در مطالعه حاضر می‌تواند بیانگر نقش مداخلات ورزشی نیز باشد.

تأثیر تمرینات ورزشی بر کاهش BMI به تنهایی از طریق کاهش بافت چربی و همچنین کاهش ترشح سایتوکین‌های التهابی می‌تواند بسیاری از عوامل التهابی را کاهش دهد. این جدای از تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن پس از سازگاری با تمرینات ورزشی است. در واقع درحالی‌که ورزش منظم سیستم ایمنی و ضد التهابی بیمار را تقویت می‌کند؛ جراحی پیوند قلب ناچاراً خود سر منشأ بسیاری از التهاب‌ها و سرکوب سیستم ایمنی است. همچنین یکی از عوامل مؤثر در بیماری قلبی-عروقی همراه با دیابت افزایش ترشح لپتین و TNF از بافت چربی است که ورود گلوکز به سلول عضلانی را از طریق تضعیف GLUT-4 مهار می‌کند. در حالیکه کاهش بافت چربی ترشح این سایتوکین‌ها را مهار کرده و از طرفی ترشح ادیپونکتین را افزایش می‌دهد. یکی از مسیرهای اصلی این تغییرات تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای از طریق تحریک ایریسین و PGC-1 می‌باشد (۳۱-۳۳). پاسخ‌های هورمونی و عصبی به فعالیت بدنی نیز از اهمیت بالایی برخوردار هستند. بسیاری از مسیرهای عصبی در پاسخ به تمرینات ورزشی به همراه دارو درمانی دوباره سازی می‌شوند و ممکن است بسیاری از اریتمی‌ها از این طریق کنترل شوند. در حالیکه در پیوند قلب شاهد دنرویشن عضله قلب هستیم. علاوه بر این یکی از راه‌های بهبود ظرفیت ورزشی کاهش ضربان قلب استراحت می‌باشد. که این امر توامان ناشی از تأثیرات همودینامیکی و عصبی است (۳۸).

همچنین تغییرات چربی خون بویژه تغییر نیمرخ لیپیدی از LDL به سمت HDL یکی از مهمترین عواملی است که می‌تواند گرفتگی‌های عروقی که ناشی از اکسیداسیون LDL می‌باشد را کنترل کند. فعالیت بدنی موجب افزایش HDL و افزایش فعالیت آنزیم پاراکسوناز-۱ گردد. پاراکسوناز-۱ یک آنزیم متصل به HDL بوده و از این طریق از اکسیداسیون HDL جلوگیری می‌کند. از اینرو PON-1 یک آنزیم آنتی‌آتروژنیک است که به دنبال فعالیت آن احتمالاً واکنش دیواره عروق به

سرعت حرکت خون در عروق بهبود یافته و این امر می‌تواند با افزایش کامپلیانس عروقی تأثیرات مثبتی در بهبود پرفشاری خون و همچنین کاهش مقاومت عروقی و افزایش سرعت حرکت خون در رگ مؤثر باشد. مطالعات متعددی تأثیر ورزش بر پاسخ به پاراکسوناز-۱ را بررسی و اثرات آنتی آتروژنیک آن را تأیید کرده‌اند (۱۸، ۱۹، ۳۹). توجه داشته باشید که کاهش فعالیت پاراکسوناز-۱ با دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی رابطه دارد و افزایش فعالیت پاراکسوناز-۱ در بهبود عملکرد و متابولیسم هموسیستئین، لیپوپروتئین‌ها، هموگلوبین و ساختارهای خون نقش مؤثری ایفا می‌کند (۴۰). تعامل پاراکسوناز-۱ و هموسیستئین در کنترل بسیاری بیماری‌ها از قبیل گرفتگی عروق، ایست قلبی، دیابت، نارسایی کلیوی و حتی الزایمر نقش دارد (۴۱). نکته قابل توجه اینجاست که جهت کنترل هموسیستئین در بیمارانی که علاوه بر نارسایی قلبی دیابت نیز دارند و بمنظور کنترل قند خون متفورمین مصرف می‌کنند، تجویز ویتامین‌های گروه B الزامی است چرا که متفورمین موجب افزایش هموسیستئین می‌شود (۳۷).

علاوه بر مسائل مطرح شده تغییرات ساختاری قلب در پاسخ به انواع تمرینات استقامتی و مقاومتی نیز قابل بحث هستند. در طول ورزش هایپوکسی موقت ناشی از فشار تمرین ایجاد می‌شود که این امر موجب آنژیوژنز از طریق تحریک آدنوزین، NO، HIF-1 و در نهایت VEGF خواهد شد. خود NO به تنهایی در اتساع عروقی و افزایش کامپلیانس عروقی و توسعه سرعت و حرکت خون در عروق مؤثر است. این یافته یکی از دلایل مهم در بهبود بیماری‌های گرفتگی عروق کرونر می‌باشد. نشان داده شده است که تمرینات ورزشی موجب ایسکمی موقت بدون علائم آنژین و افت قطع ST شده بود (۴۲).

همچنین تمرین استقامتی بویژه تمریناتی که انقباض عضلات پا و عضله دیافراگم در آن‌ها وجود دارد موجب افزایش بازگشت وریدی و افزایش پیش‌بار و به دنبال آن هاپرتروفی اکسنتریک فیزیولوژیک می‌شود. در حقیقت افزایش پیش‌بار ناشی از تمرینات ورزشی موجب هایپرتروفی اکسنتریک فیزیولوژیک عضله بطن قلب می‌شود. در پاسخ به تمرینات ورزشی این تغییرات از طریق محور GH/IGF-I انجام می‌شود. در حالیکه در شرایط پاتولوژیک و بویژه پرفشاری خون یا گرفتگی عروق مکانیسم رنین-آنژیوتانسین موجب هایپرتروفی کانسنتریک پاتولوژیک ناشی از افزایش پس‌بار اتفاق می‌افتد. تفاوت عمده بین هایپرتروفی فیزیولوژیک ناشی از فعالیت ورزشی رشد کنترل شده آن با هایپرتروفی پاتولوژیک است که در آن عضله قلب به شکل غیر طبیعی بزرگ می‌شود (۲). افزایش حجم ضربه‌ای در مطالعه حاضر نیز می‌تواند ناشی بهبود اکسیژن رسانی عضله قلب و کاهش پس‌بار قلبی باشد.

در شرایط نرمال ANP در پاسخ به کشش دیواره دهلیز از سلول‌های دهلیزی ترشح می‌شود با اینحال در شرایط پاتولوژیک BNP از دیواره بطن ترشح می‌شود (۴۳، ۴۴). یکی از مهمترین دلایل افزایش هورمون ANP و BNP در پاسخ به فعالیت بدنی افزایش قطر دیواره قلب می‌باشد (۴۵-۴۷) که احتمالاً به عنوان خواستگاه سنتز ANP و BNP نقش مهمی در

افزایش بیان ژن این هورمون دارد. محتمل ترین مکانیسم افزایش بیشتر ANP و BNP در پاسخ به تمرینات استقامتی افزایش پیش بار قلبی و افزایش حجم پایان دیاستولی و متعاقب آن کشش دیواره‌های قلب است (۴۵-۴۸). بخاطر داشته باشید که آخرین چرخه تحریک ترشح ANP و BNP افزایش کشش دیواره قلب است. احتمالاً ترشح بیشتر ANP و BNP در سازگاری با ورزش افزایش بیان ژن و افزایش غلظت بافتی این هورمون باشد که در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد. تمرین استقامتی اثر بیشتری بر قطر دیواره بطن چپ و بازگشت وریدی خون دارند که هر دوی این عوامل موجب افزایش پیش بار گردد در حالیکه این سازگاری در تمرینات مقاومتی بصورت افزایش پس بار و افزایش فشار خون خود را نشان می‌دهد. از طرفی از آنجا که افزایش پیش بار می‌تواند از طریق هایپرتروفی اکسنتریک موجب برخی آسیب‌های میکروسکوپی به میوسیت‌ها شود؛ ممکن است این آسیب با رهایش ANP و BNP همراه گردد. سازگاری دراز مدت با فعالیت بدنی استقامتی موجب سنتز و ذخیره ANP و BNP در میوسیت‌های قلب و تغییرات سازشی در ساختار میوسیت‌ها می‌شود. با اینحال تمرینات مقاومتی منجر به اجرای مانور والسالوا و انقباض عضلات شده که پس بار قلبی را افزایش می‌دهند خواهد داد (۴۵، ۴۷، ۴۸).

تفاوت‌های مشاهده شده بین مردان و زنان نیز می‌تواند ناشی از تفاوت‌های هورمونی و مسیرهای سیگنالی متفاوت آنها در مردان و زنان باشد. با اینحال احتمالاً روند همکاری زنان در مداخلات درمانی نقش مؤثری در بهبود آنها نیز داشته باشد. در کنار اثرات مفید ورزش باید در نظر داشت که تغییر در سبک زندگی بیمار منجمله تغییرات تغذیه‌ای و ماهش رفتارهای پرخطر نیز از اهمیت بالایی برخوردار هستند. در برخی مطالعات علاوه بر استفاده از تمرینات ورزشی از برخی مکمل‌های دارویی یا گیاهی نیز بمنظور کاهش عوارض و التهاب‌های بیماری‌های قلبی-عروقی یا بیماری‌های همراه آن استفاده شده بود (۲).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که می‌توان در کنار سایر تکنیک‌های ارزشمند جراحی تا حد امکان به تغییر در سبک زندگی و تشویق بیماران به اجرای تمرین ورزشی کنترل شده و درمان غیرتهاجمی امیدوار بود. در این مدت بیماران باید از قوانین سختگیرانه ورزشی، تغذیه‌ای، دارویی و... پیروی کنند. همچنین تشخیص سریع و دقیق بسیار دارای اهمیت می‌باشد. بیماران باید این سبک زندگی و تفکر مثبت را بطور منظم و همیشگی ادامه دهند. با وجود تمام کنترل‌های علمی و نوین پزشکی احتمالاً مهمترین نکته‌ای که بهبود بیماران را رقم می‌زند اعتماد بیمار به پزشک و وجود رابطه انسانی بین بیمار و پزشک باشد.

١. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
٢. Kenney WL, Wilmore J, Costill D. *Physiology of sport and exercise 6th edition: Human kinetics*; 2015.
٣. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
٤. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-1.
٥. Kobashigawa JA. The future of heart transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(11):2875-91.
٦. Achttien RJ, Staal JB, van der Voort S, Kemps HM, Koers H, Jongert MW, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: a practice guideline. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2013;21(10):429-38.
٧. Kachur S, Chongthammakun V, Lavie CJ, De Schutter A, Arena R, Milani RV, et al. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 20١٤-١٠٣:(١)٦٠;١٧
٨. Sallam N, Laher I. Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016:7239639.
٩. Strong PC, Lee SH, Chou YC, Wu MJ, Hung SY, Chou CL. Relationship between quality of life and aerobic capacity of patients entering phase II cardiac rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2012;75(3):121-6.
١٠. Manito N, Roca J, Kaplinsky E. Heart Transplantation: New Challenges for the 21st Century. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2004;57(08):715-9.
١١. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *Journal of thoracic disease*. 2014;6(8):1120-8.
١٢. Koomalsingh K, Kobashigawa JA. The future of cardiac transplantation. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2018;7(1):135-42.
١٣. de Jonge N, Kirkels JH, Klopping C, Lahpor JR, Caliskan K, Maat AP, et al. Guidelines for heart transplantation. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2008;16(3):79-87.
١٤. Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M, et al. Updating ACSM's Recommendations for Exercise Preparticipation Health Screening. *Medicine and science in sports and exercise*. 2015;47(11):2473-9.
١٥. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, American College of Sports M. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Current sports medicine reports*. 2013;12(4):215-7.
١٦. Westcott WL, Winett RA, Annesi JJ, Wojcik JR, Anderson ES, Madden PJ. Prescribing physical activity: applying the ACSM protocols for exercise type, intensity, and duration across 3 training frequencies. *The Physician and sportsmedicine*. 2009;37(2):51-8.
١٧. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *Jama*. 2004;291(10):1238-45.

- .١٨ Nounou HA ,Deif MM, Shalaby MA. Effect of flaxseed supplementation and exercise training on lipid profile, oxidative stress and inflammation in rats with myocardial ischemia. *Lipids in health and disease*. 2012;11:129.
- .١٩ Roberts CK, Ng C, Hama S, Eliseo AJ, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on inflammatory/anti-inflammatory properties of HDL in overweight/obese men with cardiovascular risk factors. *Journal of applied physiology*. 2006;101(6):1727-32.
- .٢٠ Adachi H, Itoh H, Sakurai S ,Takahashi T, Toyama T, Naito S, et al. Short-term physical training improves ventilatory response to exercise after coronary arterial bypass surgery. *Japanese circulation journal*. 2001;65(5):419-23.
- .٢١ McConnell TR, Palm RJ, Shearn WM, Laubach CA, Jr. Body fat distribution's impact on physiologic outcomes during cardiac rehabilitation. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 1999;19(3):162-9.
- .٢٢ Takeyama J, Itoh H, Kato M, Koike A, Aoki K, Fu LT, et al. Effects of physical training on the recovery of the autonomic nervous activity during exercise after coronary artery bypass grafting: effects of physical training after CABG. *Japanese circulation journal*. 2000;64(11):809-13.
- .٢٣ Gayda M, Choquet D, Ahmaidi S. Effects of exercise training modality on skeletal muscle fatigue in men with coronary heart disease. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*. 2009;19(2):e32-9.
- .٢٤ Lavie CJ, Menezes AR, De Schutter A, Milani RV, Blumenthal JA. Impact of Cardiac Rehabilitation and Exercise Training on Psychological Risk Factors and Subsequent Prognosis in Patients With Cardiovascular Disease. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(10S2):S365-S73.
- .٢٥ Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(4):373-83.
- .٢٦ Sekiguchi M, Adachi H, Oshima S, Taniguchi K, Hasegawa A, Kurabayashi M. Effect of changes in left ventricular diastolic function during exercise on exercise tolerance assessed by exercise-stress tissue Doppler echocardiography. *International heart journal*. 2009;50(6):763-71.
- .٢٧ Zheng H, Luo M, Shen Y, Ma Y, Kang W. Effects of 6 months exercise training on ventricular remodelling and autonomic tone in patients with acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *Journal of rehabilitation medicine*. 2008;40(9):776-9.
- .٢٨ Vasilias D, Benetis R, Jasiukeviciene L, Grizas V, Marcinkeviciene J, Navickas R, et al. Exercise training after coronary angioplasty improves cardiorespiratory function. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2007;41(3):142-8.
- .٢٩ Zhang M, Sun D, Li S, Pan X, Zhang X, Zhu D ,et al. Lin28a protects against cardiac ischaemia/reperfusion injury in diabetic mice through the insulin-PI3K-mTOR pathway. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2015;19(6):1174-82.
- .٣٠ Zhang W, Li XJ, Zeng X, Shen DY, Liu CQ, Zhang HJ, et al. Activation of nuclear factor-kappaB pathway is responsible for tumor necrosis factor-alpha-induced up-regulation of endothelin B2 receptor expression in vascular smooth muscle cells in vitro. *Toxicology letters*. 2012;209(2):107-12.
- .٣١ Rowe GC, Jiang A, Arany Z. PGC-1 coactivators in cardiac development and disease. *Circulation research*. 2010;107(7):825-38.
- .٣٢ Xiong S, Patrushev N, Forouzandeh F, Hilenski L, Alexander RW. PGC-1alpha Modulates Telomere Function and DNA Damage in Protecting against Aging-Related Chronic Diseases. *Cell reports*. 2015;12(9):1391-9.
- .٣٣ Xiang L, Rehm KE, Marshall GD, Jr. Effects of strenuous exercise on Th1/Th2 gene expression from human peripheral blood mononuclear cells of marathon participants. *Molecular immunology*. 2014;60.٣٤-١٢٩:(٢)
- .٣٤ Mouraret N, Houssaini A, Abid S, Quarck R, Marcos E, Parpaleix A, et al. Role for telomerase in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2015;131(8):742-55.

- .۳۰ Smart NA, Steele M. Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *International journal of cardiology*. 2010;140(3):260-5.
- .۳۱ Gueant Rodriguez RM, Spada R, Pooya S, Jeannesson E, Moreno Garcia MA, Anello G, et al. Homocysteine predicts increased NT-pro-BNP through impaired fatty acid oxidation. *International journal of cardiology*. 2013;167(3):768-75.
- .۳۲ Zhang Q, Li S, Li L, Li Q, Ren K, Sun X, et al. Metformin Treatment and Homocysteine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016;8.(۱۲)
- .۳۳ Christofaro DGD, Casonatto J, Vanderlei LCM, Cucato GG, Dias RMR. Relationship between Resting Heart Rate, Blood Pressure and Pulse Pressure in Adolescents. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2017;108(5):405-10.
- .۳۴ Fatolahi H, Azarbayjani, M.A, Peeri, M, Matin Homae, H. The Effect of Exercise on Paraoxonase-1 Activity and Lipid Profile in Obesity and Insulin Resistance Conditions. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*. 2017. ۹۳-۸۲:(۱)۹;
- .۴۰ Jakubowski H. The role of paraoxonase 1 in the detoxification of homocysteine thiolactone. *Advances in experimental medicine and biology*. 2010;660:113-27.
- .۴۱ Perla-Kajan J, Jakubowski H. Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism. *Amino acids*. 2012;43(4):1405-17.
- .۴۲ Meneghelo RS, Magalhaes HM, Smanio PE, Fuchs AR, Ferraz AS, Buchler RD, et al. Evaluation of prescription of exercise, for rehabilitation of coronary artery disease patients by myocardial scintigraphy. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2008;91(4):223-8, 45-51.
- .۴۳ Yoshibayashi M, Saito Y, Nakao K. Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide--physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review. *European journal of endocrinology*. ۸-۲۶۰:(۳)۱۳۰;۱۹۹۶ .
- .۴۴ Chopra S, Cherian D, Verghese PP, Jacob JJ. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(1):83-90.
- .۴۵ Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2006;33(9):853-6.
- .۴۶ Hart G. Exercise-induced cardiac hypertrophy: a substrate for sudden death in athletes? *Experimental physiology*. 2003;88(5):639. ۴۴-
- .۴۷ Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*. 2000;101(3):336-44.
- .۴۸ Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(4):674-88.