



# پیشگیری و درمان بیماری قلبی عروقی با ورزش

## از مولکولی تا بالینی

### (قسمت دوم)

مترجمان:

دکتر بهرام عابدی - عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات  
مرضیه ابراهیمی منفرد - دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات  
دکتر حمید سوری - استاد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات ارتقای ایمنی و پیشگیری از مصدومیت‌ها،  
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



## پیشگیری و درمان بیماری قلبی عروقی با ورزش

### از مولکولی تا بالینی (قسمت دوم)

مترجمان

دکتر بهرام عابدی: عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات

مرضیه ابراهیمی منفرد: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات

دکتر حمید سوری: استاد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات ارتقای ایمنی و پیشگیری از مصدومیت‌ها،

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

ویراستار علمی: دکتر بهرام عابدی

دانشیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات، گروه تربیت بدنی

## فهرست مطالب

فصل ۱	۱۸
مزایای ورزش بر بیماری عروق کرونر قلب	۱۸
۱ اثرات جانبی ورزش نکردن	۱۹
۲ اثرات مفید ورزش بر بیماری عروق کرونر قلب	۱۹
۲-۱ ورزش هوازی	۱۹
۲-۲ ورزش مقاومتی	۲۳
۲-۳ ورزش انعطاف‌پذیری	۲۴
فصل ۲	۲۸
اثرات مفید ورزش بر سندرم حاد کرونری: شواهد بالینی	۲۸
۱ مقدمه	۲۹
۲ پاتوفیزیولوژی سندرم حاد کرونری	۳۰
۳ ورزش و سیستم قلبی عروقی	۳۲
۳-۱ تأثیر بیماری قلبی بر کارایی ورزشی	۳۲
۳-۲ تأثیر ورزش بر سیستم قلبی عروقی	۳۲
۴ ورزش و سندرم حاد کرونری	۳۷
۴-۱ مفهوم کلی	۳۷
۴-۲ تأثیر ورزش در آنژین سینه (پکتوریس)	۳۹
۴-۳ تأثیر ورزش در آنفارکتوس میوکارد	۴۱
۴-۴ توان‌بخشی قلب مبتنی بر ورزش	۴۲
۵ نتیجه‌گیری	۴۵
فصل ۳	۶۶

- توان بخشی نارسایی قلب مبتنی بر ورزش: شواهد بالینی ..... ۶۶
- ۱ تجویز ورزش ..... ۶۸
- ۲ شواهدی مبنی بر اثرات ورزش ..... ۶۹
- ۲-۱ کاربرد ورزش برای نارسایی قلبی همراه با کسر خروجی کاهش یافته ..... ۶۹
- ۲-۲ تأثیر ورزش بر نارسایی قلبی با کسر خروجی حفظ شده ..... ۸۳
- ۲-۳ برای مرحله انتهایی نارسایی قلبی ..... ۹۰
- فصل ۴ ..... ۱۰۲
- فواید تمرینات ورزشی بر ظرفیت هوازی در بیماران دارای نارسایی قلبی و کسر خروجی حفظ شده ..... ۱۰۲
- ۱ مقدمه ..... ۱۰۳
- ۲ ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF ..... ۱۰۶
- ۲-۱ مکانیسم‌های فیزیولوژیک مربوط به کاهش ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF چیست؟ ..... ۱۰۸
- ۳ تأثیر تمرینات ورزشی در بیماران مبتلا به HFpEF ..... ۱۱۱
- ۳-۱ مکانیسم‌های فیزیولوژیکی چگونه باعث افزایش ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF پس از تمرینات ورزشی هوازی می‌گردند؟ ..... ۱۱۲
- ۴ توان بخشی قلبی عروقی: یک رویکرد عملی ..... ۱۱۳
- ۴-۱ نظرات ..... ۱۱۵
- ۵ توصیه‌های تمرینات ورزشی ..... ۱۱۷
- ۵-۱ ورزش هوازی ..... ۱۱۷
- ۵-۲ ورزش مقاومتی ..... ۱۱۸
- ۵-۳ ایمنی برنامه توان بخشی سیستم قلبی عروقی ..... ۱۱۸
- ۶ خلاصه ..... ۱۱۹
- فصل ۵ ..... ۱۲۳

- ۱۲۳..... پرفشاری خون و تمرینات ورزشی: شواهد به‌دست‌آمده از مطالعات بالینی
- ۱۲۵..... ۱ پاتوفیزیولوژی پرفشاری اولیه
- ۱۲۸..... ۲ تمرینات ورزش بی‌هوای
- ۱۳۲..... ۲-۱ توصیه‌هایی برای تجویز تمرینات مقاومتی
- ۱۳۴..... ۳ تمرینات ورزش هوای
- ۱۳۸..... ۳-۱ توصیه‌هایی برای ورزش هوای
- ۱۳۹..... ۴ سایر تعدیلات ناشی از تمرینات ورزشی
- ۱۴۰..... ۴-۱ تمرینات تنفسی
- ۱۴۲..... ۴-۲ تای چی
- ۱۴۲..... ۴-۳ یوگا
- ۱۴۳..... ۴-۴ پیلاتس
- ۱۴۴..... ۵ تمرینات ورزشی و برهمکنش‌های دارویی در پرفشاری خون
- ۱۴۴..... ۵-۱ دیورتیک‌ها
- ۱۴۵..... ۵-۲ مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACEi)
- ۱۴۶..... ۵-۳ مسدودکننده گیرنده ۱ آنژیوتانسین (AT<sub>1</sub>)
- ۱۴۷..... ۵-۴ آگونیست‌های آلفا ۲ سیستم عصبی مرکزی
- ۱۴۷..... ۵-۵ وازودیلاتورها
- ۱۴۸..... ۵-۶ مسدودکننده‌های کانال کلسیم
- ۱۴۹..... ۵-۷ مسدودکننده‌های -بتا
- ۱۵۰..... ۶ نتیجه‌گیری
- ۱۶۰..... فصل ۶
- ۱۶۰..... تأثیر ورزش بر آریتمی (و بالعکس): دروسی از اساطیر یونانی

- ۱ آریتمی و ورزش: آیا می‌توانیم ریسک را قبول کنیم؟ ..... ۱۶۱
- ۲ آریتمی و علائم ورزشی توصیه‌شده ..... ۱۶۳
- ۳- آریتمی‌های فوق بطنی ..... ۱۶۶
- ۴- پیشنهادات و اظهارات نهایی ..... ۱۶۹
- فصل ۷ ..... ۱۷۴
- ورزش و بیماری‌های قلبی مادرزادی ..... ۱۷۴
- ۱ مقدمه ..... ۱۷۵
- ۲ مزیت ورزش در CHD ..... ۱۷۶
- ۳ بی‌خطر بودن ورزش در CHD ..... ۱۷۹
- ۳-۱ ارزیابی ..... ۱۸۱
- ۳-۲ توصیه‌ها ..... ۱۸۲
- فصل ۸ ..... ۱۸۷
- اثرات مفید ورزش در کاردیومیوپاتی مرتبط با شیمی‌درمانی ..... ۱۸۷
- ۱ مقدمه ..... ۱۸۹
- ۲ داروهای شیمی‌درمانی ایجادکننده سمیت قلب ..... ۱۹۰
- ۲-۱ آنتراسیکلین‌ها ..... ۱۹۰
- ۲-۲ تراستوزوماب ..... ۱۹۴
- ۲-۳ سایر داروهای ایجادکننده سمیت قلبی ..... ۱۹۶
- ۳ غربالگری کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی ..... ۱۹۸
- ۳-۱ ابزارهای تشخیصی برای تشخیص کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی ..... ۲۰۵
- ۴ درمان کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی ..... ۲۰۶
- ۵ مزیت‌های ورزش در بیماران سرطانی ..... ۲۰۷



۲۱۱	۶ اساس مولکولی مزیت ورزش در کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی درمانی
۲۱۷	۷ مطالعات بالینی
۲۱۹	۸ تجویز ورزش
۲۲۱	۹ نتیجه گیری
۲۳۸	۹ فصل
۲۳۸	شواهد بالینی مزیت های ورزش برای سکته
۲۴۲	۱ مزیت های ورزش هوازی در بیماران پس از سکته
۲۴۲	۱-۱ آمادگی سیستم قلبی-تنفسی
۲۴۴	۱-۲ عملکرد شناختی
۲۴۵	۱-۳ عملکرد کاربردی
۲۵۰	۲ مزیت های ورزش قدرتی
۲۵۱	۲-۱ بهبود قدرت و استقامت عضلات
۲۵۲	۲-۲ بهبود کارایی و تعادل پیاده روی
۲۵۳	۲-۳ بهبود پیامدهای عملکردی
۲۵۵	۲-۴ سایر جنبه های مزیت ورزش
۲۵۵	۳ مزیت های ورزش انعطاف پذیری
۲۵۶	۳-۱ افزایش ROM
۲۵۷	۳-۲ ممانعت از انقباضات
۲۵۸	۳-۳ افزایش ADL ها
۲۵۸	۴ مزیت های عصبی-عضلانی ورزش
۲۵۹	۴-۱ بهبود قابلیت تحرک
۲۵۹	۴-۲ بهبود کنترل تنه

- ۲۶۰ ..... ۴-۳ بهبود تعادل
- ۲۶۱ ..... ۵ مزیت‌های ورزش سنتی چینی
- ۲۶۲ ..... ۵-۱ بهبود تعادل و راه رفتن
- ۲۶۲ ..... ۵-۲ کاهش خطر افتادن
- ۲۶۳ ..... ۵-۳ بهبود کیفیت زندگی
- ۲۶۳ ..... ۵-۴ تأثیر بر افسردگی
- ۲۶۴ ..... ۶ خلاصه
- ۲۷۵ ..... فصل ۱۰
- ۲۷۵ ..... شواهدی مبنی بر تأثیر تمرینات ورزشی بر پرفشاری خون ریوی
- ۲۷۶ ..... ۱ مقدمه
- ۲۷۷ ..... ۲ محدودیت‌های ورزشی در پرفشاری خون ریوی
- ۲۷۷ ..... ۲-۱ همودینامیک‌ها و محدودیت‌های ورزشی
- ۲۷۸ ..... ۲-۲ عملکرد قلبی-تنفسی و محدودیت ورزشی
- ۲۷۹ ..... ۲-۳ عضلات و محدودیت ورزشی
- ۲۸۰ ..... ۳ اساس تمرینات ورزشی
- ۲۸۱ ..... ۴ شواهدی مبنی بر تأثیر تمرینات ورزشی در فشارخون بالای ریه
- ۲۸۹ ..... ۵ سازگاری‌های تمرینات ورزشی
- ۲۹۰ ..... ۶ ارزیابی و تجویز ورزش برای افراد دارای فشارخون ریه بالا
- ۲۹۱ ..... ۶-۱ تست ورزش قلبی عروقی
- ۲۹۲ ..... ۶-۲ آزمون ۶ دقیقه پیاده‌روی
- ۲۹۳ ..... ۷ راه‌اندازی یک مرکز توان‌بخشی برای افراد دارای فشارخون بالای ریه
- ۲۹۶ ..... ۸ توصیه‌های آینده

۲۹۷.....	۹ نتیجه‌گیری
۳۰۷.....	فصل ۱۱
۳۰۷.....	بیماری عروق محیطی: تأثیر مفید ورزش در بیماری‌های عروقی محیطی بر اساس مطالعات بالینی
۳۰۸.....	۱ مقدمه
۳۰۹.....	۲ اثرات مفید ورزش بر PAD
۳۱۰.....	۲-۱ کیفیت زندگی و ورزش
۳۱۰.....	۲-۲ تأثیر ورزش در بهبود عملکرد التهابی / هموستاتیکی
۳۱۰.....	۲-۳ افزایش کارایی پیاده‌روی در افراد دارای PAD با انجام ورزش
۳۱۲.....	۲-۴ تأثیر ورزش روی اتساع عروق به‌واسطه اندوتلیال
۳۱۲.....	۲-۵ افزایش موینگی با انجام تمرینات ورزشی
۳۱۲.....	۳ برنامه‌های توان‌بخشی ورزش برای PAD با اثرات مفید تأیید شده آن
۳۱۲.....	۳-۱ برنامه‌های تمرینات ورزشی نظارت‌شده
۳۱۴.....	۳-۲ ورزش پیاده‌روی مبتنی بر جامعه
۳۱۵.....	۳-۳ کارسنجی یا ارگومتری
۳۱۵.....	۳-۴ قدم زدن به کمک چوب‌دستی
۳۱۶.....	۳-۵ تمرینات مقاومتی
۳۱۶.....	۳-۶ بررسی سیستماتیک مقایسه روش‌های تمرینات ورزشی برای افراد دارای PAD
۳۱۷.....	۴ تأثیر مثبت ورزش در مقایسه با روش استاندارد مدیریت
۳۲۵.....	فصل ۱۲
۳۲۵.....	مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt در هیپرتروفی و محافظت قلبی القاء شده توسط ورزش
۳۲۶.....	۱ مقدمه
۳۲۶.....	۲ هیپرتروفی قلب و ارتباط آن با نارسایی قلبی در مقابل محافظت قلبی

۲-۱ انواع فرم های هیپرتروفی و رشد قلب مجزا از لحاظ مورفولوژیکی: فیزیولوژیکی در مقابل پاتولوژیکی.....	۳۲۷
۳ بزرگ شدن قلب در سطح سلولی و مولکولی.....	۳۳۰
۳-۱ محرک های ایجادکننده هیپرتروفی و آبشارهای سیگنال دهی دخیل در هیپرتروفی پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی قلب.....	۳۳۰
۴ مکانیسم های مولکولی کلیدی مسئول رشد و حفاظت قلب القاء شده توسط ورزش.....	۳۳۲
۴-۱ سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt.....	۳۳۳
۴-۲ سایر عوامل مؤثر بر محافظت و هیپرتروفی قلب ناشی از ورزش.....	۳۴۳
۴-۳ سیگنال دهی Act - IGF1-PI3K (p110 $\alpha$ ) در محافظت قلب در مدل های پیش بالینی نقش دارد.....	۳۴۴
۵ استراتژی های درمانی باهدف قرار دادن مسیر IGF1-PI3K-Akt.....	۳۴۷
۵-۱ روش های ژن درمانی.....	۳۴۹
۵-۲ فعال سازی مولکول های کوچک مسیر IGF1-PI3K-Akt.....	۳۵۰
۵-۳ میکرو RNAs های تنظیم کننده PI3K.....	۳۵۰
۶ خلاصه.....	۳۵۱
فصل ۱۳.....	۳۶۹
سیگنال دهی NO در سیستم قلبی عروقی و ورزش.....	۳۶۹
۱ مقدمه.....	۳۷۰
۲ نیتریک اکساید سنتاز.....	۳۷۳
۳ ترکیبات داخل سلولی که نیتریک اکساید آن ها را مورد هدف قرار می دهد و رویکردهای ژنتیکی آن.....	۳۷۷
۴ فسفریلاسیون و تنظیم فعالیت eNOS.....	۳۸۰
۵ سیگنال دهی نیتریک اکساید در سیستم قلبی عروقی: سلامت و بیماری.....	۳۸۱

- ۶ تمرینات ورزشی و سیگنال دهی نیتریک اکساید..... ۳۹۱
- ۷ میکرو RNAs که مسیر NO را مورد هدف قرار می‌دهند: ارتباط بین ورزش و سیستم قلبی عروقی ..... ۴۰۲
- ۸ نیتریک اکساید به‌عنوان یک مولکول هدف برای توسعه روش‌های درمانی جدید..... ۴۱۲
- ۹ نتیجه گیری ..... ۴۱۷
- فصل ۱۴ ..... ۴۳۷
- C / EBPB-CITED4 در قلب ورزشکار ..... ۴۳۷
- ۱ مسیر سیگنال دهی C / EBPB-CITED4..... ۴۳۹
- ۱-۱ معرفی مسیر سیگنال دهی C / EBPB-CITED4 ..... ۴۳۹
- ۱-۲ C / EBPB و ورزش ..... ۴۴۲
- ۲ سیگنادهی C / EBPB-CITED4 یک مسیر جدید در حفاظت از قلب است ..... ۴۴۴
- ۲-۱ C / EBPB-CITED4 واسطه مزایای استفاده از ورزش در قلب ..... ۴۴۴
- ۲-۲ C / EBPB-CITED4 برای رشد قلب در حاملگی مهم است ..... ۴۴۵
- ۲-۳ یک شبکه تنظیمی بر اساس مسیر سیگنال دهی C / EBPB-CITED4 ..... ۴۴۵
۳. نتیجه گیری و چشم انداز ..... ۴۴۸
- فصل ۱۵ ..... ۴۶۰
- میکرو RNA ها اثرات مفید ورزش بر قلب را میانجی می‌کنند ..... ۴۶۰
- ۱- مقدمه ..... ۴۶۱
- ۲ سازگاری قلب با تمرینات جسمانی ..... ۴۶۳
- ۲-۱ رشد قلبی: هیپرتروفی قلبی و تجدید کاردیومیوسیت ..... ۴۶۳
- ۲-۲ رگ زایی ..... ۴۶۴
- ۳ میکرو RNAs مسئول سازگاری قلب به ورزش است ..... ۴۶۶
- ۳-۱ رشد قلب ..... ۴۶۶

- ۳-۲ ضد-فیبروز ..... ۴۶۸
- ۳-۳ رگ زایی ..... ۴۶۸
- ۴ miRNAs تاثیرات محافظتی ورزش در CVDs را میانجی می کند ..... ۴۶۹
- ۴-۱ ورزش در برابر انفارکتوس میوکارد اثر محافظتی دارد ..... ۴۶۹
- ۴-۲ نقش حفاظتی ورزش در مقابل ایسکمی قلبی / آسیب خونرسانی مجدد ..... ۴۷۰
- ۴-۳ نقش ورزش در برابر نارسایی قلب ..... ۴۷۲
- ۴-۴ ورزش از کاردیومیوپاتی دیابتی محافظت می کند ..... ۴۷۳
- ۴-۵ نقش محافظتی ورزش در برابر آترواسکلروز (تصلب شراین) ..... ۴۷۴
- ۶-۴ نقش ورزش در محافظت فشارخون ..... ۴۷۵
- ۴-۷ ورزش از فشارخون ریوی افراد محافظت می کند ..... ۴۷۶
- ۵ miRNAs گردش خون در پاسخ به ورزش ..... ۴۷۶
- ۵-۱ miRNAs گردش خون در ورزش حاد ..... ۴۷۷
- ۵-۲ miRNAs گردش خون در ورزش های مزمن (طولانی مدت) ..... ۴۸۰
- ۶ بحث ..... ۴۸۰
- فصل ۱۶ ..... ۴۹۴
- تمرینات ورزشی و تنظیم اپی ژنتیک: تنظیمات و تغییرات چند سطحی بیان ژن ..... ۴۹۴
- ۱ مقدمه ..... ۴۹۵
- ۲ اپی ژنتیک: تاریخچه و مفاهیم ..... ۴۹۷
- ۳ مکانیسم های اپی ژنتیک ..... ۴۹۸
- ۳-۱ متیلاسیون DNA ..... ۴۹۸
- ۳-۲ تغییرات هیستون ..... ۵۰۴
- ۳-۳ ساختار کروماتین، نوکلئوزوم و هیستون ها ..... ۵۰۵

۵۰۷	..... ۳-۴ استیلاسیون
۵۱۱	..... ۳-۵ سایر تغییرات هیستونی
۵۱۸	..... ۳-۷ تنظیم اپی ژنتیک، ورزش و قلب
۵۲۰	..... ۳-۸ تمرینات هوازی
۵۳۱	..... ۳-۹ تنظیم اپی ژنتیک، ورزش و عضله اسکلتی
۵۴۱	..... ۳-۱۰ عروق خونی، تمرینات ورزشی و اپی ژنتیک
۵۴۶	..... ۴ ملاحظات نهایی
۵۶۹	..... فصل ۱۷
۵۶۹	..... سازگاری های میتوکندریایی ناشی از ورزش در رفع نارسایی قلب
۵۷۰	..... ۱. مقدمه
۵۷۱	..... ۲. سنتز زیستی (بیوژنز) میتوکندری
۵۷۵	..... ۳. بازسازی ساختاری شامل همجوشی (فیوژن) و تقسیم میتوکندریایی است
۵۷۷	..... ۴ اوتوفازی میتوکندری
۵۸۰	..... ۵. بحث
۵۸۶	..... فصل ۱۸
۵۸۶	..... اثرات مفید ورزش به واسطه آگزوزوم ها
۵۸۷	..... ۱ مقدمه
۵۸۷	..... ۲ ورزش
۵۹۰	..... ۳ آگزوزوم
۵۹۰	..... ۳-۱ معرفی آگزوزوم ها
۵۹۱	..... ۳-۲ تولید زیستی آگزوزوم ها
۵۹۵	..... ۳-۳ انتشار آگزوزوم

- ۳-۴ تأثیر استرس روی سنتز و انتشار اگزوزوم ها ..... ۵۹۵
- ۳-۵ جذب اگزوزوم توسط سلول‌های هدف ..... ۵۹۶
- ۳-۶ جداسازی اگزوزوم، تخلیص و شناسایی ..... ۵۹۹
- ۴ اگزوزوم های ناشی از ورزش در بیماری‌های قلبی عروقی ..... ۶۰۰
- ۴-۱ اثر اگزوزوم روی بیماری‌های قلبی عروقی ..... ۶۰۰
- ۴-۲ کارکرد miRNA اگزوزومی ناشی از ورزش در بیماری‌های قلبی عروقی ..... ۶۰۵
- ۴-۳ عملکرد HSP ناشی از ورزش در اگزوزوم در بیماری‌های قلبی عروقی ..... ۶۰۶
- ۵ چشم اندازها و چالش ها ..... ۶۰۸
- فصل ۱۹ ..... ۶۲۲
- دوز و تجویز ورزش - نقش ایمنی آن: خطرات و تجویز ..... ۶۲۲
- ۱ مقدمه ای مختصر درباره اصول تجویز ورزش ..... ۶۲۳
- ۲ ایجاد نسخه ورزشی علمی و اجرای آن ..... ۶۲۸
- ۲-۱ پیش مشارکت ..... ۶۲۹
- ۲-۲ ایجاد نسخه ورزشی ..... ۶۳۴
- ۲-۳ اجرای نسخه ورزشی ..... ۶۳۴
- ۳ نسخه ورزش هوازی (استقامتی قلبی عروقی) و جزئیات برنامه‌های ورزشی ..... ۶۳۶
- ۳-۱ فراوانی ورزش ..... ۶۳۷
- ۳-۲ شدت ورزش ..... ۶۳۸
- ۳-۳ انواع (حالت های) ورزش ..... ۶۳۹
- ۳-۴ زمان ورزش (مدت زمان) ..... ۶۴۲
- ۳-۵ حجم ورزش ..... ۶۴۳
- ۳-۶ پیشرفت ..... ۶۴۴



- ۳-۷ مثال هایی از جزئیات برنامه‌های ورزش هوازی ..... ۶۴۴
- ۴ نسخه ورزش آمادگی عضلانی و جزئیات برنامه‌های ورزشی ..... ۶۴۸
- ۴-۱ فراوانی تمرینات مقاومتی ..... ۶۴۸
- ۴-۲ انواع ورزش مقاومتی ..... ۶۴۹
- ۴-۳ حجم تمرینات مقاومتی (تکرارها و ست ها) ..... ۶۵۰
- ۴-۴ پیشرفت و حفظ ..... ۶۵۱
- ۴-۵ مثال هایی از جزئیات دقیق برنامه‌های ورزش مقاومتی ..... ۶۵۲
۵. ورزش انعطاف‌پذیری (کششی) و جزئیات برنامه‌های ورزشی ..... ۶۵۸
- ۶ ورزش عصبی حرکتی (نوروموتور) ..... ۶۶۲
- ۷ نسخه ورزشی برای بیماری قلب ..... ۶۶۲
- ۷-۱ برنامه ورزشی برای بیماران سرپایی و بیماران بستری شده ..... ۶۶۵
- ۷-۲ نارسایی احتقانی قلب ..... ۶۶۷
- ۷-۳ ملاحظات خاص ..... ۶۶۹

## فصل ۱

مزایای ورزش بر بیماری عروق کرونر قلب  
لی ونگ، دونگامی آی و نینگ ژانگ

## خلاصه

بیماری عروق کرونر قلب (CHD)<sup>۱</sup> یک گروه از بیماری‌هایی شامل: بدون علائم، آنژین (درد قفسه سینه)، انفارکتوس قلب، کاردیومیوپاتی ایسکمی و مرگ ناگهانی قلبی بوده که از عوامل خطر ساز متعددی از قبیل عوامل ثابت و غیر قابل تغییر (نظیر سن، جنسیت و غیره) و عوامل متغیر (به‌عنوان مثال دیس لیپیدمی، فشارخون بالا، دیابت، سیگار کشیدن و غیره) ناشی می‌شود. CHD در عین حال می‌تواند نه تنها در قلب، بلکه همچنین بر عملکرد ریه، عملکرد عضلات اسکلتی بدن، توانایی فعالیت، وضعیت روحی و غیره نیز تأثیر بگذارد. امروزه CHD عامل اصلی مرگ‌ومیر در جهان محسوب می‌شود. با این حال، بسیاری از تحقیقات بالینی نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی نقش مهمی را در توان بخشی قلب ایفا نموده و می‌توانند مزیت‌های زیادی برای بیماران مبتلا به CHD به ارمغان بیاورند.

کلمات کلیدی: بیماری عروق کرونر قلب • ورزش • توان بخشی

### ۱ اثرات جانبی ورزش نکردن

ورزش نکردن حتی در افراد سالم نیز می‌تواند منجر به پیامدهای منفی بسیاری گردد. با آتروفی تارهای عضلانی، کاهش قدرت عضلانی و توده عضلانی، ظرفیت اکسیداسیون عضلات نیز هم‌زمان کاهش می‌یابد. تحقیقات نشان داده است که با افزایش سن به ازای هر سال، مصرف اکسیژن به‌اندازه MET ۰/۱ کاهش می‌یابد که این امر بیانگر این است که با افزایش سن، سطح آمادگی جسمانی فرد کاهش می‌یابد [۱]. مطالعه دیگری نشان داده است که با یک روز استراحت در رختخواب، جذب اکسیژن به میزان MET ۰/۲ کاهش خواهد یافت که نشان می‌دهد استراحت در رختخواب نیز دارای تأثیر منفی بر عملکرد قلبی عروقی هست [۲]؛ بنابراین، در مورد بیماران مبتلا به CHD چگونه؟ عدم فعالیت می‌تواند باعث ایجاد تاکی کاردی، فشارخون ارتواستاتیک و افزایش خطر ابتلا به ترومبوآمبولی گردد. بیماران سالخورده از لحاظ گروه‌های عضلانی و عملکرد جسمانی دچار افت می‌گردند. اگر  $VO_{2max}$  (حداکثر اکسیژن مصرفی) برای کامل کردن فعالیت‌های روزانه (توانایی عبور از خیابان با خیال راحت، بالا رفتن از پله‌ها، بلند شدن از صندلی و یا توالت) پایین باشد کیفیت زندگی افراد سالمند به‌شدت افت پیدا می‌کند.

### ۲ اثرات مفید ورزش بر بیماری عروق کرونر قلب

#### ۲-۱ ورزش هوازی

ورزش هوازی به‌عنوان شناخته‌شده‌ترین و توصیه‌شده‌ترین روش با اثر پاسخ به دوز مفید در پیش‌بینی [۳، ۴، ۵]، شامل حرکات توده عضلانی بزرگ در حالت ریتمیک برای یک دوره مداوم هست. ورزش هوازی شامل فعالیت‌های روزمره به‌عنوان مثال مسافرت‌های فعال (دوچرخه‌سواری و پیاده‌روی)، کارهای سنگین خانگی، باغبانی، فعالیت شغلی، فعالیت‌های اوقات فراغت یا ورزش‌هایی از قبیل پیاده‌روی سریع، پیاده‌روی نوردیک، هاکی، دوی نرم و آهسته یا دویدن، دوچرخه‌سواری، اسکی صحرانوردی، رقص هوازی، اسکیت، قایقرانی یا شنا کردن هست. همانند سایر مداخلات تجویز ورزش را

می‌توان با توجه به تعداد تکرار، مدت‌زمان و شدت آن تنظیم نمود [۶]. با این حال بایستی برای دستیابی به بهترین نتیجه مطلوب، برای بیماران مبتلا به CHD تجویز ورزش به صورت انفرادی و با توجه به وضعیت فرد صورت گیرد؛ بنابراین، ورزش هوازی می‌تواند چه اثرات مفیدی را برای CHD به ارمغان بیاورد؟

### ۱-۲-۱ بهبود عملکرد قلب

تمرینات ورزش هوازی می‌تواند قطر عروق کرونر و انعطاف‌پذیری آن‌ها را افزایش داده، عملکرد اندوتلیوم را بهبود بخشیده تا بتواند ساختار و عملکرد عروق کرونر را بهینه کرده، استقرار گردش خون عروق کرونر را تسهیل کرده، سازگاری بهبودیافته تأمین خون برای شریان‌های کرونر را جبران کرده و باعث ثبات و پایداری لخته‌های خون تشکیل شده در عروق کرونر گردد. علاوه بر این، ورزش هوازی می‌تواند جریان خون را افزایش داده و تغییرات جدید آسیب‌زا را کاهش دهد. یک مطالعه نشان داده است که ورزش هوازی منظم و طولانی‌مدت می‌تواند عملکرد جسمانی را بهبود بخشیده و میزان ضربان قلب،<sup>۱</sup> SBP (فشارخون سیستولیک)،

<sup>۲</sup> RPP (فشارخون حاصل از ضربان قلب)، اکسیژن مصرفی عضله قلب را کاهش داده و در طول ورزش زیر بیشینه میزان آستانه ایسکمی میوکاردی ناشی از ورزش را افزایش دهد [۷]. علاوه بر این، انجام تمرینات ورزش هوازی پس از MI<sup>۳</sup> (انفارکتوس میوکارد) نیز پیشنهاد شده است که می‌تواند عملکرد بطنی را بهبود بخشیده و بازسازی بطنی را کاهش دهد. بیماران دارای MI موج-Q اولیه و کسر خروجی بطن چپ کمتر از ۱۰<sup>۴</sup> ELVD طی یک کارآزمایی (ورزش و اختلال عملکرد بطن چپ) ۶

- 
- 1- systolic blood pressure
  - 2- heart rate-blood pressure product
  - 3- myocardial infarction
  - 4- Exercise and Left Ventricular Dysfunction

ماه تمرین ورزشی انجام دادند. نتایج نشان دادند که تمرینات ورزشی باعث افزایش معنی‌داری در ظرفیت ورزش و نیز میزان کسر خروجی بطن چپ (۳۴-۳۸ درصد) گردید [۸].

### ۲-۱-۲ افزایش ظرفیت ورزشی

ورزش هوازی برای بیماران مبتلا به CHD جهت تقویت تحمل قلبی ریوی به ورزش و بهبود عملکرد قلبی عروقی ضروری هست. تحقیقات نشان داده است که پس از انجام ۶ ماه تمرینات ورزشی میزان  $VO_2$  بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی، افزایش یافته و شرایط بیماری خفیف‌تر شده و بیمار بهبود بیشتری پیدا می‌کند [۹]. با بهبود تحمل به ورزش، کیفیت زندگی فرد نیز توأم با آن بهتر شده، به‌طوری‌که سالمندان قادر به انجام و به اتمام رساندن فعالیت‌های زندگی روزمره خود به‌طور مستقل خواهند بود که این نکته برای بهبود روانی سالمندان و رها شدن خانواده و کل جامعه از فشار ناشی از آن از اهمیت زیادی برخوردار هست [۱۰]. در همین حال، بهبود تحمل ورزش ارتباط تنگاتنگی با پیش‌بینی داشته که مستقل از سایر عوامل خطر قلبی عروقی هست [۱۱]. یک مطالعه نشان داد که میزان بقاء بیماران دارای تحمل ورزش کمتر از ۱۰ MET به‌طور واضح کمتر از افرادی هست که تحمل ورزش بیش از ۱۸ MET دارند. مطالعه دیگری نتیجه مشابهی را نشان داد مبنی بر اینکه میزان بقاء بیماران قلبی عروقی دارای تحمل ورزش کمتر از ۵ MET به‌طور معنی‌داری کمتر از افرادی هست که تحمل ورزش بیش از ۸ MET دارند [۱۲].

### ۲-۱-۳ کاهش عوامل خطر CHD

رایج‌ترین عوامل خطر CHD عبارت‌اند از: سیگار کشیدن، فشارخون بالا، میزان چربی غیرطبیعی، چاقی و دیابت [۱۳]. بسیاری از تحقیقات نشان داده است که ورزش هوازی و فعالیت بدنی منظم می‌تواند به‌طور متوسط وزن بدن و چربی بدن [۱۴، ۱۵]، فشارخون بالا [۱۶]، تری‌گلیسیرید خون را

کاهش،<sup>۱</sup> HDL (لیپوپروتئین با چگالی بالا یعنی کلسترول) را افزایش [۷، ۱۷]، حساسیت به انسولین و متابولیسم گلوکز را بهینه نموده [۱۸] و باعث کاهش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در بیماران دارای تحمل غیرطبیعی گلوکز گردد [۱۹].

۴-۱-۲ کاهش میزان بروز، عوارض، میزان عود کردن و مرگ‌ومیر ناشی از CHD عدم توجه کافی به توان‌بخشی قلب پس از CHD موجب می‌شود که بیماران نتوانند به‌موقع به توصیه‌های مناسب پزشکی عمل کنند که این نیز منجر به عود بیماری و بستری شدن فرد می‌گردد. این امر می‌تواند هزینه‌های هنگفت مراقبت‌های بهداشتی را برای افراد و برای کل جامعه به همراه داشته باشد. خوشبختانه، شواهد محکمی مبنی بر مزایای تمرینات ورزشی در CHD موجود هست. بسیاری از تحقیقات بالینی نشان داده‌اند که توان‌بخشی مناسب قلب با انجام تمرینات ورزشی می‌تواند به‌طور مؤثر و کارآمدی به‌اندازه ۸ تا ۳۷ درصد باعث کاهش مرگ‌ومیر ناشی از تمامی موارد و کاهش مرگ‌ومیر ناشی از قلب و عروق در بیماران پس از MI گردد [۲۰، ۲۱]. علاوه بر این، تحقیقات متعدد نشان داده است که برنامه توان‌بخشی قلب از طریق انجام تمرینات ورزشی می‌تواند تمام پیشرویی‌های آترواسکلروز را به تأخیر انداخته و در نتیجه میزان مرگ‌ومیر و میزان بستری شدن در وقایع ایسکمیک حاد شریان کرونر و خطر مرگ ناگهانی بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد (AMI)<sup>۲</sup> را کاهش دهد (خطر مرگ ناگهانی بیمارانی که توان‌بخشی قلبی را پذیرفته بودند، به‌اندازه ۴۵ درصد کاهش یافت) [۲۲، ۲۳]. همچنین ورزش برای بیماران دارای CHD پایدار نیز مفید هست. تعداد کمی از مردان دارای آنژین و شواهد آنژیوگرافی CHD با انجام تمرینات ورزشی به‌طور قابل‌توجهی نسبت به

---

1- high density lipoprotein cholesterol  
2- acute myocardial infarction

افرادی که PCI<sup>۱</sup> (مداخله کرونری از طریق زیرپوستی) داشتند بیش از یک سال زندگی بدون وقایع قلبی را داشتند: ۸۸ درصد در مقابل ۷۰ درصد.

## ۲-۲ ورزش مقاومتی

ورزش مقاومتی گروه‌های اصلی عضله را مورد هدف قرار داده و شامل حرکات چند مفصلی یا ترکیبی از دامنه حرکتی کامل مفاصل از قبیل راه رفتن با کشش‌های مقاومت، ورزش‌های سبک با استفاده از وزن بدن برای مقاومت، حمل بارهای سنگین و باغبانی سنگین هست. تمرینات مقاومتی که برای CHD استفاده می‌شود به صورت چرخه‌ای بوده و شامل: مجموعه‌ای از بار متوسط، مداوم، آهسته، گروه عضلانی بزرگ و تکرار هست. روش‌های معمول برای تمرینات مقاومتی، شامل استفاده از وزن خود بدن (نظیر شنا سوئدی)، دمبل یا میله وزنه‌برداری، تجهیزات ورزشی و ورزش با ترا باند هست.

ورزش مقاومتی در مقایسه با ورزش هوازی می‌تواند واکنش ضربان قلب را پایین‌تر آورده و عمدتاً فشار بار قلب را افزایش داده تا از این طریق بتواند پرفیوژن خون را افزایش داده و به یک تأمین بهتر اکسیژن و تعادل تقاضای بیشتر میوکارد دست یابد. سایر مزایای ورزش مقاومتی عبارت‌اند از: افزایش توده عضله اسکلتی، افزایش میزان متابولیسم پایه؛ حفظ و افزایش توده عضلانی، قدرت، توان، استقامت جهت بهبود تحمل ورزش و توانایی عملکردی فرد برای کمک به بیماران جهت برگشتن به زندگی عادی و کار اجتماعی هست. تحقیقات نشان داده‌اند که تمرینات ایزوتونیک ورزشی به‌ویژه در ترکیب با ورزش هوازی که اهمیت زیادی برای کاهش خطرات CHD دارد، باعث کنترل چربی و BP (فشارخون) و حساسیت به انسولین می‌گردند [۲۴].

---

1- percutaneous coronary intervention

### ۲-۳ ورزش انعطاف‌پذیری

برای درک بهتر مزایای تمرینات ورزشی، بیماران بایستی وضعیت عملکرد عضلات اسکلتی خوبی داشته باشند که برای دامنه حرکات (ROM)<sup>۱</sup> بیمار و داشتن محدوده مطلوب حرکتی ضروری هست. لازم است که کشش و انعطاف‌پذیری قسمت فوقانی و تحتانی تنه، ناحیه گردنی و باسن حفظ گردد. همچنین، اگر این بخش‌های بدن انعطاف‌پذیری نداشته باشند، خطر ابتلا به درد مزمن گردنی، شانه، پشت و کمر افزایش می‌یابد. افراد سالمند معمولاً انعطاف‌پذیری ضعیفی داشته که این می‌تواند توانایی آن‌ها را برای انجام فعالیت‌های روزمره زندگی و تمرینات ورزشی کاهش دهد.

---

1- range of motion



## References

1. Tanaka H, Desouza CA, Jones PP et al (1997) Greater rate of decline in maximal aerobic capacity with age in physically active vs. sedentary healthy women. *J Appl Physiol* 83(6):1947–1953
2. Fleg JL, Lakatta EG (1988) Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO<sub>2</sub> max. *J Appl Physiol* 65(3):1147–1151
3. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ et al (2014) Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 64(5):472–481
4. Moore SC, Patel AV, Matthews CE et al (2012) Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 9(11):e1001335
5. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL et al (2011) Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 124(7):789–795
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 69(10):939
7. Leon AS (2000) Exercise following myocardial infarction (2000) current recommendations. *Sports Med* 29(5):301–311
8. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U et al (1997) Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation* 96(6):1790–1797
9. Ades PA (2001) Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 345(12):892–902
10. Stewart KJ, Turner KL, Bacher AC et al (2003) Are fitness, activity, and fatness associated with health-related quality of life and mood in older persons? *J Cardpulm Rehabil* 23(2):115–121

11. Mark DB, Lauer MS (2003) Exercise capacity: the prognostic variable that doesn't get enough respect. *Circulation* 108(13):1534–1536
12. Myers J, Prakash M, Froelicher V et al (2002) Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346(11):793–801
13. Williams MA, Fleg JL, Ades PA et al (2002) Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or =75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 105(14):1735–1743
14. Jakicic JM, Clark K, Coleman E et al (2001) American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 33(12):2145–2156
15. Ross R, Janssen I (2001) Physical activity, total and regional obesity: dose response considerations. *Med Sci Sports Exerc* 33(6 Suppl):S521–S527
16. Fagard RH (2001) Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 33(6 Suppl):S484–S492
17. Leon AS, Rice T, Mandel S et al (2000) Blood lipid response to 20 weeks of supervised exercise in a large biracial population: the HERITAGE Family Study. *Metabolism* 49(4):513–520
18. Kelley DE, Goodpaster BH (2001) Effects of exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 33(6 Suppl):S495–S501
19. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344(18):1343–1350
20. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S et al (1989) An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 80(2):234–244

21. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME et al (1988) Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 260(7):945–950
22. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM et al (1994) Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 89(3):975–990
23. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH et al (1998) Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 280(23):2001–2007
24. Schwingshackl L, Missbach B, Dias S et al (2014) Impact of different training modalities on glycaemic control and blood lipids in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 57(9):1789–1797

## فصل ۲

اثرات مفید ورزش بر سندرم حاد کرونری: شواهد بالینی  
ژویوان لیو، هوانیو گو، کیانگ دای، هونگباو وانگ، جیانهاو یائو و لی ژو

## خلاصه

سندرم حاد کرونری (ACS)<sup>۱</sup> از طریق بیماری شدید، مرگومیر بالا، بستری شدن طولانی مدت در بیمارستان و مراجعات مکرر به پزشک مشخص شده است. این بیماری جدی ترین بیماری مربوط به عروق کرونر در جهان هست. تعداد زیادی از شواهد بالینی نشان می دهد که ورزش با کاهش خطر بیماری قلبی عروقی همراه است. علاوه بر این، انواع مختلفی از تمرینات ورزشی به عنوان بخش اصلی و مرکزی بیشتر برنامه های توان بخشی قلب / کاهش خطر را به خود اختصاص داده اند. با این حال، اثرات دقیق تمرینات ورزشی در ACS هنوز مشخص نبوده و هنوز شواهدی وجود دارد که نشان می دهد رژیم ورزشی ممکن است برای ACS ایمن باشد. این فصل خلاصه ای از پاتوفیزیولوژی ACS و ارتباط بین ورزش و سیستم قلبی عروقی را ارائه می دهد. علاوه بر این، این فصل بحث جدیدی را در مورد اکتشافات مرتبط با ورزش و نقش آن در مدیریت ACS در مطالعات بالینی نیز ارائه می نماید.

کلمات کلیدی: سندرم حاد کرونری • ورزش • بیماری قلبی عروقی • شواهد بالینی

## ۱ مقدمه

بیماری عروق کرونری اولین علت مرگومیر در جهان هست [۱]. بیماری عروق کرونر عامل عمده مرگومیر قلبی بوده که حدود ۷ میلیون نفر از مرگومیر ناشی از آن را تشکیل می‌دهد [۲]. در میان انواع بیماری‌های عروق کرونر، سندرم حاد کرونری (ACS) یکی از جدی‌ترین موارد هست. هر ساله در آمریکا، حدود ۶۳۵,۰۰۰ بیمار جدید به‌عنوان ACS تشخیص داده می‌شوند [۳ - ۸]. این بیماری همچنین با بستری شدن‌های طولانی‌مدت و مراجعات مکرر به پزشک همراه هست [۹,۱۰].

اگرچه مرگومیر ناشی از ACS به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته است [۱۱] ولی وضعیت در رابطه با این بیماری همچنان بحرانی هست. برآورد شده است که ۴۰ درصد بیمارانی که یک اتفاق کرونری را تجربه می‌کنند در آن‌ها خطر ابتلا به سرطان در عرض ۵ سال افزایش می‌یابد، اما احتمال این خطر ابتلا به سرطان در افرادی که یک اتفاق عود این بیماری را تجربه می‌کنند می‌تواند ۵ تا ۶ برابر بیشتر باشد [۱۲-۱۴]. بار اقتصادی ناشی از ACS نیز بسیار زیاد هست. برآورد شده است که هزینه یک بیمار در یک سال از ۲۲۵۲۸ دلار تا ۳۲۳۴۵ دلار هست. اکثریت هزینه‌ها به دلیل بستری شدن هست [۱۵, ۱۶]. با توجه به اثرات نامطلوب این بیماری بر پیامدهای اقتصادی بهداشت و سلامت، لازم است که مدیریت مبتنی بر شواهد در رابطه با این بیماران صورت بگیرد.

ACS به اختلال عملکرد عضله قلبی برمی‌گردد که به دلیل کاهش جریان خون در شریان‌های کرونر رخ می‌دهد [۱۷]. ACS معمولاً به ۳ دسته تقسیم می‌شود: انفارکتوس میوکارد همراه با صعود قطعه ST (STEMI<sup>۱</sup>، ۳۰ درصد)، انفارکتوس میوکارد بدون صعود قطعه ST (NSTEMI/۲۵)<sup>۲</sup> یا آنزین ناپایدار (۳۸ درصد) [۱۸]. رفاه جسمانی ممکن است پیامدهای مرتبط با قلب را بهبود بخشد

- 
- 1- ST elevation myocardial infarction
  - 2- non ST elevation myocardial infarction

[۱۹]. در اوایل دهه ۱۹۵۰ تنها روش درمان استاندارد انفارکتوس میوکارد (MI) چندین هفته بستری شدن در بیمارستان و پس از آن محدود کردن فعالیت بدنی برای ماه‌ها بود [۲۰]. به‌منظور برگرداندن ضعف جسمانی ایجاد شده توسط این محدودیت فعالیت جسمانی، برنامه‌های توان‌بخشی قلبی مبتنی بر ورزش توسعه‌یافته است [۲۱]. تمرینات ورزشی جزء اصلی برنامه‌های توان‌بخشی قلب / کاهش خطر را تشکیل می‌دهند. این برنامه‌های توان‌بخشی مبتنی بر ورزش خطر بیماری عروق کرونر (CAD)، پیشروی CAD و ایسکمی قلبی ناشی از ورزش را کاهش داده [۲۶، ۲۷]، از طرفی ظرفیت ورزشی فرد را افزایش می‌دهد [۲۸].

برای توان‌بخشی قلبی، انواع مختلف ورزش و با پروتکل‌های مختلف بکار برده می‌شود [۲۹، ۳۰]. باوجود این هنوز در رابطه با رژیم ورزشی مناسب برای ACS شواهد کافی در دست نیست [۳۱]؛ بنابراین، برای تأیید این موضوع بایستی توجه بیشتری شود.

در این فصل، ما یک بررسی مختصر از پاتوفیزیولوژی سندرم حاد کرونری و ارتباط بین ورزش و سیستم قلبی عروقی ارائه خواهیم داد. همچنین یک بحث جدید در مورد اکتشافات مرتبط با ورزش و نقش آن در مدیریت ACS در مطالعات بالینی ارائه خواهد شد.

## ۲ پاتوفیزیولوژی سندرم حاد کرونری

بیماری عروق کرونر با تشکیل پلاک آترواسکلروتیک به دنبال یک فرایند طولانی‌مدت و پیچیده تشخیص داده می‌شود [۳۲]. زمانی که پلاکت پایدار باقی می‌مانند اکثر بیماران بدون علائم می‌باشند. هنگامی که پلاکت پاره می‌شود، می‌تواند باعث انسداد جزئی یا کامل یک شریان کرونری گردد. پاره شدن پلاک باعث می‌شود که کلاژن زیر اندوتلیال در معرض قرار گرفته که این نیز ممکن است منجر

به فعال شدن آبشار پلاکت‌ها شده و درنهایت باعث تشکیل ترومبوز گردد. کاهش جریان خون منجر به علائم عادی آنژین می‌گردد [۳۴، ۳۵].

بیماران دارای انسداد کامل عموماً STEMI را نشان می‌دهند [۳۶]. اگر انسداد به‌موقع برطرف نگردد، ممکن است منجر به انفارکتوس ترانس مورال گردد [۳۷]. این امر نشان می‌دهد که بایستی در این حالت به دنبال یک روش مبتنی بر دارودرمانی یا کاتتر برای رپرفیوژن زودرس بود. بیماران دارای انسداد جزئی شریان‌های عروق کرونری معمولاً دارای تغییرات ST-T دیگری در EKG می‌باشند. این‌ها بسته به اینکه آیا تروپونین بالا باشد یا خیر به‌صورت UA یا NSTEMI گروه‌بندی می‌شوند. ویژگی‌های خاص آناتومیکی پلاک آترواسکلروز به‌احتمال زیاد بیشتر باعث پاره شدن آن نسبت به سایر پلاک‌ها می‌گردد. این ویژگی‌های آناتومیکی عبارت‌اند از: داشتن کلاهدک فیبری نازک، هسته چربی بزرگ انباشته‌شده توسط سلول‌های التهابی متعدد، تولید میزان زیادی از متالوپروتئیناز ماتریکس و کوتاه شدن سلول‌های عضله صاف [۳۳-۳۷]. پلاک‌هایی با این ویژگی‌ها به‌عنوان پلاک آسیب‌زا شناخته می‌شود. چنین پلاک‌هایی می‌توانند مانع تشخیص آنژیوگرافی شده و ممکن است تا زمانی که باعث تحریک ترومبوز می‌شوند به حالت مخفی و ساکت باقی بمانند [۳۸، ۳۹]. چندین عامل ممکن است باعث ایجاد پلاک‌های سست و حساس به پاره شدن گردند که ازجمله این عوامل می‌توان به واکنش‌های التهابی سیستمیک، استرس برشی موضعی، فعالیت بیش‌ازحد پلاکتی، وضعیت پروترومبوتیک ناشی از سیگار کشیدن، کم‌آبی بدن، عفونت، کوکائین، بدخیمی و غیره اشاره نمود [۳۷، ۴۰]. صرف‌نظر از پارگی پلاک، وازواسپاسم، تجزیه یا آمبولی نیز می‌تواند حتی در غیاب پلاک خطرناک باشد [۳۲]. علاوه بر این، بررسی تهاجمی بودن نظیر عروق کرونر در هنگام مداخله از طریق

زیرپوستی عروق کرونری (PCI)<sup>۱</sup> و یا درمان‌هایی مانند جراحی بای پس یا بازپیوند عروق کرونر (CABG)<sup>۲</sup> ممکن است منجر به نکرور قلب گردد.

### ۳ ورزش و سیستم قلبی عروقی

#### ۳-۱ تأثیر بیماری قلبی بر کارایی ورزشی

کارایی ورزشی ممکن است برای سن و جنس در افرادی که حتی دارای بیماری قلبی نیز می‌باشند یک فعالیت عادی و طبیعی باشد [۴۱]. باین‌حال، بیماری که عملکرد قلبی را محدود می‌کند ممکن است باعث کاهش فعالیت ورزشی گردد. داروهایی که پاسخ ضربان قلب را به ورزش محدود می‌کنند (نظیر عوامل مسدودکننده بتا آدرنرژیک) یا محدودیت‌های فعالیت بدنی نیز ممکن است در کاهش تحمل ورزش در بیماران قلبی سهیم باشند.

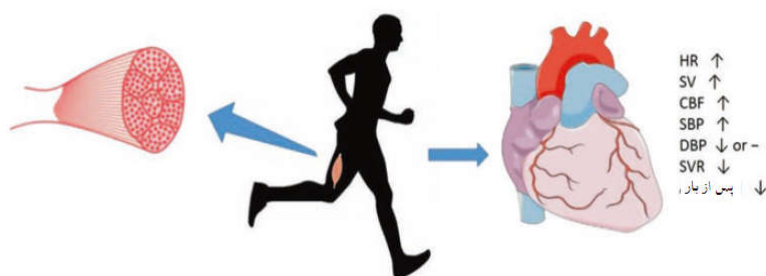
#### ۳-۲ تأثیر ورزش بر سیستم قلبی عروقی

امروزه دو نوع ورزش مورد استفاده قرار می‌گیرد که عبارت‌اند از: ورزش پویا و ورزش ایزومتریک. ورزش پویا به معنای انقباض عضلات با حرکت در مفصل هست [۴۲]. در این ورزش جریان خون به سمت عضله اسکلتی هدایت شده تا بتواند نیاز متابولیسمی را تأمین نماید. در نتیجه، جریان خون در قسمت‌های احشایی کاهش می‌یابد (شکل ۲،۱). ورزش ایزومتریک اشاره به انقباض پایدار عضلانی بدون تغییر در طول گروه عضلانی درگیر و یا حرکت مفاصل دارد. ورزش ایزومتریک برخلاف ورزش پویا باعث ایجاد یک فشار بار در قلب می‌گردد [۴۳] (شکل ۲،۲).

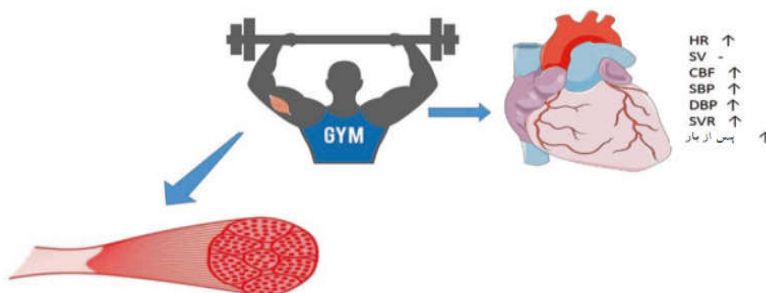
---

1- percutaneous coronary intervention  
2- coronary artery bypass surgery





شکل ۲،۱ پاسخ سیستم قلبی عروقی به ورزش پویا. ورزش پویا از طریق فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک و صرف نظر کردن از سیستم عصبی پاراسمپاتیک باعث ایجاد طیفی از پاسخ‌های قلبی و عروقی می‌گردد. <sup>۱</sup> CBF جریان خون کرونری، DBP فشارخون دیاستولیک، HR ضربان قلب، SBP فشارخون سیستولیک، SV حجم ضربات، SVR<sup>۲</sup> مقاومت عروق سیستمیک



شکل ۲،۲ پاسخ سیستم قلبی عروقی به ورزش ایزومتریک. برخلاف ورزش پویا، ورزش ایزومتریک هیچ تغییری در SV و SVR ایجاد نکرده و افزایش خروجی قلب عمدتاً به دلیل افزایش HR هست. جریان خون کرونری، DBP فشارخون دیاستولیک، HR ضربان قلب، SBP فشارخون سیستولیک، SV حجم ضربات، SVR<sup>۲</sup> مقاومت عروق سیستمیک

- 
- 1- coronary blood flow
  - 2- systemic vascular resistance

## ۱-۲-۳ اثرات بیولوژیکی ورزش در افراد سالم

## اثرات بیولوژیکی ورزش پویا

ورزش پویا قادر است اعصاب سمپاتیک را فعال کرده و اعصاب پاراسمپاتیک را مهار نماید. این امر ناشی از اثر افزایش ضربان قلب (HR)، فشارخون سیستولیک (SBP)، انقباض، خروجی قلب (CO)<sup>۱</sup> و حجم ضربات (SV) هست [۴۴، ۴۵]. در میان این تغییرات، افزایش حجم ضربات و خروجی قلب، جزء تغییرات ثانویه هست. حجم ضربات دارای همبستگی مثبتی با افزایش انقباض قلب [۴۶]، بازگشت وریدی [۴۷] و کاهش در پس بار [۴۸] هست. با این عوامل، فشارخون سیستولیک در طول تمرینات پویا افزایش می‌یابد [۴۹]. باین‌حال، این ورزش هیچ تأثیری بر فشارخون دیاستولیک ندارد [۴۴].

## اثرات بیولوژیکی ورزش ایزومتریک

پاسخ سیستم قلبی عروقی به ورزش پویا و ایزومتریک متفاوت هست. ورزش پویا سبب تجمع عملکردی خون در عضلات ورزش کننده می‌گردد [۵۰]. این اتساع موضعی قطر عروق در ورزش ایزومتریک به علت فشرده‌سازی مکانیکی پایدار و مداوم این عروق توسط انقباض عضله محدودشده است [۵۱]. در تمرینات ایزومتریک هر دو فشارخون سیستولیک و دیاستولیک افزایش می‌یابد به طوری که بتواند پرفیوژن عضله منقبض شده را حفظ نماید [۵۰، ۵۲]. جالب‌توجه است که پاسخ سیستم عصبی خودکار به ورزش ایزومتریک دوطرفه بوده که از یک طرف با سرکوب اعصاب پاراسمپاتیک و از طرف دیگر با فعال کردن عصب سمپاتیک همراه هست [۵۳]. فعال‌سازی اعصاب خودکار باعث افزایش فشارخون سیستولیک، خروجی قلب، ضربان قلب و فشارخون دیاستولیک می‌گردد. افزایش فشارخون سیستولیک بیشتر ناشی از افزایش خروجی قلبی هست [۵۴-۵۷]. مقاومت عروق سیستمیک بدون تغییر باقی‌مانده [۵۸] یا افزایش می‌یابد [۵۹]. حجم انتهای دیاستولیک

---

1- cardiac output

تغییرنیافته و حجم ضربه‌ای نیز ثابت یا کاهش می‌یابد [۶۰]؛ بنابراین، افزایش خروجی قلب عمدتاً به دلیل افزایش ضربان قلب خواهد بود [۶۱]. از آنجایی که در ورزش ایزومتریک فشار پایان دیاستولیک بطن چپ تغییرنیافته و خروجی قلب افزایش می‌یابد لذا پیشنهاد شده است که ورزش ایزومتریک قادر به پیشگیری از انقباض قلب میوکارد بدون پیروی از مکانیسم فرانک-استارلینگ هست [۵۶].

## ۲-۲-۳ اثرات بیولوژیکی ورزش در بیماری عروق کرونری

### اثرات بیولوژیکی ورزش پویا

همان‌طور که قبلاً نیز گفته شد، ورزش پویا ضربان قلب و فشارخون سیستولیک را بدون تأثیر بر فشارخون دیاستولیک افزایش می‌دهد [۶۲، ۶۳]. در طول انجام ورزش پویا، انقباض عروق کرونر که با کاهش مقاومت عروق کرونر (CVR) تشخیص داده می‌شود، برای حفظ سرعت جریان خون کرونر (CBF) ضروری هست [۶۴]. مشاهده شده است که CBF در افراد مبتلابه بیماری عروق کرونر افزایش می‌یابد [۶۵]، اما نه به اندازه افراد سالم [۴۶]. در بیماران مبتلابه CAD، ظرفیت پایین‌تر وازودیلاتور باقیمانده بیانگر ذخایر پایین‌تر سازگاری متابولیکی آنها هست [۶۶]. علائم آنژین در طول ورزش به وجود می‌آیند که دلیل این هست که CBF میزان تقاضا را برآورده نمی‌کند [۴۶، ۶۷]. مکانیسم مربوط به آن می‌تواند (۱) اختلال عملکردی اندوتلیوم باشد که قادر به تولید فاکتورهای مشتق شده از اندوتلیوم برای ایجاد اتساع کافی کرونر نیست [۶۸]؛ (۲) کاهش در فشار دیستال پرفیوژن در برابر استنوز (باریکی و تنگی یک مجرا یا کانال) قابل توجه عروق کرونر باشد [۶۶].

### اثرات بیولوژیکی ورزش ایزومتریک

در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر، ضربان قلب، فشار متوسط شریانی (MAP)<sup>۱</sup> و خروجی قلب همانند افراد سالم افزایش می‌یابد. با این حال، با عدم تغییر مقاومت عروقی به‌طور سیستمیک، بیمار دارای CAD بار حجمی را کمتر از بار فشار تحمل می‌کند [۶۱]. در نتیجه، این افراد در طول ورزش ایزومتریک در معرض خطر ابتلا به حوادث ایسکمیک بیشتری نسبت به ورزش پویا می‌باشند. CBF در بیماران CAD با انجام تمرینات ایزومتریک افزایش می‌یابد [۶۹، ۷۰] اما میزان افزایش آن در مقایسه با افراد سالم کمتر هست [۷۰]. در واقع، مقاومت عروقی کرونر در افراد سالم کاهش می‌یابد، اما در بیماران CAD به علت کاهش قطر عروق کرونر افزایش می‌یابد [۷۱].

### ۳-۲-۳ اثرات بیولوژیکی تمرینات ورزشی

#### اثرات بیولوژیکی ورزش پویا

ورزش منظم، مرگومیر ناشی از تمامی موارد، به‌ویژه بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش می‌دهد [۲۲]. تمرینات ورزشی پویا سازگاری قلب به ورزش را بهبود می‌بخشد. تمرینات ورزشی پویا می‌توانند حداکثر خروجی قلب و مصرف اکسیژن کل بدن را افزایش دهند [۴۶]. همچنین تمرینات ورزشی می‌توانند فعالیت عصب پاراسمپاتیک پایه را و کاتکول آمین پایین تر گردش خون را افزایش دهد [۷۲]. لذا مقاومت شریانی سیستمیک نیز تحت تأثیر سیستم عصبی پاراسمپاتیک کاهش می‌یابد که به معنی کاهش مصرف اکسیژن قلبی برای هر رقابت ورزشی هست. در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر این ممکن است به معنی دستیابی به سطح بالاتری از ورزش قبل از رسیدن به آستانه ایسکمیک خود باشد [۷۳]. از سوی دیگر، ضربان پایین تر قلب باعث کاهش مدت‌زمان سیستولیک نسبت به طول یک چرخه عادی قلب می‌گردد. این به علت کاهش فشردگی سیستولیک عروق کرونر داخلی و بنابراین کاهش امپدانس خالص به جریان خون کرونری هست [۴۶]. تمرینات ورزشی از طریق یکسری از

---

1- mean arterial pressure

سازوکارهای ساختاری و عملکردی در گردش خون قلب موجب افزایش جریان خون کرونر به همان میزان فعالیت میوکارد در افراد سالم می‌شود. [۷۴] به‌ویژه به نظر می‌رسد که ورزش دارای اثرات مفید و مثبتی بر عملکرد اندوتلیال شریانی از جمله تضعیف کاهش قطر عروق ناشی از استیل کولین، افزایش تولید اکسید نیتریک و افزایش حساسیت محیط ریز عروق به کاهش قطر به‌واسطه آدنوزین هست [۷۵]. علاوه بر این، درحالی‌که تمرینات ورزشی در افراد مبتلابه CAD، باعث افزایش رشد توأم عروق می‌گردد ولی چنین پدیده‌ای در افراد سالم مشاهده نمی‌شود [۴۶].

#### اثرات بیولوژیکی تمرینات ایزومتریک

تمرینات ایزومتریک بار حجمی را افزایش نداده و سازگاری‌های قلب و عروق در این افراد نسبت به افرادی که ورزش پویا را انجام می‌دهند متفاوت هست [۴۳]. همچنین تمرینات ایزومتریک تأثیر کمی در بهبود ظرفیت هوازی یا بازده قلب و عروق، داشته [۷۶] و هیچ تغییر قابل‌ملاحظه‌ای در حجم ضربات و خروجی قلب ندارند [۷۷، ۷۸]. با این حال، ورزش ایزومتریک فشارخون پایدار را کاهش می‌دهد. اگرچه مکانیسم این عمل هنوز نامشخص هست [۷۹]. فرض بر این است که سیستم عصبی سمپاتیک، مقاومت سیستمیک عروق و استرس اکسیداتیو در این امر دخیل باشند [۸۰].

#### ۴ ورزش و سندرم حاد کرونری

##### ۴-۱ مفهوم کلی

مشخص کردن تفاوت فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی بسیار مهم و ضروری هست. فعالیت جسمانی و تمرینات ورزشی مفاهیم و حرکات بدن متفاوتی دارند. علاوه بر این، این ابزارها در زمینه‌های مختلف، بسته به هدف انتخاب‌شده توسط گروه مراقبت‌های بهداشتی (به‌عنوان مثال مربی جسمانی، فیزیوتراپیست، پرستار، پزشک) مورداستفاده قرار می‌گیرند. کالج آمریکایی پزشکی ورزشی (ACSM)<sup>۱</sup>

فعالیت بدنی را به‌عنوان هر حرکت بدن در پاسخ به انقباض داوطلبانه عضله تعریف می‌کند که باعث افزایش هزینه انرژی می‌گردد [۸۱]؛ بنابراین، لازم است که بدانیم که چشمک زدن یا تکان خوردن فعالیت بدنی محسوب نمی‌شود، حتی اگر آن‌ها نوعی حرکت بدن باشند. پیاده‌روی در پارک یا صحبت کردن با یک دوست به‌عنوان فعالیت بدنی در نظر گرفته می‌شود زیرا در این مواقع انقباض عضلات پا به‌صورت اختیاری و داوطلبانه صورت گرفته و هزینه انرژی به‌طور معنی‌داری نسبت به سطح پایه افزایش می‌یابد. درحالی‌که تمرینات ورزشی به معنای حرکت بدن به‌صورت برنامه‌ریزی‌شده و ساختاریافته باهدف بهبود یک یا چند ظرفیت جسمانی هست. تمرینات ورزشی دارای طرح‌های مختلفی بوده و می‌توانند بسته به رویکرد به‌عنوان ورزش هوازی و قدرتی / مقاومتی، ورزش شنا، یوگا و غیره، معرفی شوند.

انجمن قلب آمریکا (AHA)<sup>۱</sup> فعالیت بدنی را به‌عنوان یک ابزار درمانی مهم توصیف می‌کند. فعالیت جسمانی می‌تواند برای درمان انواع بیماری‌ها از قبیل فشارخون بالا، دیابت نوع II، چاقی مورد استفاده قرار گیرد. عدم فعالیت جسمانی به‌شدت با عوامل خطر، بیماری و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های عروق کرونر مرتبط هست [۸۲]. علاوه بر این، AHA افراد بیمار را به‌شدت به تغییر سبک زندگی و وارد کردن فعالیت جسمانی در آن تشویق می‌کند تا از این طریق بتوانند خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری را کاهش دهند [۸۲]. به‌طور کلی توصیه بر این است که افراد بزرگسال برای جلوگیری از بیماری عروق کرونر در هفته حداقل ۱۵۰ دقیقه فعالیت بدنی با شدت متوسط یا ۷۵ دقیقه فعالیت بدنی با شدت بالا داشته باشند [۸۲، ۸۳].

در اغلب موارد تمرینات ورزشی در توان‌بخشی قلب و برای پیشگیری ثانویه مورد استفاده قرار می‌گیرند. میزان اثربخشی تمرینات ورزش به عوامل زیادی از جمله حجم، شدت، زمان استقامت، تفاوت‌های

فردی و غیره بستگی دارد و کنترل تمامی این عوامل در مطالعات مشاهده‌ای دشوار هست. به همین دلیل، هنوز اطلاعات اپیدمیولوژیکی کمی در این زمینه موجود هست. با این حال، اثرات تمرینات ورزشی بر فاکتورهای خطر بیماری عروق کرونر به‌طور گسترده‌ای در کارآزمایی‌های بالینی، مطالعات تجربی و مطالعات مشاهده‌ای (به‌عنوان مثال، مقطعی) روشن و به اثبات رسیده است. مطالعات نشان داده است که تمرینات ورزشی باعث بهبود تحمل ورزش، کیفیت زندگی، ظرفیت‌های عملکردی و فعالیت‌های جسمانی مرتبط با شغل و همچنین کاهش عوامل خطر قلبی عروقی و مرگ‌ومیر قلبی می‌گردند [۸۴]. در حال حاضر توافق بر این است که تمرینات ورزشی بایستی یک جزئی از برنامه‌های توان‌بخشی بیماران قلبی را تشکیل دهد.

#### ۲-۴ تأثیر ورزش در آنژین سینه (پکتوریس)

درمان اصلی آنژین پکتوریس استفاده از دارو، آنژیوپلاستی عروق کرونر داخل وریدی (PCI) یا پیوند عروق کرونر قلب (CABG) هست. به‌غیراز برخی استثناها، بسیاری از شواهد نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی باعث افزایش تحمل در بیماران مبتلا به آنژین پکتوریس می‌گردند [۸۵]. تمرینات ورزشی علائم آنژین را حداقل از طریق دو مکانیسم از بین می‌برند. اول اینکه تمرینات ورزشی  $VO_{2max}$  را افزایش داده و در نتیجه باعث کاهش ضربان قلب و فشارخون سیستولیک در پاسخ به ورزش پایین‌تر از حداکثر می‌گردند. دوم اینکه، تمرینات ورزشی باعث بهبود عملکرد اندوتلیال می‌گردند [۸۶].

عملکرد طبیعی سیستم اندوتلیال برای جبران جریان خون در پاسخ به استرس بسیار مهم و ضروری هست. در طی ورزش، عروق کرونر طبیعی می‌توانند انسداد یابند، درحالی‌که شریان‌های آترواسکلروتیک کرونری اغلب به علت اختلال عملکرد اندوتلیال در انجام این کار ناکام می‌مانند [۸۶].

فعالیت جسمانی همبستگی منفی با شدت بیماری دارد. طی یک مطالعه‌ای در مجموع ۲۱۷۲ بیمار مبتلا به ACS مورد بررسی قرار گرفتند (۱۶۴۹ مرد و ۵۲۳ زن). در میان آن‌ها، ۷۶۴ بیمار (۳۵ درصد)

به‌عنوان آنژین پکتوریس ناپایدار تشخیص داده شدند. این مطالعه نشان داد که فعالیت بدنی با کاهش مرگ‌ومیر بیماران بستری‌شده در بیمارستان همراه هست. به نظر می‌رسد که داشتن یک سبک زندگی فعال ممکن است باعث محافظت فرد در اولین ماه پس از حملات قلبی، از لحاظ مرگ‌ومیر و بستری مجدد ناشی از عود کردن بیماری گردد. همچنین این مطالعه نشان داد که به‌جای میزان CK-MB، تروپونین I با وضعیت فعالیت بدنی همبستگی بسیار بالایی داشت [۸۷، ۸۸].

مطالعات دیگر نشان داد که پس از تمرینات ورزشی فعالیت اندوتلیال بازبینی‌شده و در واقع بهبود می‌یابد [۲۱، ۸۹، ۹۰]. قبلاً، تمرینات ورزشی در بیماران مبتلابه آنژین که اعمال مداخلات کرونری روی آن‌ها ممکن نبود معمولاً استفاده می‌شد. نتایج یک کارآزمایی بالینی با این امر مخالف هست. در این کارآزمایی در مجموع ۱۰۱ مرد ۷۰ ساله یا جوان‌تر به‌طور تصادفی به مدت یک سال تحت تمرینات ورزشی قرار گرفته و یا به روش آنژیوپلاستی کرونر ترانس لومینال وریدی (PTCA)<sup>۱</sup> تحت بررسی قرار گرفتند. بیماران قرار گرفته در گروه تمرینات ورزشی به تعداد ۶ جلسه ۱۰ دقیقه‌ای روزانه تحت تمرینات ورزشی با حداکثر ضربان قلب ۷۰ درصد قرار گرفته و به دنبال آن دو جلسه دوچرخه‌سواری ۲۰ دقیقه‌ای به همراه یک جلسه نظارت‌شده ۶۰ دقیقه‌ای هفتگی قرار گرفتند. سطح ورزش در شروع ایسکمی در افراد قرار گرفته تحت تمرینات ورزش تا ۳۰ درصد و در افراد PTCA تا ۲۰ درصد افزایش یافت. اگرچه اختلاف معنی‌دار نبود، اما افزایش در حداکثر ظرفیت تمرین (۲۰ درصد در مقابل صفر درصد) و  $VO_{2max}$  (۱۶ درصد در مقابل ۲ درصد) در افراد تحت تمرینات ورزشی بیشتر بود. در پیگیری ۱ ساله مشخص شد که ۸۸ درصد از افراد PCI در مقایسه با ۷۰ درصد افراد تحت تمرینات ورزشی، رویدادهای مهم قلبی عروقی، از جمله انفارکتوس میوکارد، حملات قلبی، روش واسکولاریزاسیون مجدد یا بستری شدن به علت آنژین را تجربه کردند ( $P = ۰/۰۲۳$ ) [۸۵].

---

1- percutaneous transluminal coronary angioplasty



## ۳-۴ تأثیر ورزش در انفارکتوس میوکارد

نشان داده شد که پایبندی به ورزش در ۳۰ روز پس از سندرم حاد کرونر، با کاهش قابل ملاحظه‌ای در وقایع قلبی عروقی و مرگ‌ومیر ناشی از تمامی موارد مرتبط هست [۹۱]. در این مطالعه حدود ۱۸,۸۰۹ بیمار از ۴۱ کشور در ۵ کارآزمایی بالینی تصادفی سازمان استراتژی‌های ارزیابی سندرم‌های ایسکمیک (OASIS)<sup>۱</sup> مورد بررسی قرار گرفتند. پایبندی به رژیم و ورزش باعث کاهش خطر تمامی حوادث مهم در ۶ ماه در مقایسه با افرادی که پایبند به ورزش نبودند گردید. میزان احتمال خطر انفارکتوس میوکارد و حملات قلبی در افراد دارای رژیم غذایی به‌تنهایی و یا ورزش به‌تنهایی مشابه بود، اما در رابطه با مرگ‌ومیر، ورزش دارای تأثیر قابل توجهی بود. پایبندی به رژیم غذایی و ورزش با کاهش خطر ابتلا به انفارکتوس قلب در مقایسه با افرادی که به ورزش پایبندی نداشتند همراه بود.

بهبود رشد شاخه‌های جانبی عروق و به‌موازات هم یکی از راهبردهای مؤثر درمانی در بیماران مبتلابه انفارکتوس میوکارد هست. ورزش جسمانی نقش اساسی در رگ‌زایی دارد. این امر باعث افزایش خروجی قلبی شده، جریان کرونر را در شاخه‌های شریانی افزایش داده و بنابراین عملکرد شاخه‌های جانبی عروق را بهبود می‌بخشد [۹۲، ۹۳].

در دهه ۱۹۹۰ یک پدیده تضعیف ایسکمی قلب با افزایش آستانه ایسکمیک در بیماران مبتلابه اپیزودهای مکرر ایسکمیک مشاهده گردید. این بعدها به‌عنوان پیش‌آمادگی ایسکمیک (IPC)<sup>۲</sup> شناخته شد. بررسی‌ها نشان داده است که IPC القاء شده توسط مبارزات مکرر ورزشی منجر به کاهش میانگین مهار حداکثر ST و مدت‌زمان ایسکمی در ورزش بعدی می‌گردد [۹۴].

---

1- Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes  
1- ischemic preconditioning

جالب توجه است که نشانگرهای زیستی مرسوم قلب و عروق (cTnT، hs-cTnT، BNP، NT-proBNP و d-دایمر) و اکوکاردیوگرام به علت تمرینات شدید ورزشی دچار تغییر می‌شوند. در این شرایط، هنگامی که ACS مشکوک است، لازم است که به تمرینات جسمانی قلبی توجه نمود [۹۵].

۴-۴ توان بخشی قلب مبتنی بر ورزش

#### ۴-۴-۱ چشم انداز تاریخی

توان بخشی قلب باعث پیشگیری ثانویه از CAD شده و یکی از اجزاء مهم مراقبت برای تمام بیماران قلبی هست [۹۶، ۹۷]. برنامه توان بخشی شامل مداخلات پزشکی، جسمانی، اجتماعی و روحی هست. توان بخشی به طور مطلوبی بر عوامل خطرزای مربوط به قلب تأثیر گذاشته و باعث ثبات، کند شدن و حتی معکوس شدن پیشرفت بیماری می‌گردد؛ بنابراین توان بخشی قلب توانایی بیمار برای حفظ و یا برگشتن به حالت فعال و کارکردی در جامعه را تسهیل می‌نماید [۹۸، ۹۹].

توان بخشی قلبی، از طریق افزایش عملکرد قلب و تحمل ورزش، بهبود علائم قلبی عروقی، کاهش سطح اضطراب، افسردگی و استرس و حفظ استقلال در فعالیتهای زندگی روزمره، باعث افزایش کیفیت زندگی می‌گردد. [۹۷، ۹۹، ۱۰۰].

کوتاه تر شدن زمان بستری در بیمارستان، همراه با داروها و روش های مؤثر، برنامه توان بخشی قلب را تغییر داده است. امروزه تمرینات ورزشی، مشاوره فیزیوتراپی، رعایت دارو و رژیم غذایی، عوامل کلیدی در توان بخشی قلب محسوب می‌شوند [۸۲]. دستورالعمل مراکز خدمات پزشکی و دارویی ایالات متحده (CMS)<sup>۱</sup> این تغییرات را بازتاب کرده و بیان می‌کند که "برنامه های توان بخشی قلب بایستی جامع باشند، شامل ارزیابی پزشکی، یک برنامه ای برای تغییر عوامل خطر قلبی، ورزش تجویز شده، آموزش و مشاوره". در حال حاضر برنامه های توان بخشی قلب اغلب به عنوان "برنامه های پیشگیری ثانویه /

1- Centers for Medicare & Medicaid Services

توان بخشی قلب<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. انجمن قلب آمریکا (AHA) و کالج آمریکایی بنیاد قلب و عروق (ACCF)<sup>۱</sup> برنامه‌های جامع توان بخشی قلب را برای بیمارانی که تحت آنژیوپلاستی کرونری ترانس لومینال<sup>۲</sup> (PTCA)، CABG، پس از ACS، آنژین پایدار یا بیماری عروقی محیطی قرار گرفته‌اند توصیه می‌کنند [۱۰۱]. این برای افراد دارای بالاترین میزان شواهد (سطح A) برای همه شرایط، به جز آنژین (سطح B) توصیه شده است [۱۰۱]. همچنین مراکز خدمات پزشکی و دارویی توان بخشی کامل و جامع قلبی را تحت عنوان "معقول و ضروری" برای بیماران بعد از عمل جراحی دریچه و پیوند قلب و یا ریه تعریف می‌کنند [۱۰۲]. آن‌ها ارجاع به توان بخشی قلبی را به عنوان یک ارزیابی اصلی عملکرد برای مدیریت بیماران مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر و پس از جراحی قلب آغاز شده از ژانویه ۲۰۱۴ با یک تأثیر بر بازپرداخت بیمارستانی در سال ۲۰۱۵ پیشنهاد کردند [۱۰۳]. در نتیجه، تمایل به توان بخشی قلب در آینده نزدیک افزایش خواهد یافت [۱۰۴].

ورزش ساختاریافته به عنوان مهم‌ترین عامل موفقیت در توان بخشی قلب شناخته شده است [۱۰۵-۱۰۷]. در اوایل دهه ۱۹۵۰، ورزش برای بیماران مبتلا به MI توصیه نمی‌شد. برخلاف مفاهیم رایج، شواهد روزافزون نشان می‌دهد که ورزش تأثیر مثبتی بر سیستم قلبی عروقی دارد. توان بخشی قلب مبتنی بر ورزش به تدریج وارد دیدگاه‌ها شده و برای برگرداندن محدودیت فعالیت جسمانی توسعه یافته است. تمرینات ورزشی برای برنامه‌های توان بخشی قلب / کاهش ریسک بسیار مهم می‌باشند زیرا باعث افزایش توانایی‌های ورزشی و کاهش آنژین ناشی از ورزش می‌شوند. علاوه بر این، تمرینات ورزشی یکی از معدود تکنیک‌های پیشگیری هست که باعث کاهش آنژین در زمان قبل از عوامل مسدودکننده بتا-آدرنرژیک و روش‌های رگ زایی مجدد عروق کرونر می‌گردد [۲۱]. با این وجود، برخی مطالعات مخالف اثر محافظتی تمرینات ورزش می‌باشند. یک متآنالیز شامل ۲۱۲۹۵ بیمار دارای CAD اشاره کرد که

2- American College of Cardiology Foundation

3- percutaneous transluminal coronary angioplasty

میزان کاهش مرگومیر و عود مجدد انفارکتوس میوکارد در برنامه‌های توان‌بخشی که از ورزش استفاده کرده بودند همانند برنامه‌هایی بود که فاقد جزء ورزشی بودند [۲۸].

۲-۴-۴ تأثیر توان‌بخشی قلب مبتنی بر تمرینات ورزشی در بیماران مبتلابه سندرم حاد کرونر

توان‌بخشی قلب مبتنی بر ورزش باعث بهبود مرگومیر و کاهش بستری شدن مجدد پس از ACS می‌گردد. طی یک مطالعه‌ی ۱۲ ماهه روی ۱۰۷۴۹۴ بیمار مبتلابه انفارکتوس میوکارد، CABG، PTCA و آنژین که به‌طور تصادفی به توان‌بخشی قلبی مبتنی بر ورزش یا مراقبت معمولی گماشته شدند، مشخص شد که میزان مرگومیر کلی و مرگومیر ناشی از بیماری قلب و عروق به ترتیب ۱۳ و ۲۶ درصد کمتر از گروه مراقبت معمولی هست. در ضمن، در اولین سال مطالعه، میزان بستری شدن در بیمارستان ۳۱ درصد کمتر بود ( $P < 0/05$  برای همه). در این مطالعه MI، CABG یا PTCA بعدی تغییری نشان نداد [۱۰۶]. انواع برنامه‌های ثانویه پیشگیری، از جمله برنامه‌هایی که فاقد جزء ورزشی بودند توانستند نتایج مشابهی را ارائه دهند [۹۸].

تمرینات استقامتی هوازی یک جزء اساسی و ضروری برای برنامه توان‌بخشی مبتنی بر ورزش هست [۱۰۸]. تمرینات استقامتی هوازی باعث بهبود آمادگی جسمانی و ظرفیت عملکردی قلب عروقی شده، علائم مربوط به بیماری را کاهش داده و فاکتورهای خطر عروقی را به‌طور مطلوبی تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۰۹، ۱۱۰].

PTCA به‌عنوان مؤثرترین روش درمانی برای ACS شناخته‌شده است [۱۱۱، ۱۱۲]. تجزیه و تحلیل گذشته‌نگر روی ۲۳۹۵ بیمار پس از PTCA نشان داد که در برنامه توان‌بخشی قلبی مبتنی بر ورزش میزان مرگومیر در ۴۰ درصد بیماران حدود ۴۵ درصد ( $P < 0/001$ ) کاهش می‌یابد. علاوه بر این، کاهش مرگومیر بسته به جنس، سن یا شدت PTCA متفاوت نیست؛ بنابراین، این نشان می‌دهد که

توان بخشی قلبی می تواند تقریباً در تمام بیماران پس از PTCA مفید واقع گردد [۱۰۷]. اگرچه خطا و انحراف انتخابی را نمی توان رد کرد، ولی تأثیر قابل توجه توان بخشی قلب همچنان امیدوارکننده هست (جدول ۲،۱).

#### ۵ نتیجه گیری

ثابت شده است که ورزش برای پیشگیری و بهبود بیماران دارای CAD بسیار ضروری هست [۱۱۳-۱۲۰]. مطالعات اخیر باعث روشن شدن مکانیسم‌هایی شده است که ممکن است ورزش از طریق آن‌ها منجر به تغییرات قلب پس از ACS و سازگاری مفید گردد [۱۲۱-۱۲۵]. علیرغم اینکه اکثر مطالعات تأثیر محافظتی ACS را ثابت کرده‌اند ولی هنوز در مورد تفسیر آن مشکلاتی وجود دارد. با توجه به تأثیر ورزش بر پیشگیری بیماری‌ها، ممکن است که ورزش دارای پتانسیل بالقوه‌ای بوده و از طریق پیش آمادگی ایسکمیک قلب عمل نماید [۱۲۶-۱۲۸]. مشخص شده است که IPC تأثیر حفاظتی خود را به روش دومرحله‌ای اعمال می‌نماید که عبارت‌اند از [۱۲۹-۱۳۱]: پیش آمادگی کلاسیک یا اولیه که حدود ۳ ساعت پس از ورزش صورت می‌گیرد و پیش آمادگی تأخیری یا "پنجره دوم محافظت" که تقریباً یک روز بعد از ورزش شروع می‌شود و ممکن است تا ۷۲ ساعت ادامه یابد. توضیح این‌که ورزش می‌تواند باعث افزایش بیان و سنتز فاکتورهای محافظت‌کننده قلبی گردد. از آنجاکه هیچ راهی برای پیش‌بینی وقوع ACS وجود ندارد، لذا تشخیص اثر حفاظتی IPC اولیه کوتاه‌مدت قلب در کاربردهای بالینی آسان نیست. همان‌طور که در افراد فعال از لحاظ جسمانی استفاده‌شده در مطالعه مشاهده‌شده است، پنجره دوم ممکن است حداقل به‌طور جزئی کاهش شدت آسیب قلب را در طول ACS توضیح دهد [۱۳۰، ۱۳۲]. هنوز مشخص نشده است که آیا اثرات محافظتی قلب ناشی از فعالیت بدنی ماندگار هست به‌طوری‌که بتواند تأثیرات مثبتی بر پیش‌آگهی کوتاه‌مدت در طی بهبودی از یک سندرم حاد کرونری داشته باشد یا خیر [۱۳۳]. به‌طور متناوب، شدت کاهش نکرز قلب مشاهده‌شده در افراد فعال

از لحاظ جسمانی ممکن است عامل اصلی برای پیش‌آگهی بهتر در طی دوره بهبود باشد [۱۳۴]. بر این اساس، منطقی است که فرض شود درمان‌های مبتنی بر رگ‌زایی مجدد ممکن است در یک میوکارد کمتر آسیب‌دیده [۱۳۵، ۱۳۶]، به‌عنوان مثال در مورد افراد فعال از لحاظ جسمانی، مؤثرتر باشد [۱۳۷].

جدول ۲،۱ مزایای ورزش در سندرم حاد کرونر	
مزایا	تغییر
بهبود ظرفیت ورزشی	
معادلات متابولیکی تخمین زده‌شده	↑
پیک اکسیژن مصرفی	↑
پیک آستانه غیر هوازی	↑
بهبود در ویژگی‌های چربی	
کلسترول کل	↓
تری‌گلیسیریدها	↓
HDL-C	↑ (بالاتر در بیماران دارای حد پایه کم)
LDL-C	↓
LDL-C/HDL-C	↓ (بالاتر در زیرگروه‌های خاص)
کاهش التهاب	
hs-CRP	↓
کاهش در شاخص‌های چاقی	
BMI	↓
چربی	↓
سندرم متابولیک	↓
بهبود در ویژگی‌های رفتاری	
افسردگی	
اضطراب	
خصوصیت	
کمردرد	
ناراحتی کلی روانی	
کاهش مرگ‌ومیر افزایش‌یافته ناشی از استرس	
بهبود در کیفیت زندگی و جزئیات آن	
بهبود در سیستم عصب خودکار	

جدول ۲،۱ مزایای ورزش در سندرم حاد کرونر	
	افزایش بازیابی ضربان قلب
	افزایش تغییرپذیری ضربان قلب
	کاهش پالس استراحت
	بهبود در رئولوژی خون
	بهبود در مزیت‌های اجتماعی
	کاهش هزینه‌های بستری شدن
	کاهش در بیماری اصلی و مرگ‌ومیر
BMI شاخص توده بدنی، hs-CRP پروتئین واکنش گر C فوق حساس، HDL-C کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا، LDL-C کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم	

با توجه به تأثیر درمان و بهبودی ورزش، در حال حاضر مشکل اصلی در رابطه با توان‌بخشی قلب مبتنی بر ورزش، استفاده ناکافی از آن هست [۱۳۸، ۱۳۹]. فقط ۱۴ تا ۳۵ درصد از بازماندگان MI و حدود ۳۱ درصد از بیماران پس از PCI به برنامه‌های توان‌بخشی قلب مراجعه می‌کنند [۱۴۰]. زنان، سالمندان و اقلیت‌ها - گروه‌هایی که بیشترین خطر را برای رویدادهای عود مجدد بیماری دارند، خیلی کمتر به برنامه‌های توان‌بخشی قلب مراجعه می‌کنند [۱۴۱، ۱۴۲]. تأیید پزشک برای توان‌بخشی قلب یکی از مهم‌ترین عوامل پیش‌بینی کننده برای مشارکت در برنامه‌های توان‌بخشی هست. علل احتمالی میزان مراجعه کم به این برنامه‌ها می‌توانند شامل موارد زیر گردد: (۱) تخمین کمتر از حد واقعی مزیت‌های ورزش؛ (۲) عدم آگاهی متخصصان بهداشت در مورد تمرینات ورزشی؛ (۳) فقدان ترویج تمرینات ورزشی؛ (۴) فقدان یک کارآزمایی بالینی معتبر [۱۴۳-۱۴۷]. علاوه بر این، در برخی شرایط، سازگاری فردی نیز در موفقیت درمانی نقش بسیار مهمی دارد. زمانی که چنین اقداماتی به مقیاس اصلی عملکرد بیمارستانی تبدیل شوند، مراجعه به پزشک، احتمالاً افزایش خواهد یافت. از جمله ارجاع خودکار و اختیاری به مرکز توان‌بخشی قلب در مجموعه‌های استاندارد شده برای بیماران واجد شرایط یکی از بهترین روش‌های حل مشکل هست [۱۴۸، ۱۴۹]. از سوی دیگر، اگر مراقبت‌های پزشکی ارجاع

به توان بخشی مبتنی بر ورزش را به عنوان یکی از مقیاس‌های عملکرد برای مدیریت بیمار تصویب نماید، نه تنها میزان مراجعات به این مراکز افزایش می‌یابد، بلکه هزینه‌های مراقبت‌های پزشکی نیز تحت کنترل قرار خواهد گرفت [۱۵۰]. اگرچه اطلاعات فعلی از مزایای استفاده از درمان مبتنی بر ورزش بسیار مورد توجه قرار گرفته است ولی هنوز کارآزمایی بالینی استاندارد و قوی وجود ندارد. اکثر شواهد توسط متآنالیزها ارائه شده است لذا وجود انحرافات ناشی از انتشار این داده‌ها امری اجتناب‌ناپذیر هست. همچنین، بسیاری از آزمایش‌های موجود در متآنالیزهای موجود شامل مطالعاتی بودند که پیش از درمان پزشکی کنونی و درمان مداخله‌ای صورت گرفته‌اند [۱۵۱] که این امر بحث و نتیجه‌گیری در رابطه با این موضوع را بسیار مبهم می‌کند. لذا افرادی که به این موضوعات می‌پردازند ممکن است مخالف درمان مبتنی بر ورزش باشند، حتی اگر این نتایج بعید به نظر برسد [۱۵۲]. به عنوان یک راه حل دیگر، از آنجاکه هزینه روش مداخله زیاد هست، لذا قبل از شروع اقدامات پیشگیرانه، ممکن است مدیریت مقرون به صرفه مانند برنامه‌های درمان مبتنی بر ورزش و برنامه‌های کاهش خطر اعمال شود. چنین تغییری در مدل پرداخت هزینه برای خدمات غیرممکن هست. با توجه به مقایسه قابل دسترس استراتژی‌های پزشکی در مقابل استراتژی‌های ته‌اجمی، هنوز هم استفاده از ورزش واقع‌بینانه هست [۱۵۳-۱۵۶].

## References

1. Ades PA (2001) Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. N Engl J Med 345(12):892-902



2. Alhaddad IA, Hakim I, Siddiqi F et al (1998) Early exercise after experimental myocardial infarction: effect on left ventricular remodeling. *Coron Artery Dis* 9(6):319–327
3. Marks R, Allegrante JP, Lorig K (2005) A review and synthesis of research evidence for self-efficacy-enhancing interventions for reducing chronic disability: implications for health education practice (part II). *Health Promot Pract* 6(2):148–156
4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al (2015) Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 131(4):e29–322
5. Dimeo FC, Thomas F, Raabe-Menssen C et al (2004) Effect of aerobic exercise and relaxation training on fatigue and physical performance of cancer patients after surgery. A randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 12(11):774–779
6. Sullivan MD, LaCroix AZ, Russo JE et al (2001) Depression and self-reported physical health in patients with coronary disease: mediating and moderating factors. *Psychosom Med* 63(2):248–256
7. Redeker NS, Ruggiero JS, Hedges C (2004) Sleep is related to physical function and emotional well-being after cardiac surgery. *Nurs Res* 53(3):154–162
8. Kolansky DM (2009) Acute coronary syndromes: morbidity, mortality, and pharmaco-economic burden. *Am J Manag Care* 15(2 Suppl):S36–S41
9. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al (2017) Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 135(10):e146–e603
10. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ et al (2016) Executive summary: heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 133(4):447–454
11. Krumholz HM, Wang Y, Chen J et al (2009) Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995-2006. *JAMA* 302(7):767–773

12. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT et al (2000) Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of myocardial infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 36(7):2056–2063
13. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M et al (2009) Heart disease and stroke statistics–2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119(3):480–486
14. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M et al (2009) Heart disease and stroke statistics–2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119(3):e21–181
15. Menzin J, Wygant G, Hauch O et al (2008) One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin* 24(2):461–468
16. Zhao Z, Zhu Y, Fang Y et al (2015) Healthcare resource utilization and costs in working-age patients with high-risk atherosclerotic cardiovascular disease: findings from a multi-employer claims database. *J Med Econ* 18(9):655–665
17. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al (2014) 2014 AHA/ACC guideline for the Management of Patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 130(25):e344–e246
18. Torres MMS (2007) Evaluation of the acutely dyspneic elderly patient. *Clin Geriatr* 23(2):307–325
19. DuBois CM, Lopez OV, Beale EE et al (2015) Relationships between positive psychological constructs and health outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Int J Cardiol* 195:265–280
20. Naranjo-Estupinan NF, Diaz-Quijano FA, Garcia RG (2012) The influence of cardiac rehabilitation on acute myocardial infarction patients' readmission rate in Santander, Colombia. *Rev Salud Publica (Bogota)* 14(5):831–841

21. Thompson PD (2005) Exercise prescription and proscriptioin for patients with coronary artery disease. *Circulation* 112(15):2354–2363
22. Dangardt FJ, McKenna WJ, Luscher TF et al (2013) Exercise: friend or foe? *Nat Rev Cardiol* 10(9):495–507
23. Lavie CJ, Menezes AR, De Schutter A et al (2016) Impact of cardiac rehabilitation and exercise training on psychological risk factors and subsequent prognosis in patients with cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 32(10S2):S365–S373
24. Arena R, Guazzi M, Briggs PD et al (2013) Promoting health and wellness in the workplace: a unique opportunity to establish primary and extended secondary cardiovascular risk reduction programs. *Mayo Clin Proc* 88(6):605–617
25. European Association of Cardiovascular P, Rehabilitation Committee for Science, Eacpr G et al (2010) Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the cardiac rehabilitation section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J* 31(16):1967–1974
26. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR et al (2011) American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43(7):1334–1359
27. Hamer M, Ingle L, Carroll S et al (2012) Physical activity and cardiovascular mortality risk: possible protective mechanisms? *Med Sci Sports Exerc* 44(1):84–88
28. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B et al (2005) Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 143(9):659–672
29. Gomes-Neto M, Conceicao CS, Oliveira Carvalho V et al (2013) A systematic review of the effects of different types of therapeutic exercise on physiologic and

- functional measurements in patients with HIV/AIDS. *Clinics (Sao Paulo)* 68(8):1157–1167
30. Oldridge NB (1988) Cardiac rehabilitation exercise programme. Compliance and compliance-enhancing strategies. *Sports Med* 6(1):42–55
31. Kim C, Kim CH, Jee H et al (2014) Effects of exercise type on hemodynamic responses and cardiac events in ACS patients. *J Phys Ther Sci* 26(4):609–614
32. Libby P, Theroux P (2005) Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111(25):3481–3488
33. Naghavi M, Libby P, Falk E et al (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 108(14):1664–1672
34. Guo AQ, Sheng L, Lei X et al (2013) Pharmacological and physical prevention and treatment of no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Int Med Res* 41(3):537–547
35. De Maria GL, Cuculi F, Patel N et al (2015) How does coronary stent implantation impact on the status of the microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J* 36(45):3165–3177
36. Stone GW, Webb J, Cox DA et al (2005) Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 293(9):1063–1072
37. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A et al (2001) Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 103(7):934–940
38. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G et al (2002) Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 347(1):5–12
39. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al (2011) A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 364(3):226–235
40. Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420(6917):868–874

41. Kuo LC, Bolli R, Thornby J et al (1987) Effects of exercise tolerance, age, and gender on the specificity of radionuclide angiography: sequential ejection fraction analysis during multistage exercise. *Am Heart J* 113(5):1180–1189
42. Manou-Stathopoulou V, Goodwin CD, Patterson T et al (2015) The effects of cold and exercise on the cardiovascular system. *Heart* 101(10):808–820
43. Longhurst JC, Stebbins CL (1997) The power athlete. *Cardiol Clin* 15(3):413–429
44. Gonzalez-Camarena R, Carrasco-Sosa S, Roman-Ramos R et al (2000) Effect of static and dynamic exercise on heart rate and blood pressure variabilities. *Med Sci Sports Exerc* 32(10):1719–1728
45. Jorgensen CR, Wang K, Wang Y et al (1973) Effect of propranolol on myocardial oxygen consumption and its hemodynamic correlates during upright exercise. *Circulation* 48(6):1173–1182
46. Duncker DJ, Bache RJ (2008) Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 88(3):1009–1086
47. Nobrega AC, Williamson JW, Mitchell JH (1995) Left ventricular volumes and hemodynamic responses at onset of dynamic exercise with reduced venous return. *J Appl Physiol* (1985) 79(5):1405–1410
48. Vella CA, Robergs RA (2005) A review of the stroke volume response to upright exercise in healthy subjects. *Br J Sports Med* 39(4):190–195
49. Astrand PO, Cuddy TE, Saltin B et al (1964) Cardiac output during submaximal and maximal work. *J Appl Physiol* 19:268–274
50. Lind AR, McNicol GW (1967) Muscular factors which determine the cardiovascular responses to sustained and rhythmic exercise. *Can Med Assoc J* 96(12):706–715
51. Barcroft H, Millen JL (1939) The blood flow through muscle during sustained contraction. *J Physiol* 97(1):17–31

52. Koutnik AP, Figueroa A, Wong A et al (2014) Impact of acute whole-body cold exposure with concurrent isometric handgrip exercise on aortic pressure waveform characteristics. *Eur J Appl Physiol* 114(9):1779–1787
53. Martin CE, Shaver JA, Leon DF et al (1974) Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. *J Clin Invest* 54(1):104–115
54. Muller MD, Gao Z, Drew RC et al (2011) Effect of cold air inhalation and isometric exercise on coronary blood flow and myocardial function in humans. *J Appl Physiol* (1985) 111(6):1694–1702
55. Paulsen WJ, Boughner DR, Friesen A et al (1979) Ventricular response to isometric and isotonic exercise. Echocardiographic assessment. *Br Heart J* 42(5):521–527
56. Grossman W, McLaurin LP, Saltz SB et al (1973) Changes in the inotropic state of the left ventricle during isometric exercise. *Br Heart J* 35(7):697–704
57. Goldring N, Wiles JD, Coleman D (2014) The effects of isometric wall squat exercise on heart rate and blood pressure in a normotensive population. *J Sports Sci* 32(2):129–136
58. Stefadouros MA, Grossman W, el-Shahawy M et al (1974) The effect of isometric exercise on the left ventricular volume in normal man. *Circulation* 49(6):1185–1189
59. Toska K (2010) Handgrip contraction induces a linear increase in arterial pressure by peripheral vasoconstriction, increased heart rate and a decrease in stroke volume. *Acta Physiol (Oxf)* 200(3):211–221
60. Krauss AN, Levin AR, Grossman H et al (1970) Physiologic studies on infants with Wilson-Mikity syndrome. Ventilation-perfusion abnormalities and cardiac catheterization angiography. *J Pediatr* 77(1):27–36
61. Lind AR (1970) Cardiovascular responses to static exercise. (isometrics, anyone?). *Circulation* 41(2):173–176

62. Hirzel HO, Leutwyler R, Krayenbuehl HP (1985) Silent myocardial ischemia: hemodynamic changes during dynamic exercise in patients with proven coronary artery disease despite absence of angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 6(2):275–284
63. Kerber RE, Miller RA, Najjar SM (1975) Myocardial ischemic effects of isometric, dynamic and combined exercise in coronary artery disease. *Chest* 67(4):388–394
64. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A et al (2012) Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 126(22):2565–2574
65. Okazaki Y, Kodama K, Sato H et al (1993) Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 21(7):1597–1604
66. van de Hoef TP, Meuwissen M, Piek JJ (2013) Fractional flow reserve and beyond. *Heart* 99(22):1699–1705
67. Dubois-Rande JL, Dupouy P, Aptecar E et al (1995) Comparison of the effects of exercise and cold pressor test on the vasomotor response of normal and atherosclerotic coronary arteries and their relation to the flow-mediated mechanism. *Am J Cardiol* 76(7):467–473
68. Hess OM, Bortone A, Eid K et al (1989) Coronary vasomotor tone during static and dynamic exercise. *Eur Heart J* 10(Suppl F):105–110
69. Kivowitz C, Parmley WW, Donoso R et al (1971) Effects of isometric exercise on cardiac performance. The grip test. *Circulation* 44(6):994–1002
70. Ferrara N, Vigorito C, Leosco D et al (1988) Regional left ventricular mechanical function during isometric exercise in patients with coronary artery disease: correlation with regional coronary blood flow changes. *J Am Coll Cardiol* 12(5):1215–1221
71. Brown BG, Lee AB, Bolson EL et al (1984) Reflex constriction of significant coronary stenosis as a mechanism contributing to ischemic left ventricular dysfunction during isometric exercise. *Circulation* 70(1):18–24

72. Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD et al (1998) Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol* 82(10):1236–1241
73. Laslett LJ, Paumer L, Amsterdam EA (1985) Increase in myocardial oxygen consumption indexes by exercise training at onset of ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 71(5):958–962
74. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ (2012) The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302(1):H10–H23
75. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R (2001) Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 103(1):E1–E6
76. Lavie CJ, Milani RV, Marks P et al (2001) Exercise and the heart: risks, benefits, and recommendations for providing exercise prescriptions. *Ochsner J* 3(4):207–213
77. Wiles JD, Coleman DA, Swaine IL (2010) The effects of performing isometric training at two exercise intensities in healthy young males. *Eur J Appl Physiol* 108(3):419–428
78. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E et al (2011) Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 58(5):950–958
79. Cornelissen VA, Fagard RH (2005) Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 23(2):251–259
80. Millar PJ, McGowan CL, Cornelissen VA et al (2014) Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: potential mechanisms and future directions. *Sports Med* 44(3):345–356
81. Morey SS (1999) ACSM revises guidelines for exercise to maintain fitness. *Am Fam Physician* 59(2):473
82. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task



- Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Cardiac Rehabilitation) et al (2010) AACVPR/ACCF/AHA 2010 update: performance measures on cardiac rehabilitation for referral to cardiac rehabilitation/secondary prevention services endorsed by the American College of Chest Physicians, the American College of Sports Medicine, the American Physical Therapy Association, the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation, the Clinical Exercise Physiology Association, the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the inter-American Heart Foundation, the National Association of Clinical Nurse Specialists, the Preventive Cardiovascular Nurses Association, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 56(14):1159–1167
83. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr et al (2009) 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Catheter Cardiovasc Interv* 74(7):E25–E68
84. American Heart A (2016) WHAT'S NEW & WHY. Important changes in the 2015 AHA guidelines update. *JEMS* 41(3):27–35
85. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S et al (2004) Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 109(11):1371–1378
86. Gielen S, Schuler G, Adams V (2010) Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation* 122(12):1221–1238
87. Pitsavos C, Kavouras SA, Panagiotakos DB et al (2008) Physical activity status and acute coronary syndromes survival the GREECS (Greek study of acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol* 51(21):2034–2039

88. Alpert JS, Thygesen K, Antman E et al (2000) Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36(3):959–969
89. Uryash A, Bassuk J, Kurlansky P et al (2015) Non-invasive technology that improves cardiac function after experimental myocardial infarction: whole body periodic acceleration (pGz). *PLoS One* 10(3):e0121069
90. Pierce GL, Schofield RS, Casey DP et al (2008) Effects of exercise training on forearm and calf vasodilation and proinflammatory markers in recent heart transplant recipients: a pilot study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15(1):10–18
91. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P et al (2010) Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 121(6):750–758
92. Seiler C (1998) Role (of assessment) of the human collateral circulation in (characterizing) ischemic adaptation to repeated coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 31(7):1698–1699
93. Zbinden R, Zbinden S, Meier P et al (2007) Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14(2):250–257
94. Tzivoni D, Maybaum S (1997) Attenuation of severity of myocardial ischemia during repeated daily ischemic episodes. *J Am Coll Cardiol* 30(1):119–124
95. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frankenstein L et al (2015) Biomarker changes after strenuous exercise can mimic pulmonary embolism and cardiac injury—a metaanalysis of 45 studies. *Clin Chem* 61(10):1246–1255
96. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO Expert Committee (1993) *World Health Organ Tech Rep Ser* 831:1–122

97. McCreery C, Craddock K, Fallon N et al (2013) Cardiac rehabilitation guidelines 2013. Irish Association of Cardiac Rehabilitation, Dublin. Available at: <http://wwwiacr.info/about/guidelines/>
98. Wachtel T, Kucia A, Greenhill J (2008) Unstructured cardiac rehabilitation and secondary prevention in rural South Australia: does it meet best practice guidelines? *Contemp Nurse* 29(2):195–204
99. Oldridge N (2012) Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: meta-analysis outcomes revisited. *Futur Cardiol* 8(5):729–751
100. Turk-Adawi K, Sarrafzadegan N, Grace SL (2014) Global availability of cardiac rehabilitation. *Nat Rev Cardiol* 11(10):586–596
101. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO et al (2011) AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 124(22):2458–2473
102. Kraus WE (2007) Cardiac rehabilitation. *Humana Press* 244(2):281–294
103. Suaya JA, Shepard DS, Normand SL et al (2007) Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation* 116(15):1653
104. Price KJ, Gordon BA, Bird SR et al (2016) A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: is there an international consensus? *Eur J Prev Cardiol* 23(16):1715–1733
105. Huang K, Liu W, He D et al (2015) Telehealth interventions versus center-based cardiac rehabilitation of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 22(8):959–971
106. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR et al (2016) Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 67(1):1–12

107. Clark RA, Conway A, Poulsen V et al (2015) Alternative models of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 22(1):35–74
108. McCartney N (1998) Role of resistance training in heart disease. *Med Sci Sports Exerc* 30(10 Suppl):S396–S402
109. Sociedade Brasileira de C (2005) Guidelines for cardiac rehabilitation. *Arq Bras Cardiol* 84(5):431–440
110. Stone JA, Arthur HM, Canadian Association of Cardiac Rehabilitation Guidelines Writing G (2005) Canadian guidelines for cardiac rehabilitation and cardiovascular disease prevention, second edition, 2004: executive summary. *Can J Cardiol* 21(Suppl D):3D–19D
111. Drobnik-Heldak D, Kolasinska-Kloch W, Rajtar-Salwa R (2009) Diagnostic and prognostic value of atherosclerosis risk factors for predicting 1 year outcome in patients with acute myocardial infarction and in patients with stable coronary artery disease receiving percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Folia Med Cracov* 50(3–4):43–54
112. Killen DA, Hamaker WR, Reed WA (1985) Coronary artery bypass following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Ann Thorac Surg* 40(2):133–138
113. Dunn SL, Stommel M, Corser WD et al (2009) Hopelessness and its effect on cardiac rehabilitation exercise participation following hospitalization for acute coronary syndrome. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 29(1):32–39
114. Rosiek A, Leksowski K (2016) The risk factors and prevention of cardiovascular disease: the importance of electrocardiogram in the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 12:1223–1229
115. Balcazar HG (2016) Community health workers for recovery from acute coronary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(3):194–195
116. Siudak Z, Pers M, Dusza K et al (2016) The efficacy of an education-based secondary outpatient prevention programme after acute coronary syndrome hospitalisations and treatment in Poland. The Patient Club initiative. *Kardiol Pol* 74(2):185–191

117. Ronaldson A, Molloy GJ, Wikman A et al (2015) Optimism and recovery after acute coronary syndrome: a clinical cohort study. *Psychosom Med* 77(3):311–318
118. Zeymer U, Berkenboom G, Coufal Z et al (2013) Predictors, cost, and outcomes of patients with acute coronary syndrome who receive optimal secondary prevention therapy: results from the antiplatelet treatment observational registries (APTOR). *Int J Cardiol* 170(2):239–245
119. Shin NM, Choi J (2010) Relationship between survivors' perceived health status following acute coronary syndrome and depression symptoms during early recovery phase. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 4(4):174–184
120. von Susanne Heinzl B (2001) Myocardial infarct and acute coronary syndrome. New research results on acute treatment and secondary prevention. *Med Monatsschr Pharm* 24(11):374–378
121. Kokowicz P, Stec S, Flasińska K et al (2010) Troponin release following exercise test in patients with stable angina pectoris – risk factors and prognostic significance. *Kardiologia Pol* 68(4):414–419
122. Ortega-Carnicer J (2004) Giant R wave, convex ST-segment elevation, and negative T wave during exercise treadmill test. *J Electrocardiol* 37(3):231–236
123. Pecini R, Hammer-Hansen S, Dalsgaard M et al (2010) Determinants of exercise-induced increase of mitral regurgitation in patients with acute coronary syndromes. *Echocardiography* 27(5):567–574
124. Surawicz B, Saito S (1978) Exercise testing for detection of myocardial ischemia in patients with abnormal electrocardiograms at rest. *Am J Cardiol* 41(5):943–951
125. Zwart B, Van Kerkvoorde TC, van Werkum JW et al (2010) Vigorous exercise as a triggering mechanism for late stent thrombosis: a description of three cases. *Platelets* 21(1):72–76

126. Li L, Meng F, Li N et al (2015) Exercise training prevents the attenuation of anesthetic pre-conditioning-mediated cardioprotection in diet-induced obese rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 59(1):85–97
127. Ding Y, Li J, Luan X et al (2004) Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. *Neuroscience* 124(3):583–591
128. van Vilsteren MC, de Greef MH, Huisman RM (2005) The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 20(1):141–146
129. Correa-Costa M, Azevedo H, Amano MT et al (2012) Transcriptome analysis of renal ischemia/ reperfusion injury and its modulation by ischemic pre-conditioning or hemin treatment. *PLoS One* 7(11):e49569
130. Gholoobi A, Sajjadi SM, Shabestari MM et al (2015) The impact of remote ischemic pre-conditioning on contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography and angioplasty: a double-blind randomized clinical trial. *Electron Physician* 7(8):1557–1565
131. Nikeghbalian S, Mansoorian MR, Hosseini SM et al (2009) Reduction of the severity of ischemia reperfusion-induced pancreatitis by ischemic pre-conditioning of the liver. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 20(6):1010–1014
132. Hildebrandt HA, Kreienkamp V, Gent S et al (2016) Kinetics and signal activation properties of circulating factor(s) from healthy volunteers undergoing remote ischemic pre-conditioning. *JACC Basic Transl Sci* 1(1-2):3–13
133. Katsura KI, Kurihara J, Kato H et al (2001) Ischemic pre-conditioning affects the subcellular distribution of protein kinase C and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the gerbil hippocampal CA1 neurons. *Neurol Res* 23(7):751–754
134. Curry A, Guo M, Patel R et al (2010) Exercise pre-conditioning reduces brain inflammation in stroke via tumor necrosis factor-alpha, extracellular signal-

regulated kinase 1/2 and matrix metalloproteinase-9 activity. *Neurol Res* 32(7):756–762

135. Roelants VA, Vanoverschelde JL, Vander Borghet TM et al (2002) Reverse redistribution on exercise-redistribution (201)Tl SPECT in chronic ischemic dysfunction: predictive of functional outcome after revascularization? *J Nucl Med* 43(5):621–627

136. Bontemps L, Nazzi M, Gabain M et al (1998) Theoretical model for myocardial functional characterization: application to a group of patients evaluated before and after surgical revascularization. *J Nucl Cardiol* 5(2):134–143

137. Vanoverschelde JL, Gerber B, Pasquet A et al (1996) Nuclear and echocardiographic imaging for prediction of reversible left ventricular ischemic dysfunction after coronary revascularization: current status and future directions. *J Cardiovasc Pharmacol* 28(Suppl 1):S27–S36

138. Briffa T, Chow CK, Clark AM et al (2013) Improving outcomes after acute coronary syndrome with rehabilitation and secondary prevention. *Clin Ther* 35(8):1076–1081

139. Pack QR, Squires RW, Lopez-Jimenez F et al (2014) The current and potential capacity for cardiac rehabilitation utilization in the United States. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 34(5):318–326

140. Ades PA, Keteyian SJ, Wright JS et al (2017) Increasing cardiac rehabilitation participation from 20% to 70%: a road map from the million hearts cardiac rehabilitation collaborative. *Mayo Clin Proc* 92(2):234–242

141. Ambrosetti M, Temporelli PL, Faggiano P et al (2014) Lower extremities peripheral arterial disease among patients admitted to cardiac rehabilitation: the THINKPAD registry. *Int J Cardiol* 171(2):192–198

142. Roblin D, Diseker RA, Orenstein D et al (2004) Delivery of outpatient cardiac rehabilitation in a managed care organization. *J Cardpulm Rehabil* 24(3):157–164

143. Parkosewich JA (2008) Cardiac rehabilitation barriers and opportunities among women with cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 16(1):36–52

144. Grace SL, Gravely-Witte S, Brual J et al (2008) Contribution of patient and physician factors to cardiac rehabilitation enrollment: a prospective multilevel study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15(5):548–556
145. Grace SL, Evindar A, Abramson BL et al (2004) Physician management preferences for cardiac patients: factors affecting referral to cardiac rehabilitation. *Can J Cardiol* 20(11):1101–1107
146. Grace SL, Gravely-Witte S, Brual J et al (2008) Contribution of patient and physician factors to cardiac rehabilitation referral: a prospective multilevel study. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5(10):653–662
147. Grace SL, PI O, Marzolini S et al (2015) Observing temporal trends in cardiac rehabilitation from 1996 to 2010 in Ontario: characteristics of referred patients, programme participation and mortality rates. *BMJ Open* 5(11):e009523
148. Daniels KM, Arena R, Lavie CJ et al (2012) Cardiac rehabilitation for women across the lifespan. *Am J Med* 125(9):937.e1-7
149. Grace SL, Grewal K, Stewart DE (2008) Factors affecting cardiac rehabilitation referral by physician specialty. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 28(4):248–252
150. Oldridge NB (1997) Cardiac rehabilitation and risk factor management after myocardial infarction. Clinical and economic evaluation. *Wien Klin Wochenschr* 109(Suppl 2):6–16
151. French DP, Cooper A, Weinman J (2006) Illness perceptions predict attendance at cardiac rehabilitation following acute myocardial infarction: a systematic review with meta-analysis. *J Psychosom Res* 61(6):757–767
152. King ML (2013) Affordability, accountability, and accessibility in health care reform: implications for cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 33(3):144–152
153. Chew DP, Scott IA, Cullen L et al (2016) National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian clinical



guidelines for the management of acute coronary syndromes 2016. *Med J Aust* 205(3):128–133

154. Davies P, Taylor F, Beswick A et al (2010) Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 7(7):CD007131

155. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S et al (2011) Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 6(7):CD001800

156. Karmali KN, Davies P, Taylor F et al (2014) Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 25(6):CD007131

## فصل ۳

توان بخشی نارسایی قلب مبتنی بر ورزش: شواهد بالینی  
روننجینگ دینگ

## خلاصه

ظرفیت ورزشی در افراد مبتلابه نارسایی قلبی به طور قابل توجهی کاهش می یابد که این امر اثرات مضرى بر فعالیت های روزمره آنها، کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی و در نهایت میزان بستری شدن آنها در بیمارستان و مرگومیر می گذارد. مطالعات متعدد در زمینه توان بخشی قلب نشان داده است که تمرینات ورزشی باعث بهبود کیفیت زندگی و نتایج بالینی در بیماران HFrEF می گردد. بر اساس مستندات موجود، کالج آمریکایی قلب و عروق/ انجمن قلب آمریکا، انجمن قلب و عروق اروپا و موسسه ملی مراقبت های بهداشتی و درمانی (NICE)<sup>۱</sup>، توان بخشی قلب (CR)<sup>۲</sup> مبتنی بر ورزش را به عنوان یک روش تکمیل کننده مؤثر و بی خطر برای بیماران دارای نارسایی قلبی پایدار کلاس II تا III (HF) توصیه می کنند زیرا این افراد آریتمی پیشرفته ای نداشته و محدودیت هایی برای انجام ورزش ندارند. این توصیه برای بیماران مبتلابه HFrEF و نیز بیماران مبتلابه HFpEF علاوه بر بیماران مبتلابه HF کلاس IV نیز بکار برده می شود، هر چند که اطلاعات درباره کاربرد ورزش در بیماران مبتلابه HFpEF بسیار مستدل نمی باشند. در این مقاله، شواهد بالینی اثرات ورزش بر HFrEF و HFpEF و همچنین نارسایی قلبی در مرحله پایانی به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفته است.

- 
- 1- National Institute for Health and Care Excellence
  - 2- cardiac rehabilitation

کلمات کلیدی: ورزش • توان بخشی • نارسایی قلبی

نارسایی قلبی (HF) یک سندرم بالینی شایع بوده که منجر به اختلالات ساختاری یا عملکردی قلب شده که توانایی بطن برای پر کردن یا خارج کردن خون را دچار نقص می کند. HF ممکن است ناشی از بیماری میوکارد، برون شامه قلب، درون شامه قلب، دریچه های قلب، عروق یا اختلالات متابولیکی باشد [۱]. HF به علت اختلال عملکرد بطن چپ به وجود آمده بر اساس کاهش کسر خروجی بطن چپ (با  $LVEF \leq 40\%$  معروف به HFrEF) و HF با کسر خروجی حفظ شده (با  $LVEF \geq 50\%$ ، معروف به HFpEF) تشخیص داده می شود. تشخیص HFpEF چالش برانگیز هست. در تعریف HFpEF از چندین معیار متفاوت استفاده شده است. بیماران دارای EF با کسر خروجی در دامنه ۴۰ تا ۵۰ درصد تحت عنوان گروه حد واسط یا محدوده میانی به نام HFpEF1 مرزی یا HfmrEF نامیده می شوند [۲]. علیرغم پیشرفت در زمینه پزشکی و دارو و درمان مکانیکی نارسایی قلبی، یک متاآنالیز نشان داد که طی یک پیگیری ۴۷ ماهه میزان مرگ و میر در افراد دارای HFPEF (کسر خروجی بیشتر از ۳۵ تا ۵۰ درصد) ۳۲ درصد بوده در حالی که میزان آن در افراد دارای HFREF ۴۱ درصد هست (خطر نسبی (RR) ۰/۷۹) [۳]. افراد مبتلا به نارسایی قلبی، کاهش قابل توجهی را در ظرفیت ورزشی خود نشان می دهند که این امر اثرات مخربی بر فعالیت های روزمره آنها، کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی و در نهایت میزان بستری شدن آنها در بیمارستان و مرگ و میر می گذارد [۴]. مطالعات متعدد در زمینه توان بخشی قلب نشان داده است که ورزش در بیماران HFrEF باعث بهبود کیفیت زندگی و نتایج بالینی می گردد. بر اساس مستندات موجود، کالج آمریکایی قلب و عروق / انجمن قلب آمریکا، انجمن قلب و عروق اروپا و موسسه ملی مراقبت های بهداشتی و درمانی (NICE) به طور مداوم توان بخشی قلب (CR) مبتنی بر ورزش را به عنوان یک روش تکمیل کننده مؤثر و بی خطر برای بیماران دارای نارسایی قلبی کلاس II تا III (HF) پایدار توصیه می کنند زیرا این افراد آریتمی پیشرفته ای

نداشته و محدودیت‌هایی برای انجام ورزش ندارند [۱، ۵]. این توصیه برای بیماران مبتلابه HF<sub>rEF</sub> و نیز بیماران مبتلابه HF<sub>pEF</sub> علاوه بر بیماران مبتلابه HF کلاس IV بکار برده می‌شود، هرچند که اطلاعات درباره کاربرد ورزش در بیماران مبتلابه HF<sub>pEF</sub> بسیار مستدل نمی‌باشند.

### ۱ تجویز ورزش

مؤثرترین تمرینات ورزشی بکار برده شده در برنامه‌های توان‌بخشی قلبی برای بیماران مبتلابه HF، برای آمادگی جسمانی، تمرینات ورزشی هوازی می‌باشند؛ زیرا شواهد و تجربه برای این نوع فعالیت‌ها زیاد هست. سایر روش‌های ورزشی بکار برده شده در این برنامه‌ها شامل ورزش مقاومتی و تمرینات عضلات دمی هست که بعضی اوقات برای بیماران مبتلابه HF بکار برده می‌شود. یک نسخه ورزشی مناسب، به موازات نسخه دارویی، بایستی دارای مشخصاتی از قبیل شدت ورزش (دوز)، مدت‌زمان (چه مدت برای هر جلسه)، فراوانی (معمولاً به صورت هفتگی)، محل (مبتنی بر مرکز یا مبتنی بر خانه)، نوع فعالیت و مهم‌تر از همه پیشرفت ورزشی هست. شدت را می‌توان به‌عنوان ضربان قلب و یا مقیاس درک فشار (RPE)<sup>۱</sup> مشخص نمود. اگرچه هیچ گزارشی در رابطه با رویدادهای منفی که به‌طور مستقیم با تمرینات ورزشی در بیماران مبتلابه CHF مرتبط باشند موجود نیست ولی توصیه می‌شود برنامه‌های ورزشی در یک محیط تحت نظارت شروع شود، جایی که پاسخ‌های فرد به فعالیت‌های جسمانی توسط ناظر مشاهده‌شده و اصلاح گردد. هنگامی که یک سطح ایمن و مؤثری از تمرینات ورزشی برنامه‌ریزی شده باشد، اکثر بیماران می‌توانند به مرحله پیشرفته وارد شده و تحت برنامه نظارت‌شده و یا بدون نظارت به فعالیت ورزشی بپردازند.

---

1- perceived exertion scale

## ۲ شواهدی مبنی بر اثرات ورزش

اکثر مطالعات انجام شده در زمینه تأثیر ورزش در HF، روی بیماران دارای HfrEF صورت گرفته است [۶]. لذا اطلاعات بسیار کمی در مورد بیماران مبتلابه HFpEF موجود بوده، اگرچه محدودیت‌های این بیماران در انجام تمرینات ورزشی نیز به همان اندازه بیماران HfrEF هست [۷]؛ بنابراین ما شواهد مربوط به تأثیر ورزش در بیماران HFpEF و HFrEF را مورد بررسی قرار خواهیم داد.

۲-۱ کاربرد ورزش برای نارسایی قلبی همراه با کسر خروجی کاهش یافته

### ۲-۱-۱ تمرینات ورزشی هوازی

تأثیر بر همودینامیک‌ها

در اواخر دهه ۱۹۸۰، سولیوان و همکارانش از دانشگاه دوک اولین گزارش از تجربه خود را در زمینه تمرینات ورزشی مربوط به بیماران مبتلابه HF منتشر کردند. مطالعه‌این محققین نشان داد که در این افراد بهبود قابل ملاحظه‌ای در تحمل ورزش صورت می‌گیرد زیرا بررسی‌ها نشان داد که در این بیماران طول مدت ورزش و حداکثر اکسیژن مصرفی ( $VO_{2peak}$ ) افزایش یافته است [۸، ۹]. اولین مطالعه بزرگ آینده‌نگر و کنترل شده به‌طور تصادفی توسط هامبریچت و همکارانش [۱۰] صورت گرفت که شواهدی را برای بازسازی معکوس القاء شده توسط تمرینات ورزشی نشان دادند که بر اساس مطالعه آن‌ها مشخص شد که تمرینات استقامتی منجر به معکوس شدن بازسازی بطن چپ (LV) همراه با پیشرفت‌های اندکی در EF از ۳۰ تا ۳۵ درصد (LVEF؛ ۲/۶ درصد اختلاف میانگین وزنی) و همچنین کاهش قطر LV انتهای دیاستولیک (به ترتیب اختلاف میانگین وزنی ۱۱/۵ - میلی‌لیتر و ۱۲/۹ - میلی‌لیتر) می‌گردد. در یک کارآزمایی بزرگ شامل HF ACTION، نیز ۲۳۳۱ بیمار مبتلابه LVEF کاهش یافته (۳۵٪) و NYHA کلاس II تا IV به‌صورت تصادفی در یک برنامه ورزشی رسمی در

مقابل یک برنامه کنترل بکار گماشته شدند [۱۱]. در این افراد بهبود  $VO_2$  اوج نسبتاً متوسط بود، هر چند که از لحاظ آماری تفاوت آن‌ها در ماه‌های سوم و دوازدهم معنی‌دار بود ( $0.6 \text{ mL / min / kg}$  در مقابل  $0.2$  در کنترل)، زیرا در این بیماران طی ۳ ماه بهبود در ۶ دقیقه راه رفتن صورت گرفت. در حالی که این میزان در ماه دوازدهم کاهش یافت.

نتایج ۲ ممتا آنالیز در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۱۲ [۱۳] نشان داد که ورزش هوازی، به‌ویژه طولانی‌تر از ۶ ماه، به‌طور قابل توجهی باعث بازسازی معکوس LV شده در حالی که تمرینات قدرتی به‌تنهایی یا همراه با تمرینات هوازی هیچ تأثیری بر بازسازی معکوس نداشتند.

#### تأثیر بر عضله اسکلتی

قبلاً تصور می‌شد که بیمار مبتلا به HF به علت اختلال عملکرد قلب دارای محدودیت ورزشی هست. با این حال، داروهایی که باعث افزایش خروجی قلب می‌شوند، ممکن است میزان تحمل ورزش را در فرد بیمار دارای نارسایی قلبی بهبود بخشند [۱۴-۱۷]؛ بنابراین علاوه بر خروجی کم قلب، سایر فاکتورها و کاهش جریان خون عضله اسکلتی نیز ممکن است در کاهش تحمل ورزش و خستگی نقش داشته باشند. بیوپسی عضله در بیماران مبتلا به HF نشان داد که این افراد دچار کاهش در تارهای عضلانی نوع I کند انقباض، افزایش تارهای نوع IIb تند انقباض و کاهش آنزیم‌های اکسیداتیو نظیر سوکسینات دهیدروژناز و سیترات سنتتاز می‌باشند [۸، ۹]. در کاشکسی قلبی که شایع‌ترین عارضه‌ای هست که در CHF اتفاق می‌افتد، سطح نوراپینفرین، هورمون رشد انسان، انسولین و فاکتور نکروز تومور ( $TNF-\alpha$ ) افزایش می‌یابد که تمامی این‌ها می‌توانند در کاهش عضلات تا کمترین درجه نقش داشته باشند [۱۸، ۱۹]. علاوه بر این، عضله اسکلتی از فسفات‌های پراترزی به روش ناکارآمدی استفاده می‌کند؛ در نتیجه اسیدلاکتیک با سرعت بیشتری نسبت به کنترل‌های معمولی تجمع یافته که باعث خستگی عضلانی و

کاهش ظرفیت ورزشی می‌گردد. همچنین اختلال عملکردی عضله اسکلتی می‌تواند عضلات تنفسی را نیز در برگرفته که این نیز ممکن است به خستگی و احساس درد در هنگام نفس کشیدن منجر گردد [۲۰]. اهمیت اختلال عملکرد عضله اسکلتی بخشی از دلایل استفاده از توان‌بخشی قلب در بیماران مبتلا به HF هست.

یکسری از مطالعات در زمینه تمرینات ورزشی نشان داده‌اند که این ناهنجاری‌ها می‌توانند حداقل تا حدی برگردانده شوند. بلاردینلی و همکارانش گزارش دادند که اعمال برنامه تمرینات ورزشی با شدت کم (زیر آستانه بی‌هوایی) در گروهی از بیماران HF، باعث افزایش  $VO_{2peak}$  بیماران گردیده و سطوح لاکتات ورزش پایین‌تر از حداکثر را کاهش می‌دهد، اما هیچ تغییری در همودینامیک‌های استراحت یا ورزش رخ نمی‌دهد که نشان‌دهنده این است که مبدأ تغییرات در نواحی اطراف هست [۲۱]. بررسی‌های مربوط به بافت‌شناسی عضله نشان داده است که اندازه تار عضله و تراکم حجم میتوکندریایی افزایش یافته است که دارای همبستگی بالایی بین تغییرات بعدی و تغییرات در  $VO_{2peak}$  و آستانه بی‌هوایی هست [۲۱]. استارتون و همکاران و هامبریچت و همکاران به‌طور جداگانه نشان دادند که افزایش طول مدت ورزش با افزایش PH عضلانی در باره‌ای ورزشی پایین‌تر از حداکثر و کاهش میزان تخلیه و نیز سنتز مجدد فسفوکراتین همراه هست [۲۲، ۲۳].

تمرینات ورزشی می‌توانند ظرفیت اکسیداتیو عضله را افزایش داده و استرس اکسیداتیو را کاهش دهند. در بیماران مبتلا به HF rEF تمرینات ورزشی از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو و افزایش محتوای میتوکندری باعث بهبود استفاده از اکسیژن می‌گردند [۲۴]. چنین تغییرات ناشی از ورزش ممکن است باعث بهبود  $VO_2$  اوج شده و شروع متابولیسم بی‌هوایی را به تأخیر بیندازد. به نظر می‌رسد بیمارانی که از لحاظ عملکردی شرایط وخیم‌تری دارند بیشترین بهره را از ورزش می‌برند.

## کیفیت زندگی مرتبط با سلامت

کیفیت زندگی مرتبط با سلامت، نیز یکی دیگر از پیامدهای مهم ورزش هست که مورد توجه قرار گرفته است. اکثر مطالعات مربوط به کیفیت زندگی در بیماران HF با استفاده از پرسشنامه‌های نارسایی قلب مینه‌سوتا (MLWHF)<sup>۱</sup> و پرسشنامه کاردیومیوپاتی شهر کانزاس (KCCQ)<sup>۲</sup>، HRQoL عمومی با استفاده از EuroQoL (EQ-5D)، SF-36، شاخص روانشناسی رفاه عمومی (PGWB)<sup>۳</sup>، ارزیابی جهانی کیفیت زندگی بیماران (PGAQoL)<sup>۴</sup> و شاخص کیفیت زندگی (QLI) Spritzer صورت گرفته است. یک متآنالیز با ۱۹ کارآزمایی کنترل شده به صورت تصادفی، کیفیت زندگی مرتبط با سلامت را در بین افراد شرکت کننده در تمرینات ورزشی و مراقبت‌های معمول با مجموع ۴۷۴۰ بیمار در کلاس‌های II و III نارسایی قلبی دارای NYHA (عمدتاً HFrEF) مورد مقایسه قرارداد [۲۵]. در ۱۹ کارآزمایی بررسی شده هیچ مطالعه‌ای نمره پایین HRQoL در افرادی که ورزش کرده بودند را در مقایسه با گروه کنترل گزارش نداد. ۱۱ کارآزمایی (۵۸ درصد) نشان دادند که مقیاس HRQoL در گروه ورزشی بالاتر از گروه شاهد هست. زمانی که این مقیاس با تمام مطالعات مقایسه گردید، مشخص شد که نمره HRQoL در افراد ورزش کرده بسیار بالاتر از افراد قرار گرفته در گروه مراقبت معمولی بدون در نظر گرفتن اندازه گیری HROoL (۱۹ کارآزمایی (۲۱ مقایسه)، CI ۰/۶۶ - به ۰/۲۶؛  $p < ۰/۰۰۰۱$ ) هست. در مجموع ۱۳ کارآزمایی که شامل ۱۲۷۰ شرکت کننده بودند، بهبود معنی داری را با توجه به نمره MLSHF تا پیگیری ۱۲ ماهه در گروه دارای تمرینات ورزشی نشان دادند (۹۵ درصد CI ۹/۲ - به ۲/۴؛  $p = ۰/۰۰۰۷$ ). در ۳ کارآزمایی دیگر، در گروه پیگیری بیش از ۱۲ ماه در

- 
- 1- Minnesota Living with Heart failure questionnaire
  - 2- Cardiomyopathy Questionnaire
  - 3- Patient's Global Assessment of Quality of Life
  - 4- Psychological General Wellbeing index



گروه شرکت کننده در تمرینات ورزشی، نمره MLWHF نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (۹۵ درصد CI ۱۷/۵ - به ۱/۵؛  $P < ۰/۰۰۰۱$ ).

#### فاکتور روان‌شناختی

افسردگی در میان بیماران مبتلا به HF بسیار شایع بوده و به‌طور منفی پیش‌آگهی را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲۶]. بزرگ‌ترین کارآزمایی در رابطه با این موضوع شامل کارآزمایی HF-ACTION هست که در آن پرسشنامه افسردگی بک برای ۲۳۲۲ بیمار مورد استفاده قرار گرفت [۲۷]. در ورودی کارآزمایی، ۲۸ درصد بیماران نمرات ۱۴ یا بالاتر را کسب کردند که از لحاظ بالینی این مقدار قابل توجه بود. تمرینات ورزشی در مقایسه با گروه کنترل در سه ماه به میزان قابل توجهی باعث بهبود نمرات افسردگی گردید که با یک پاسخ کوچک‌تری در یک سال همراه بود. یک متآنالیز از ۱۶ کارآزمایی تصادفی با مجموع ۳۲۲۶ بیمار مبتلا به HF (اکثریت HFref) نشان داد که تمرینات ورزشی باعث کاهش علائم افسردگی شده و این اثر ضدافسردگی ورزش شامل بیماران ۶۵ سال و پایین‌تر می‌شد [۲۸].

#### مرگ‌ومیر و بستری شدن در بیمارستان

اولین مطالعات تصادفی آینده‌نگر برای ارائه شواهدی مبنی بر تأثیر ورزش بر کاهش بستری شدن در بیمارستان و میزان مرگ‌ومیر بیماران مبتلا HF توسط بلاردینلی و همکارانش صورت گرفت [۲۹]. در این مطالعه تعداد ۹۹ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند که ۵۰ نفر از آن‌ها به مدت یک سال برای انجام تمرینات ورزشی روی دوچرخه کارسنج در ۶۰ درصد  $VO_{2peak}$  بکار گرفته شدند. نمره فعالیت تالیوم و  $VO_{2peak}$  در هفته‌های ۸ (۱۸ درصد و ۲۴ درصد) بهبود نشان داد. در این مطالعه پیگیری حدود ۳ سال ادامه یافت و در طی آن ۹ مورد مرگ (همه قلبی) و ۵ بستری شدن به علت نارسایی قلبی در

گروه تحت تمرینات ورزشی رخ داد درحالی که این مقادیر در گروه کنترل به ترتیب ۲۰ و ۱۴ بود (به ترتیب خطر نسبی = ۰/۳۷، ۰/۰۱،  $p = ۰/۰۱$  و خطر نسبی = ۰/۲۹، ۰/۰۲،  $p = ۰/۰۲$ ).

در یک متاآنالیز که اخیراً صورت گرفته ۳۳ کارآزمایی کنترل شده به طور تصادفی تأثیر تمرینات ورزشی و مراقبت معمول را در مجموع ۴۷۴۰ بیمار مبتلابه کلاس های II و III NYHA عملکردی (به ویژه HF rEF) مورد بررسی قرار دادند. در میان ۳۳ مطالعه تصادفی با ۴۷۴۰ شرکت کننده، ۱۵ کارآزمایی با ۱۳۲۸ شرکت کننده و ۱۲ کارآزمایی با ۱۰۳۶ شرکت کننده همگی بستری شدن در بیمارستان و پذیرش های خاص HF را به ترتیب در پیگیری به مدت ۱۲ ماه نشان دادند. میزان کل (RR ۰/۷۵، ۰/۹۵ CI ۰/۶۲، ۰/۹۲؛  $P = ۰/۰۰۵$ ) و پذیرش خاص HF (RR ۰/۶۱، ۰/۹۵ CI ۰/۴۶، ۰/۸؛  $P = ۰/۰۰۲$ ) در گروه تمرینات ورزشی به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود. در ۵ کارآزمایی، افراد تماماً در بیمارستان بستری شده و بیش از ۱۲ ماه پیگیری هیچ تفاوت معنی داری بین گروه ورزش با گروه شاهد نشان نداد (RR ۰/۹۲، ۰/۹۵ CI ۰/۶۶، ۰/۲۹؛  $P = ۰/۶۳$ ).

اثر ورزش بر مرگومیر ناشی از تمامی موارد در بیماران مبتلابه HF در ۲۵ مطالعه با مجموع ۱۸۷۱ شرکت کننده در پیگیری به مدت ۱۲ ماه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج این بررسی نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه ورزشی و گروه کنترل از لحاظ میزان مرگومیر (نسبت خطر (RR) ۰/۹۳؛ ۰/۹۵ CI ۰/۶۹، ۰/۲۷؛  $P = ۰/۵۹$ ) وجود دارد. باین وجود، زمانی که پیگیری طولانی تر شده و تا ۱۲ ماه ادامه یافت، نتایج نشان داد که در ۶ کارآزمایی متشکل از ۲۸۴۵ شرکت کننده میزان مرگومیر ناشی از تمامی موارد کاهش نشان داده است (RR ۰/۸۸، ۰/۹۵ CI ۰/۷۵، ۰/۰۲؛  $P = ۰/۰۷$ ).

آنالیز مقرون به صرفه بودن

یکی از مسائل بسیار مهم در هنگام بررسی مزایای تمرینات ورزشی در HF، تجزیه و تحلیل مقرون به صرفه بودن آن هست. در یک متاآنالیز که اخیراً صورت گرفته است در ۳۳ کارآزمایی کنترل شده به طور تصادفی تأثیر تمرینات ورزشی و مراقبت معمولی را در ۴۷۴۰ بیمار مبتلا به کلاس های II و III عملکرد NYHA (به ویژه HFref) را مورد بررسی قرار دادند [۲۵]. در میان ۳۳ مطالعه تصادفی از ۴۷۴۰ شرکت کننده، ۳ مطالعه تصادفی، داده های اقتصادی را نشان دادند. با استفاده از مدل سازی نمایشی بقاء به ۱۵/۵ سال مشخص شد که میزان مقرون به صرفه بودن و جبران هزینه در بیماران HF شرکت کننده در تمرینات ورزشی به میزان ۱۷۷۳ دلار در سال در مقایسه با گروه کنترل بوده و نیز میزان امید به زندگی در بیماران HF شرکت کننده در تمرینات ورزشی در مقایسه با گروه کنترل به اندازه ۱/۸۲ سال به ازای هر فرد هست. مطالعه HF ACTION در پیگیری ۲/۵ ساله گزارش کرد که بیمار HF به طور متوسط ۰/۰۳ در QALY به دست می آید در صورتی که هر هزینه ۱۱۶۱ USD باشد (فلین، ۲۰۰۹) و با احتمال ۰/۸۹/۹ تخمین زده شد که تمرینات ورزشی مقرون به صرفه تر از مراقبت های معمول با وجود پرداخت حداقل ۵۰،۰۰۰ USD می باشند.

#### تأثیر شدت و حجم تمرینات هوازی

از دهه ۱۹۸۰، بسیاری از مطالعات رابطه ایمنی و اثربخشی تمرینات مداوم هوازی با شدت متوسط (MICE)<sup>۱</sup> در بیماران مبتلا به HF را نشان داده اند [۲۵]. در روزهای اول به کارگیری ورزش در بیمار HF، هیچ ورزشی بیش از تمرینات ورزشی با شدت متوسط توصیه نمی شود. در برخی مطالعات قبلی نشان داده شد که یک رابطه معکوسی بین پاسخ-فعالیت بدنی و بیماری وجود دارد [۳۰-۳۲]، به طوری که تمرینات ورزشی با شدت بالاتر می توانند در تعداد روزهای کمتر انجام شده و همان مزیت های سلامتی ورزش با شدت متوسط را بدهند.

---

1- moderate-intensity continuous exercise

ورزش متناوب با شدت بالا (HIIIE)<sup>۱</sup> شامل استفاده از دوره‌های کوتاه‌مدت ورزش با دوره‌های استراحت بین ورزش هست. مدت و شدت ورزش و استراحت می‌تواند در روش‌های مختلف متفاوت باشد. در یک مطالعه روی بیش از ۵۰۰۰ مرد و زن سالم مشخص شده که شدت نسبی تمرینات ورزشی در کاهش خطر مرگ‌ومیر بیماری‌های عروق کرونر قلب نسبت به مدت‌زمان ورزش از اهمیت بیشتری برخوردار هست [۳۳]. پزشکان و محققان اخیراً شروع به تحقیق در مورد تمرینات HIIIE به‌عنوان مداخله‌ای برای بیماران HF کرده‌اند.

تمرینات ورزشی با شدت بالا ممکن است برخی از مزیت‌ها را نسبت به تمرینات ورزشی با شدت متوسط داشته باشند اما هنوز شواهد در رابطه با این موضوع محدود هست. یک کارآزمایی تصادفی که روی ۲۷ بیمار مبتلا به HF مزمن پایدار پس از آنفارکتوس صورت گرفت نشان داد که تمرینات ورزشی متناوب هوازی با شدت بالا (چهار دوره متناوب ۴۰ دقیقه‌ای تا حداکثر ۹۵ درصد ضربان قلب) موجب افزایش ۴۶ درصدی در  $VO_{2peak}$  در افرادی می‌شود که HIIIE انجام می‌دهند درحالی‌که این میزان برای افرادی که MICE را انجام داده‌اند ۱۴ درصد هست (در ۷۰ درصد اوج ضربان قلب، ۴۵ درصد افزایش در مقابل ۱۴ درصد افزایش). این مطالعه همچنین نشان داد که تمامی مقیاس‌های مربوط به عملکرد سیستمولیک و دیاستولیک LV پس از HIIIE به‌طور قابل توجهی بهبود یافته بود ولی در MICE این‌گونه نبود [۲۴]. فریسین و همکاران [۳۴] از یک برنامه ۸ هفته‌ای HIIIE استفاده کرده و مشاهده کردند که میزان  $VO_{2peak}$  به‌اندازه ۲۷ درصد افزایش نشان داده است. در مطالعه FU و همکاران [۳۵]، بیماران مبتلا به HF که تحت برنامه HIIIE به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند میزان ۲۲ درصد افزایش در  $VO_{2peak}$  را نشان دادند. در این مطالعه مشخص شد که فقط گروه شرکت‌کننده در HIIIE بهبود قابل توجهی در CO و همچنین کسر خروجی LV را نشان دادند. کریسوهو و همکاران [۳۶] اثرات ۱۲

---

1- High intensity intermittent exercise

هفته تمرینات ورزشی HIIE را مورد بررسی قرار داده و مشاهده کردند که  $VO_{2peak}$  به اندازه ۳۱ درصد بهبود یافته است. اسمارت و استیل در یک برنامه ۱۶ هفته‌ای که اثر تمرینات ورزشی HIIE را با تمرینات MICE مورد مقایسه قرار دادند افزایش معنی‌داری را فقط در گروه HIIE (۲۱ درصد) گزارش کردند؛ اما گزارشی در مورد بهبود قابل توجه در کسر خروجی LV، حجم انتهای سیستولیک و انتهای دیاستولیک و سرعت سیستولیک و دیاستولیک در بیماران قرار گرفته تحت ۱۶ هفته تمرینات HIIE یا MICE نشد. یک متاآنالیز شامل هفت کارآزمایی تصادفی که تأثیر تمرینات ورزشی با شدت بالا را با تمرینات ورزشی با شدت متوسط در بیماران مبتلا به HFrefractory پایدار مورد مقایسه قرار داد، نشان داد که تمرینات ورزشی با شدت بالا باعث بهبود بیشتر تحمل ورزش شده اما این تمرینات تأثیر معنی‌داری بر LVEF در حالت استراحت ندارند [۳۸]. یک بررسی سیستماتیک نشان داد که انجام تمرینات ورزشی با شدت بالا در بیماران مبتلا به HF ممکن است اثر مثبت بیشتری در اوج اکسیژن مصرفی داشته باشد [۳۹]. در حال حاضر تمام داده‌ها با استفاده از HIIE در بیماران HF پشتیبانی کرده اما هنوز لازم است که به برخی از سؤالات در این زمینه از جمله نحوه انتخاب شدت ورزش، تعداد دفعات ورزش، مدت‌زمان، نحوه ارزیابی مزایا و خطرات احتمالی آن پاسخ داده شود.

## ۲-۱-۲ تمرینات مقاومتی

تمرینات مقاومتی (RT) شامل ورزش ایزوتونیک و ورزش ایزومتریک هست. ورزش ایزوتونیک (پویا) که سبب حرکت عضلات می‌شود اغلب تحت عنوان دو گروه انقباض ایزوتونیک (کوتاه کردن تارهای عضلانی که شایع‌ترین نوع عمل عضلانی هست) و یا اکسنتریک (افزایش طول تارهای عضلانی نظیر زمانی که وزن در برابر گرانش کاهش می‌یابد) طبقه‌بندی می‌شود. ورزش ایزومتریک (پایا) به حرکت هیچ اندامی منجر نمی‌گردد. میزان فعالیتی که عمدتاً هوازی یا بی‌هوازی هست، در درجه اول وابستگی بسیار بالایی به ظرفیت فرد برای انجام این نوع فعالیت دارد. در طول ورزش ایزومتریک، افزایش در

HR و هر دو SBP و DBP تقریباً متناسب با نیروی اعمال شده نسبت به حداکثر نیروی ممکن هست که یک فرد می تواند باعث شود (درصد حداکثر قدرت انقباض ارادی (MVC)<sup>۱</sup>). حجم ضربات عمدتاً بدون تغییر مانده به جز در سطوح بالای تنش (بالتر از ۵۰ درصد MVC) که در آن صورت ممکن است تا زیر مانور والساوا کاهش یابد که نتیجه آن افزایش متوسط در خروجی قلب، با افزایش کمی در  $VO_2$  هست. علیرغم افزایش خروجی قلب، جریان خون به عضلات غیر انقباضی چندان افزایش نمی یابد که این امر احتمالاً به علت رفلکس کاهش قطر عروق هست. در MVC بالا یا مساوی ۳۰-۲۰ درصد، فشار داخل عضلانی بیش از فشار داخل رگی در عضلات انقباضی شده و جریان خون موضعی به طور قابل توجهی کاهش می یابد، این امر باعث ایجاد ایسکمی عضلانی و هیپوکسی می گردد. توأم بودن کاهش قطر عروق و افزایش خروجی قلب منجر به افزایش غیرمستقیم SBP، DBP، میانگین BP و مقاومت عروق محیطی می گردد [۴۰، ۴۱]. در جدول ۳،۱ مقایسه تأثیر تمرینات استقامتی هوازی با تمرینات قدرتی بر متغیرهای سلامت و آمادگی جسمانی ارائه شده است [۴۲].

در بیماران مبتلابه HF، علیرغم وجود ناهنجاری های مشخص عضله اسکلتی [۴۳]، بر اساس گزارش های موجود RT دلسردکننده هست که این نیز به علت وجود نگرانی هایی در رابطه با اختلال بیشتر عملکرد LV و پتانسیل بازسازی معکوس LV مرتبط با افزایش پس از بار در طول مرحله بلند کردن وزنه هست. در عمل، پاسخ های همودینامیکی که توسط بیماران دارای HF در تمرینات ورزشی با شدت بالا داده می شود، بیش از سطوح به دست آمده در طول آزمون ورزش استاندارد نبوده [۴۴] و هیچ بازسازی معکوسی پس از RT گزارش نشده است [۴۵]. بنابراین، تمرین بالینی این یافته را تأیید می کند که RT ممکن است در برنامه های توان بخشی بیماران مبتلابه HF بدون هیچ خطری بکار گرفته شود، اگرچه هنوز نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه هست [۴۶، ۴۷]. در زنان مسن تر

---

1- maximum voluntary contraction

دارای HF که به‌طور تصادفی به مدت ۱۰ هفته تحت RT یا در گروه کنترل قرار گرفتند مشخص شد که میزان قدرت عضلانی به میزان ۴۳٪ و میزان مسافت راه رفتن در ۶ دقیقه به میزان ۴۹ درصد افزایش نشان داد. بعلاوه در این افراد یک افزایش ۲۹۹ درصدی در میزان استقامت پایین‌تر از حداکثر اندازه‌گیری شده توسط تعداد دفعات بالا بردن در یک شدت ۹۰ درصد حد پایه یک تکرار بیشینه مشاهده گردید (حداکثر وزنی که می‌تواند برای تکمیل یک تکرار بکار برده شود، ۱-RM) [۴۵].

باین‌حال در این مطالعه توده عضلانی کل در زنان مسن دارای HF بدون تغییر ماند. به نظر می‌رسد اثرات RT در HF به‌طور مستقیم به بهبود اختلالات غیر ساختاری عضله اسکلتی و / یا عملکرد عصبی-عضلانی مربوط گردد به‌جای اینکه باعث افزایش حجم عضله به کار گرفته گردد.

جدول ۳،۱ مقایسه تأثیر تمرینات استقامتی هوازی با تمرینات قدرتی بر متغیرهای سلامت و آمادگی جسمانی. ↑ نشان‌دهنده افزایش مقادیر؛ ↓، کاهش مقادیر؛ °، بدون تغییر ماندن مقادیر؛ ۱ فلش، اثر کوچک؛ ۲ فلش، اثر متوسط؛ ۳ فلش، اثر بزرگ؛ HDL کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا، LDL کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم.

متغیر	ورزش هوازی	ورزش مقاومتی
ترکیب بدن		
تراکم مواد معدنی استخوان	↑↑	↑↑
درصد چربی بدن	↓↓	↓
توده بدون چربی بدن	°	↑↑

متغیر	ورزش هوازی	ورزش مقاومتی
قدرت عضله	↑۰	↑↑↑
متابولیسم گلوکز		
پاسخ انسولین به چالش گلوکز	↓↓	↓↓
میزان انسولین پایه	↓	↓
حساسیت به انسولین	↑↑	↑↑
لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما		
کلسترول HDL	↑۰	↑۰
کلسترول LDL	↓۰	↓۰
تری گلیسیریدها	↓↓	↓۰
دینامیک‌های قلبی عروقی		
ضربان قلب در حالت استراحت	↓↓	۰
حجم ضربات، استراحت و ماکزیمال	↑↑	۰
خروجی قلب، استراحت	۰	۰
خروجی قلب، ماکزیمال	↑↑	۰
SBP در استراحت	↓۰	۰
DBP در استراحت	↓۰	۰
Vo <sub>2max</sub>	↑↑↑	↑۰
زمان استقامت حداکثر و پایین‌تر از حداکثر	↑↑↑	↑↑
میزان ورزش پایین‌تر از حداکثر - تولید فشار	↓↓↓	↓↓
میزان متابولیک پایه	↑	↑۰
کیفیت زندگی مرتبط با سلامت	↑۰	↑۰

یک مطالعه غیر تصادفی کوچک متشکل از ترکیب تمرینات هوازی و مقاومتی در یک گروه از بیماران HF، نشان داد که با انجام تمرینات ورزشی یک کاهشی در انتهای N پیش پپتید ناتریوریتیک مغز (NP-proBNP) بدون هیچ‌گونه تغییر منفی در بازسازی و یا ایمنی رخ می‌دهد [۴۸]. سایر مطالعات کوچک نیز گزارش کردند که با انجام تمرینات مقاومتی ساختار عضله و فعالیت مجدد عروق بهبود



می‌یابد [۴۹، ۵۰]. با این حال، یک بررسی سیستماتیک نشان داد که تمرینات هوازی همراه با تمرینات قدرتی در مقایسه با تمرینات هوازی به تنهایی تأثیر چندانی بر روی  $VO_{2max}$  ندارند [۵۱]. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ورزش هوازی در حجم بطن چپ تأثیر گذاشته که این نیز ممکن است با افزودن تمرینات قدرتی کاهش یافته یا از بین برود [۱۳]. بنابراین کارهای مطالعاتی بیشتری در این زمینه مورد نیاز هست.

کاهش ظرفیت اکسیداتیو عضله اسکلتی [۵۲]، کاهش تراکم میتوکندریایی [۵۳، ۵۴] و / یا عملکرد [۵۵-۵۷]، ممکن است در عدم تحمل ورزش سهمیم باشند. مطالعاتی که از ترکیب برنامه‌های ورزش هوازی و مقاومتی در بیماران HF استفاده کرده‌اند نشان می‌دهند که در این افراد با انجام این تمرینات میزان آمادگی جسمانی هوازی و قدرت عضلانی بهبود یافته [۵۸-۶۰] که با بهبود عملکرد میتوکندریایی نیز همراه هست [۶۰]. با این حال، میکائیل ج. توث و همکاران نشان دادند که با حذف اثرات گیج‌کننده عدم استفاده عضله و سایر فاکتورهای مرتبط با بیماری، سندرم HF اثر کمتری بر بیولوژی میتوکندریایی عضله اسکلتی خواهد داشت. علاوه بر این، اثرات مفید تمرینات مقاومتی بر عملکرد جسمانی در بیماران HF و گروه کنترل به احتمال زیاد به تغییرات در بیولوژی میتوکندریایی مربوط نمی‌شود. مطالعه مایکل جی. توث نشان داد که احتمالاً بهبود بیولوژی میتوکندری بیشتر مربوط به فعالیت‌های هوازی باشد.

### ۳-۱-۲ تمرینات عضلات دمی

بررسی‌ها نشان داده است که عوامل تنفسی خود یک عامل محدودکننده ورزشی در بیماران مبتلابه نارسایی قلبی (HF) می‌باشند. ناهنجاری‌های تنفسی در HF اغلب عامل محدودکننده‌ای بوده که پاسخ‌های تنفسی را در طول ورزش در HF نشان می‌دهد که توسط ویژگی‌های زیر تشخیص داده می‌شود [۶۱]: (۱) کاهش حجم جاری، دی‌اکسید کربن انتهای جاری، اوج اکسیژن مصرفی ( $VO_2$ )،

نسبت حجم جاری به میزان تهویه ( $VT / VE$ )<sup>۱</sup>؛ و (۲) افزایش میزان تنفس،  $VE$ ، نسبت حداکثر تهویه فضای مرده به حجم جاری ( $VD / VT$ )<sup>۲</sup>، نسبت تهویه به  $VO_2$  ( $VE / VO_2$ ) و شیب دی‌اکسید کربن مصرفی /  $VE / VCO_2$  (۳). عوامل اصلی محدودکننده پرفیوژن در HF عبارت‌اند از: ضعف عملکرد بطن راست، افزایش فشارخون شریان ریه و افزایش مقاومت عروق ریوی (PVR). بخش قابل توجهی از مقالات منتشرشده نشان داده‌اند که ضعف عضله تنفسی دارای علائمی از جمله عدم تحمل ورزش، تهویه ناکافی و نتایج غیرطبیعی آزمون ورزش قلبی ریوی (CPX)<sup>۳</sup> هست [۲۰، ۶۲-۶۴]. شواهد پیشین نشان می‌دهند که تمرینات عضلات دمی (IMT)<sup>۴</sup> ممکن است توانایی ورزش در بیماران مبتلا به HF مزمن را بهبود بخشد. در ۵ بررسی سیستماتیک، نقش تمرینات ورزشی عضلات دمی موردبررسی قرار گرفته و با گروه شاهد در HF مقایسه شد که نتایج هر بررسی در مورد بسیاری از تظاهرات پاتوفیزیولوژیک HF مطلوب بود [۶۵-۶۹]. در این بررسی‌ها ۲۲ مطالعه با مجموع ۱۰۷۸ شرکت‌کننده مورد ارزیابی قرار گرفت. مدت درمان و شرکت در تمرینات ورزشی ۴ تا ۱۲ هفته با روزانه ۱۵ تا ۳۰ دقیقه و به تعداد ۳ تا ۷ روز در هر هفته بود. از این ۲۲ مطالعه، هجده مطالعه کارآزمایی کنترل‌شده به صورت تصادفی شده بوده و چهار مطالعه از نوع شبه تجربی بودند. اغلب مطالعات IMT در بیماران مبتلا به HF انجام‌شده و یک مطالعه IMT برای بیماران مبتلا به HFpEF مفید نشان داده شد [۷۰]. نتایج این مطالعات نشان داد که IMT به‌طور قابل توجهی باعث بهبود علائم HF از قبیل تنگی نفس، کیفیت زندگی، تعادل، قدرت عضلانی محیطی و جریان خون، فعالیت عصبی عضلانی محیطی، ضربان قلب، میزان تنفس، اوج  $VO_2$ ، مسافت آزمون راه رفتن در ۶ دقیقه، تهویه، شیب  $VE / VCO_2$ ، بازده مصرف اکسیژن، توان گردش خون، کینتیک بازیابی اکسیژن

- 
- 1- tidal volume to ventilation ratio
  - 2- ventilation to tidal volume ratio
  - 3- cardiopulmonary exercise testing
  - 4- cardiopulmonary exercise testing

و چندین شاخص مربوط به عملکرد قلب می‌گردد [۷۰]. در این متاآنالیز غیریکنواختی قابل توجهی در بین مطالعات مشاهده نگردید. افراد مبتلا به ضعف عضلات دمی پایین‌تر از حد پایه بهبودی بیشتری را نشان دادند. در یک مطالعه که چنین نتایجی را نشان نداد، تعداد کمی از افراد در هر گروه ( $n = 8$ ) وجود داشت که در IMT نظارت‌شده فقط به مدت ۱۵ دقیقه، دو بار در روز به مدت ۸ هفته در ۳۰ درصد حداکثر فشار تنفسی (MIP)<sup>۱</sup> شرکت کرده بودند [۷۱].

۲-۲ تأثیر ورزش بر نارسایی قلبی با کسر خروجی حفظ‌شده نارسایی قلبی با کسر خروجی حفظ‌شده (HFpEF)<sup>۲</sup> به‌عنوان عدم توانایی بطن‌ها در پذیرش بهینه خون از دهلیز با پاسخ کند شده حجم انتهایی دیاستولیک تعریف می‌شود که این پاسخ‌دهی کند توسط محدود کردن حجم ضربات و خروجی قلب رخ می‌دهد. HFpEF در سالمندان و زنان شیوع بالاتری داشته و ممکن است با فشارخون بالا، دیابت و فیبریلاسیون دهلیزی مرتبط باشد [۷۲، ۷۳]. عدم تحمل ورزش و کاهش کیفیت زندگی از علائم مزمن اولیه در بیماران HFpEF هست. اختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ (LV) به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های مربوط به عدم تحمل ورزش در این بیماران شناخته‌شده است [۷۴].

روش‌های مرسوم بکار برده شده برای درمان نارسایی قلبی تا حد زیادی در بیماران HFpEF بی‌تأثیر هست [۷۲، ۷۵-۷۷]. در چندین مطالعه اخیر استفاده از تمرینات ورزشی به‌عنوان یک استراتژی مدیریت درمانی در بیماران مبتلا به HFPEF مورد ارزیابی قرار گرفته [۸۳-۷۸] که نتایج این مطالعات نشان داده است ورزش در این بیماران باعث بهبود تحمل ورزش و عملکرد دیاستولیک می‌گردد. اخیراً یک متاآنالیز توسط پاندا آمباریش در سال ۲۰۱۵ منتشر شده است که شامل شش کارآزمایی تصادفی

---

1- maximal inspiratory pressure

2- Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

کنترل شده و اعمال تمرینات ورزشی در ۲۷۶ بیمار مبتلا به HfPEF هست [۸۴]. در این بررسی‌ها مشاهده گردید که تمرینات ورزشی باعث بهبود آمادگی جسمانی سیستم قلبی ریوی (CRF)<sup>۱</sup> (میلی‌لیتر/کیلوگرم در دقیقه؛ اختلاف میانگین وزنی، ۲/۷۲؛ فاصله اطمینان ۹۵ درصد، ۳/۶۵-۱/۷۹) و کیفیت زندگی (برآورد شده با استفاده از پرسشنامه زندگی با نارسایی قلبی مینه‌سوتا (MLHFQ)؛ اختلاف میانگین وزنی، ۳/۹۷؛ فاصله اطمینان ۹۵ درصد، ۷/۲۱- تا ۰/۷۲-) در افراد بیمار در مقایسه با گروه شاهد می‌گردد؛ اما در این افراد کسر خروجی و مقیاس عملکرد دیاستولیک (نسبت E / A) تغییر قابل توجهی را نشان نداد.

باین حال یک متآنالیز دیگری که در سال ۲۰۱۵ توسط گودرون دیبرگ و همکاران صورت گرفت تا حدی نتایج متفاوتی را نشان داد [۸۵]. متآنالیز گودرون شامل ۷ کارآزمایی (جدول ۳،۳) با مجموع ۲۸۵ شرکت‌کننده دارای HFpEF بود. هر دو متآنالیز مزیت‌های مشابهی را برای ورزش در رابطه با CRF و کیفیت زندگی (از جمله MLHFQ و ۳۶ فرم کوتاه بررسی سلامت (SF-36)) نشان دادند ولی فقط متآنالیز گودرون نشان داد که ورزش دارای اثرات مفیدی در عملکرد دیاستولیک و شیب  $VE/VCO_2$  هست. مطابق این داده‌ها MD شیب  $VE/VCO_2$  برابر  $-1.1 \text{ ml.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (۰/۸۵) (۰/۹۵) CI. به ۰/۰۵، ۱/۶۵،  $p = ۰/۰۴$ )؛ عملکرد دیاستولیک؛ MD نسبت E/A برابر ۰/۰۷ (۰/۹۵) CI ۰/۰۲ به ۰/۱۲، ۰/۰۰۵،  $p = ۰/۰۰۵$ )؛ MD نسبت  $E/E'$  حدود  $۲/۳۱ - (۳/۴۴ \text{ CI } ۰/۹۵)$  (به ۱/۱۹،  $p < ۰/۰۰۴$ )؛ MD زمان کاهش سرعت ( $D_T$ ) برابر  $۱۳/۲ \text{ ms} - (۱۹/۸ \text{ CI } ۰/۹۵)$  (به ۶/۵،  $p = ۰/۰۰۰۱$ ) بود. این اولین متآنالیزی بود که نشان داد تمرینات ورزشی قادرند این جنبه از عملکرد دیاستولیک را به‌طور قابل توجهی بهبود بخشند. پس از تمرینات ورزشی سه مقیاس عملکرد دیاستولیک به سمت نرمال شدن سوق پیدا کردند. بهبود عملکرد دیاستولیک ناشی از تمرینات ورزشی قبلاً در افراد سالم نیز به

اثبات رسیده بود [۸۶] درحالی که مطالعه قبلی انجام شده در افراد دارای HFpEF نتوانست روند پیشروی در بهبود  $E/A$  و  $D_T$  که در افراد مبتلابه HfpEF مشاهده شده بود را نشان دهد [۷۰]؛ بنابراین لازم است که برای ارائه اطلاعات دقیق تر در مورد اثر ورزش بر عملکرد دیاستولیک در افراد HFpEF مطالعات خوب طراحی شده بیشتری صورت بگیرد. هر دو متآنالیز نشان دادند که استفاده از تمرینات ورزشی در این افراد از ایمنی کافی برخوردار بوده و هیچ گزارش مرگی که به طور مستقیم به ورزش مربوط شود در این بررسی ها مشاهده نگردید.

جدول ۳,۲ مداخلات گروه کنترل و گروه ورزشی مطالعات مورد استفاده در متآنالیز				
مداخله گروه تمرینات ورزشی	مداخله گروه کنترل	مدت زمان (هفته)	نتیجه اندازه گیری شده	
گاری و همکاران	مداخله پیاده روی بر اساس جامعه خود نظارتی + برنامه آموزش در خانه.	۱۲	ظرفیت ورزشی به عنوان آزمون ۶ دقیقه راه رفتن کیفیت زندگی	ملاقات هفتگی همراه با برنامه آموزش در خانه
	مداخله پیاده روی همراه با نظارت بر ضربان قلب در ابتدا با شدت ۴۰ درصد ضربان قلب فرد مورد نظر برای یک هفته همراه با افزایش تدریجی تا ۶۰ درصد تا زمانی که تحمل شود			
کیتزمن و همکاران	تمرینات ورزشی استقامتی نظارت شده (پیاده روی میدانی + دوچرخه سواری) ۳× در هفته	۱۶	اوج اکسیژن مصرفی عملکرد سیستمیک و دیاستولیک توسط اکو ابعاد LV کیفیت زندگی	پیگیری با تلفن هر دو هفته بدون صحبت کردن در مورد رفتار ورزشی
	۱-۲ هفته: ورزش در ۴۰ تا ۵۰ درصد اوج $VO_2$ همراه با افزایش تدریجی در مدت زمان			
	۳-۱۶ هفته: شدت ورزش در ۶۰ تا ۷۰٪ اوج $VO_2$ و افزایش مدت زمان تا ۱۵ تا ۲۰ دقیقه			
ادلمن و همکاران	نظارت شده، استقامتی (دوچرخه سواری) + تمرینات مقاومتی	۲۴	اوج اکسیژن مصرفی عملکرد سیستمیک و دیاستولیک توسط اکو ابعاد LV کیفیت زندگی	مراقبت معمولی و حفظ فعالیت های معمول
	۱-۴ هفته: تمرینات استقامتی هوازی در ۵۰ تا ۶۰ درصد اوج $VO_2$			
	۵-۱۲ هفته: استقامتی هوازی در ۷۰ درصد اوج پایه $VO_2$ + تمرینات مقاومتی			
آلویس و همکاران	تمرینات استقامتی نظارت شده روی تردمیل / دوچرخه کارسنج	۲۴	اوج اکسیژن مصرفی عملکرد سیستمیک و دیاستولیک	مراقبت عادی همراه با پیگیری منظم کاردیولوژیست
	۱-۴ هفته: تمرینات در ۷۰ تا ۷۵٪ اوج $VO_2$			

توسط اکو				
ابعاد LV			هفته ۵ تا ۲۴: تمرینات در ۷۰ تا ۷۵٪ اوج $V_{O_2}$	
کیفیت زندگی				
اوج اکسیژن مصرفی	۱۶	مراقبت معمولی و حفظ سطوح فعالیت‌های معمول	نظارت شده، بیمار سرپایی، تمرینات ورزشی با دوچرخه کارسنج	اسمارت و همکاران
عملکرد سیستمیک و دیاستولیک			شدت اولیه ۶۰ تا ۷۰٪ اوج $V_{O_2}$	
توسط اکو			افزایش تدریجی در شدت ورزش ۲ تا ۵ وات در هفته تا زمان تحمل	
ابعاد LV				
کیفیت زندگی				

جدول ۳،۳ مشخصات بیمار و تمرینات ورزشی در کارآزمایی‌های کنترل شده به صورت تصادفی مورداستفاده در مطالعات متاآنالیز تمرینات ورزشی در بیماران HFpEF

مقیاس‌های اندازه‌گیری شده	مشخصات تمرینات	شرکت کنندگان در آنالیز نهایی	حضور در جلسات (%)	کشور	مطالعه
LVEF	۶ ماه تمرینات ورزشی فاصله‌ای.	کل بیماران N=۹۸	۱۰۰	پرتغال	آلویس (۲۰۱۲)
عملکرد دیاستولیک	اولین ماه، ۳ جلسه در هفته و ۱۵ دقیقه در ۷۰ تا ۷۵٪ حداکثر ضربان قلب. سپس ۵ ماه ۳ جلسه در هفته و ۳۵ دقیقه در ۷۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب	ورزش (> ۵۵٪): n=۲۰، میانگین سنی ۶۲/۹. گروه کنترل n=۱۱ ورزش (۵۴٪-): n=۲۳، میانگین سنی ۶۳/۶. گروه کنترل n=۱۰، کنترل ورزشی (۴۵٪<): n=۲۲، میانگین سنی ۶۲/۱۰. گروه کنترل n=۱۲			
		کلاس NYHA I/II/III/IV			
LVEF	۳۲ جلسه تمرینات ورزشی مداوم.	کل بیماران	۳۴- گروه تمرینات	آلمان	ادلمن

جدول ۳،۳ مشخصات بیمار و تمرینات ورزشی در کارآزمایی‌های کنترل‌شده به‌صورت تصادفی مورداستفاده در مطالعات متاآنالیز تمرینات ورزشی در بیماران HFpEF				
اوج VO <sub>2</sub>	۱-۴ هفته، ۲ جلسه در هفته. ۲۰-	N=۶۴	ورزشی شرکت‌کننده در	(۲۰۱۱)
ضربان قلب	۴۰ دقیقه ۵۰-۶۰٪ اوج VO <sub>2</sub> .	ورزش: n=۴۴، ۲۴ m/۲۰f، میانگین سنی ۶۴	بیش از ۵۲٪، ۹۰٪ در	
6MWT	هفته ۵ به بعد، ۳ جلسه در هفته در ۷۰٪ از اوج VO <sub>2</sub> و تمرینات	کنترل ورزش: N=۲۰، ۱۲ m/۸f، میانگین سنی ۶۴	۷۰-۹۰٪ و ۱۴٪ در ۷۰٪ جلسات ورزشی	
MLHF	مقاومتی، ۱۵ تکرار در ۶۰-۶۵٪	کلاس NYHA II/III		
SF36	۱-RM			
6MWT	۱۲ هفته تمرینات پیوسته	کل بیماران N = ۲۸	۱۰۰	آمریکا
MLHF	(پیاپی روی). ۳ جلسه در هفته، ۲۰-۴۰ دقیقه در ۶۰-۴۰٪ حداکثر ضربان قلب	ورزش: n=۱۵، ۱۵f، میانگین سنی ۶۷. کنترل: N=۱۳، ۱۳f، میانگین سنی ۶۹		گری (۲۰۰۴)
		کلاس NYHA II/III		
MLHF	۶ هفته تمرینات تحریک الکتریکی	کل بیماران N=۳۰	۱۰۰	یونان
KCCQ	عملکردی (FES). ۵ جلسه در هفته، ۳۰ دقیقه ۲۵ هرتز برای ۵ ثانیه و بعد ۵ ثانیه استراحت	ورزش: n=۱۵، ۶ m/۹f، میانگین سنی ۶۹. کنترل: N=۱۵، ۶ m/۹f، میانگین سنی ۶۸/۵		کاراویداس (۲۰۱۳)
BDI		کلاس NYHA II/III		
6MWT				
دیاستولیک				
عملکرد				
BNP				
LVEF	۴ ماه ۱۶ هفته تمرینات مداوم، ۳ جلسه در هفته، ۶۰ دقیقه در ۴۰-	کل بیماران N=۶۳	۸۶ آزمون نهایی	آمریکا
اوج VO <sub>2</sub>				کیتزمن (۲۰۱۳)
VE/VCO <sub>2</sub>	۷۰٪ HRR	ورزش: n=۲۴، ۲۳ m/۹f، میانگین سنی ۷۰.		
ضربان قلب				



جدول ۳،۳ مشخصات بیمار و تمرینات ورزشی در کارآزمایی‌های کنترل‌شده به‌صورت تصادفی مورداستفاده در مطالعات متاآنالیز تمرینات ورزشی در بیماران HFpEF				
6MWT		کنترل: N=۳۰، ۲۵ m/۶f، میانگین سنی ۷۰	۸۸ تمرینات ورزشی	
دیاستولیک				
عملکرد				
EDV & ESV				
SBP & DBP				
MLHF				
SF36	کلاس NYHA II/III	کل بیماران N=۲۶	۱۰۰	استرالیا یا پالائو (۲۰۱۳)
LVEF				
VO2				
VE/VCO2				
ضربان قلب				
6MWT				
دیاستولیک	ورزش: n=۱۴، ۷ m/۷f، میانگین سنی ۶۸، کنترل: N=۱۲، ۶ m/۶f، میانگین سنی ۷۴	کلاس NYHA II/III/IV		
عملکرد				
NT-proBNP				
MLHF				
LVEF				
VO2				
VE/VCO2	کل بیماران N=۲۶	۸۷/۶	استرالیا یا اسمارت (۲۰۱۲)	
ضربان قلب				
دیاستولیک				
عملکرد				
MLHF				
				ورزش: n=۱۲، ۷ m/۵f، میانگین سنی ۶۷، کنترل: N=۱۳، ۶ m/۷f، میانگین سنی ۶۱
دیاستولیک				
عملکرد				
MLHF				

۲-۳ برای مرحله انتهایی نارسایی قلبی پیوند قلب (HTx)<sup>۱</sup> و دستگاه‌های کمکی بطن چپ (LVADs)<sup>۲</sup> به‌عنوان یک روش درمان استاندارد طلایی برای بیماران مبتلابه نارسایی قلبی در مرحله پایانی شناخته شده‌اند؛ اما مطالعات قلبی نشان داده است که در بیماران مبتلابه HF، HTx و LVAD ظرفیت ورزشی و کیفیت زندگی (QOL) افت پیدا می‌کند. به علت عدم آمادگی طولانی‌مدت، تحلیل عضله و قطع شدن عصب قلب، ظرفیت ورزشی در بیماران HTx نسبت به افراد سالم به میزان ۵۰-۶۰ درصد کاهش پیدا می‌کند [۸۷]. ظرفیت ورزشی در بیماران دارای LVAD در مقایسه با بیماران HTx پایین‌تر هست که این ممکن است به دلیل طولانی بودن دوره انتظار HTx همراه با تضعیف وضعیت عملکردی باشد [۸۸]. متآنالیز بیماران HTx [۸۹] نشان داد که تمرینات ورزشی (ET) می‌توانند ظرفیت ورزشی و QOL را در بیماران دارای HTx بهبود بخشند. همچنین ۴ مطالعه اثربخشی ورزش را در بهبود ظرفیت بیماران LAVD به اثبات رساندند [۸۸، ۹۰-۹۲]. در یک مطالعه اخیر، تأثیر تمرینات ورزشی در بیماران دارای نارسایی قلبی در مرحله نهایی، بیماران HTx و بیماران مبتلابه LVAD به ترتیب در آزمون مصرف حداکثر (Pvo2)، پرسشنامه افسردگی بک (BDI) و پرسشنامه اضطراب صفت حالت (STAI)<sup>۳</sup>، فرم کوتاه ۳۶ (SF-36) و آزمون‌های عملکرد ریوی (PFTs)<sup>۴</sup> مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه تمام بیماران تحت نظارت برنامه توان‌بخشی قلبی قرار گرفتند که شامل جلسات ۹۰ دقیقه‌ای، ۳ بار در هفته، به مدت ۸ هفته به همراه یک فیزیوتراپیست در بیمارستان بود. این برنامه ورزشی شامل ورزش انعطاف‌پذیری (دامنه حرکتی، تمرینات کششی)، تمرینات هوازی (آزمون ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (p VO<sub>2</sub>، رتبه‌بندی فشار درک شده ۱۲-۱۴، سی دقیقه در جلسه) تمرینات قدرتی

- 
- 1- Heart transplant
  - 2- left ventricular assist devices
  - 3- State Trait Anxiety Inventory
  - 4- pulmonary function tests

(۲۵۰ تا ۵۰۰ g، اندام‌های فوقانی / تحتانی، ۸ عضله)، ورزش‌های تنفسی و تمرینات آرمیدگی بود. نتایج این مطالعه نشان داد که بهبود قابل‌ملاحظه‌ای در تمام ظرفیت حیاتی اجباری (/)، حجم بازدمی اجباری در ۱ ثانیه (/)، Pvo2، BDI و بیشتر مقادیر نمره‌های SF36 در انتهای ورزش، در مقایسه با دوره پیش از ورزش وجود دارد ( $p < 0/05$ ) [۹۳]. اندرو و همکاران یک مطالعه گذشته‌نگری در مورد توان‌بخشی ورزشی در ۲۰۱ بیمار که پیوند قلب (HTx) را در درمانگاه مایو در تاریخ‌های بین ۱ ژوئن ۲۰۰۰ و ۳۱ جولای ۲۰۱۳ انجام داده بودند، صورت دادند. این محققین اظهار داشتند که تعداد جلسات CR در ۹۰ روز اول پس از HTx پیش‌بینی‌کننده بقاء بیماران دارای پیوند قلب هست که بر اساس نتایج آزمون پیاده‌روی در ۶-دقیقه (۶ MWT) حاصل شد. این مطالعه برای اولین بار ارتباط بین CR و افزایش طول عمر بیماران دارای HTx را نشان داد [۹۴]. به‌منظور روشن‌تر شدن جنبه‌های مفید CR در بیماران دارای HTx، LVAD بایستی مطالعات بیشتری صورت بگیرد.

## References

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 128(16):1810–1852
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 69(12):1167
3. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ et al (2009) The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 11(9):855–862
4. Working Group on Cardiac R, Exercice P, Working Group on Heart Failure of the European Society of C (2001) Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 22(2):125–135
5. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ et al (2003) Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 107(8):1210–1225
6. Lavie CJ, Arena R, Swift DL et al (2015) Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res* 117(2):207–219
7. Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH et al (2010) A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail* 3(4):477–485
8. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR (1989) Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 79(2):324–329
9. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR (1988) Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 78(3):506–515

10. Hambrecht R, Gielen S, Linke A et al (2000) Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial. *JAMA* 283(23):3095–3101
11. Chen YM, Li ZB, Zhu M et al (2012) Effects of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 66(8):782–791
12. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL et al (2009) Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 301(14):1439–1450
13. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D et al (2007) A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 49(24):2329–2336
14. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N (1984) Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol* 53(9):1308–1315
15. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N et al (1983) Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure. *Circulation* 68(2):425–432
16. Kugler J, Maskin C, Frishman WH et al (1982) Regional and systemic metabolic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition during exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* 66(6):1256–1261
17. Wilson JR, Ferraro N (1985) Effect of the renin-angiotensin system on limb circulation and metabolism during exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 6(3):556–563
18. Kokkinos PF, Choucair W, Graves P et al (2000) Chronic heart failure and exercise. *Am Heart J* 140(1):21–28

19. Arcaro G, Cretti A, Balzano S et al (2002) Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 105(5):576–582
20. Walsh JT, Andrews R, Johnson P et al (1996) Inspiratory muscle endurance in patients with chronic heart failure. *Heart* 76(4):332–336
21. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V et al (1995) Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 26(4):975–982
22. Stratton JR, Dunn JF, Adamopoulos S et al (1994) Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol* (1985) 76(4):1575–1582
23. Hambrecht R, Fiehn E, Yu J et al (1997) Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 29(5):1067–1073
24. Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS et al (1999) Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. *J Am Coll Cardiol* 34(4):1170–1175
25. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ et al (2014) Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003331
26. Newhouse A, Jiang W (2014) Heart failure and depression. *Heart Fail Clin* 10(2):295–304
27. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C et al (2012) Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 308(5):465–474
28. RH T, Zeng ZY, Zhong GQ et al (2014) Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 16(7):749–757
29. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G et al (1999) Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure – effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 99(9):1173–1182

30. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB et al (2002) Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 288(16):1994–2000
31. Yu S, Yarnell JW, Sweetnam PM et al (2003) What level of physical activity protects against premature cardiovascular death? The Caerphilly study. *Heart* 89(5):502–506
32. O'Donovan G, Owen A, Bird SR et al (2005) Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate- or high-intensity exercise of equal energy cost. *J Appl Physiol* 98(5):1619–1625
33. Schnohr P, Marott JL, Jensen JS et al (2012) Intensity versus duration of cycling, impact on all-cause and coronary heart disease mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol* 19(1):73–80
34. Freyssin C, Verkindt C, Prieur F et al (2012) Cardiac rehabilitation in chronic heart failure: effect of an 8-week, high-intensity interval training versus continuous training. *Arch Phys Med Rehabil* 93(8):1359–1364
35. TC F, Wang CH, Lin PS et al (2013) Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 167(1):41–50
36. Chrysohoou C, Tsitsinakis G, Vogiatzis I et al (2014) High intensity, interval exercise improves quality of life of patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial. *QJM* 107(1):25–32
37. Smart NA, Steele M (2012) A comparison of 16 weeks of continuous vs intermittent exercise training in chronic heart failure patients. *Congest Heart Fail* 18(4):205–211
38. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C et al (2013) Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 111(10):1466–1469
39. Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH et al (2013) Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with

- heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 1(6):514–522
40. Lind AR, McNicol GW (1967) Muscular factors which determine the cardiovascular responses to sustained and rhythmic exercise. *Can Med Assoc J* 96(12):706–715
41. Mitchell JH, Payne FC, Saltin B et al (1980) The role of muscle mass in the cardiovascular response to static contractions. *J Physiol* 309:45–54
42. Williams MA, Haskell WL, Ades PA et al (2007) Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update – a scientific statement from the American Heart Association Council on clinical cardiology and council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 116(5):572–584
43. Harrington D, Coats AJS (1997) Skeletal muscle abnormalities and evidence for their role in symptom generation in chronic heart failure. *Eur Heart J* 18(12):1865–1872
44. McKelvie RS, McCartney N, Tomlinson C et al (1995) Comparison of hemodynamic responses to cycling and resistance exercise in congestive heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 76(12):977–979
45. CT P, Johnson MT, Forman DE et al (2001) Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* (1985) 90(6):2341–2350
46. Volaklis KA, Tokmakidis SP (2005) Resistance exercise training in patients with heart failure. *Sports Med* 35(12):1085–1103
47. Oka RK, De Marco T, Haskell WL et al (2000) Impact of a home-based walking and resistance training program on quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 85(3):365–369
48. Conraads VM, Beckers P, Vaes J et al (2004) Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 25(20):1797–1805



49. Toth MJ, Miller MS, VanBuren P et al (2012) Resistance training alters skeletal muscle structure and function in human heart failure: effects at the tissue, cellular and molecular levels. *J Physiol-Lond* 590(5):1243–1259
50. Dean AS, Libonati JR, Madonna D et al (2011) Resistance training improves vasoreactivity in end-stage heart failure patients on inotropic support. *J Cardiovasc Nurs* 26(3):218–223
51. Smart N, Marwick TH (2004) Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 116(10):693–706
52. Wiener DH, Fink LI, Maris J et al (1986) Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. *Circulation* 73(6):1127–1136
53. Drexler H, Riede U, Munzel T et al (1992) Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 85(5):1751–1759
54. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R et al (2010) Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J Am Coll Cardiol* 55(18):1945–1954
55. De Sousa E, Veksler V, Bigard X et al (2000) Heart failure affects mitochondrial but not myofibrillar intrinsic properties of skeletal muscle. *Circulation* 102(15):1847–1853
56. Minotti JR, Christoph I, Oka R et al (2009) Impaired skeletal muscle weakness in human heart failure.: alterations in single fiber myosin protein content and function. *Circ Heart Fail* 2:700–706
57. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR (1990) Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 81(2):518–527
58. Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM et al (2008) Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 29(15):1858–1866

59. Feiereisen P, Delagardelle C, Vaillant M et al (2007) Is strength training the more efficient training modality in chronic heart failure? *Med Sci Sports Exerc* 39(11):1910–1917
60. Williams AD, Carey MF, Selig S et al (2007) Circuit resistance training in chronic heart failure improves skeletal muscle mitochondrial ATP production rate—a randomized controlled trial. *J Card Fail* 13(2):79–85
61. Cahalin LP, Arena RA (2015) Breathing exercises and inspiratory muscle training in heart failure. *Heart Fail Clin* 11(1):149–172
62. Hammond MD, Bauer KA, Sharp JT et al (1990) Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest* 98(5):1091–1094
63. Meyer FJ, Zugck C, Haass M et al (2000) Inefficient ventilation and reduced respiratory muscle capacity in congestive heart failure. *Basic Res Cardiol* 95(4):333–342
64. Cahalin LP, Arena R, Guazzi M et al (2013) Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 11(2):161–177
65. Plentz RD, Sbruzzi G, Ribeiro RA et al (2012) Inspiratory muscle training in patients with heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Arq Bras Cardiol* 99(2):762–771
66. Sbruzzi G, Dal Lago P, Ribeiro RA et al (2012) Inspiratory muscle training and quality of life in patients with heart failure: systematic review of randomized trials. *Int J Cardiol* 156(1):120–121
67. Lin SJ, McElfresh J, Hall B et al (2012) Inspiratory muscle training in patients with heart failure: a systematic review. *Cardiopulm Phys Ther J* 23(3):29–36
68. Smart NA, Giallauria F, Dieberg G (2013) Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 167(4):1502–1507
69. Montemezzo D, Fregonezi GA, Pereira DA et al (2014) Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic

- heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 95(7):1398–1407
70. Palau P, Dominguez E, Nunez E et al (2014) Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 21(12):1465–1473
71. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJ (1998) A randomized controlled trial of inspiratory muscle training in stable chronic heart failure. *Eur Heart J* 19(8):1249–1253
72. Bhatia RS, JV T, Lee DS et al (2006) Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355(3):260–269
73. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E et al (2011) Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13(1):18–28
74. Palevo G, Keteyian SJ, Kang M et al (2009) Resistance exercise training improves heart function and physical fitness in stable patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 29(5):294–298
75. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al (2008) Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 359(23):2456–2467
76. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved trial. *Lancet* 362(9386):777–781
77. Bergstrom A, Andersson B, Edner M et al (2004) Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 6(4):453–461
78. Gary RA, Sueta CA, Dougherty M et al (2004) Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart Lung* 33(4):210–218

79. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM et al (2010) Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail* 3(6):659–667
80. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD et al (2011) Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the ex-DHF (exercise training in diastolic heart failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 58(17):1780–1791
81. Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E et al (2012) Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc* 44(5):776–785
82. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L et al (2012) Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congest Heart Fail* 18(6):295–301
83. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM et al (2013) Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 62(7):584–592
84. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ et al (2015) Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 8(1):33–40
85. Dieberg G, Ismail H, Giallauria F et al (2015) Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol* (1985) 119(6):726–733
86. Obert P, Mandigout S, Vinet A et al (2001) Effect of aerobic training and detraining on left ventricular dimensions and diastolic function in prepubertal boys and girls. *Int J Sports Med* 22(2):90–96
87. Marconi C, Marzorati M (2003) Exercise after heart transplantation. *Eur J Appl Physiol* 90(3–4):250–259

88. Kennedy MD, Haykowsky M, Humphrey R (2003) Function, eligibility, outcomes, and exercise capacity associated with left ventricular assist devices: exercise rehabilitation and training for patients with ventricular assist devices. *J Cardpulm Rehabil* 23(3):208–217
89. Hsieh PL, YT W, Chao WJ (2011) Effects of exercise training in heart transplant recipients: a meta-analysis. *Cardiology* 120(1):27–35
90. Ueno A, Tomizawa Y (2009) Cardiac rehabilitation and artificial heart devices. *J Artif Organs* 12(2):90–97
91. Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S et al (2011) Benefits of physical training on exercise capacity, inspiratory muscle function, and quality of life in patients with ventricular assist devices long-term postimplantation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 18(1):33–40
92. Hayes K, Leet AS, Bradley SJ et al (2012) Effects of exercise training on exercise capacity and quality of life in patients with a left ventricular assist device: a preliminary randomized controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 31(7):729–734
93. Karapolat H, Engin C, Eroglu M et al (2013) Efficacy of the cardiac rehabilitation program in patients with end-stage heart failure, heart transplant patients, and left ventricular assist device recipients. *Transplant Proc* 45(9):3381–3385
94. Rosenbaum AN, Kremers WK, Schirger JA et al (2016) Association between early cardiac rehabilitation and long-term survival in cardiac transplant recipients. *Mayo Clin Proc* 91(2):149–156

## فصل ۴

## فواید تمرینات ورزشی بر ظرفیت هوازی در بیماران دارای نارسایی قلبی و کسر خروجی حفظ شده

دانیلو مارسلو لیتی دو پرادو و انیاس آنتونیو روکو

## خلاصه

نارسایی قلب با کسر خروجی حفظ شده (HFpEF)<sup>۱</sup> به عنوان عدم توانایی بطن‌ها در پذیرش بهینه خون از دهلیز همراه با کاهش حجم دیاستولیک توسط محدود شدن حجم ضربات و خروجی قلب تعریف می‌شود. HFrEF در سالمندان و زنان شیوع بیشتری داشته و ممکن است با پرفشاری خون، دیابت و فیبریلاسیون دهلیزی همراه باشد. شدید بودن عدم تحمل ورزش، درد در هنگام تنفس و خستگی در طول تلاش جسمانی، از علائم مهم و مزمن در بیماران HFpEF بوده که تعیین کننده اصلی کیفیت زندگی آنها هست. در این راستا، مطالعات متعددی نشان داده است که در بیماران HFpEF ظرفیت هوازی کاهش یافته که در واقع به معنی پایین تر بودن اوج اکسیژن مصرفی (اوج  $VO_2$ ) هست. علاوه بر این، ظرفیت هوازی پایین تر مشاهده شده در افراد دارای HFpEF ممکن است به علت وجود نقص در هدایت، انتقال و انتشار  $O_2$  (به ترتیب کاهش برون ده قلب و اختلاف اکسیژن خون سرخرگی - سیاهرگی) باشد.

---

1- Heart failure with preserved ejection fraction

برنامه تمرینات ورزشی می‌تواند به بهبود عملکرد فیزیولوژیکی کمک کرده تا ظرفیت هوازی و کیفیت زندگی بیماران HFpEF را بهبود بخشد؛ بنابراین، هدف اول این فصل، روشن کردن مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مرتبط با کاهش ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF هست. هدف دوم این است که آیا تمرینات ورزش هوازی این قابلیت را دارند که ظرفیت هوازی و کیفیت زندگی بیماران HFpEF را بهبود بخشند.

کلمات کلیدی: ورزش • ظرفیت هوازی • نارسایی قلب دارای کسر خروجی حفظ‌شده

#### ۱ مقدمه

نارسایی قلب با کسر تزریقی حفظ‌شده (HFpEF) به‌عنوان عدم توانایی بطن‌ها در پذیرش بهینه خون از دهلیز همراه با کاهش حجم دیاستولیک توسط محدود شدن حجم ضربات و خروجی قلب تعریف می‌شود. HFpEF در سالمندان و زنان شیوع بیشتری داشته و ممکن است با پرفشاری خون، دیابت و فیبریلاسیون دهلیزی همراه باشد [۲، ۳]. همچنین یادآوری شده است که بیماران مبتلابه نارسایی مزمن قلبی دارای عملکرد سیستولیک نرمال و یا کاهش‌یافته، هر دو دارای میزان مرگ‌ومیر مشابهی می‌باشند [۳، ۴].

بالا بودن عدم تحمل ورزش و در نتیجه کاهش کیفیت زندگی از علائم اولیه و مزمن در بیماران HFpEF هست. مطالعات قبلی در این زمینه نشان داده است که در بیماران HFpEF ظرفیت هوازی در مقایسه با گروه کنترل سن / جنس مشابه کاهش‌یافته که این به معنای پایین‌تر بودن میزان اکسیژن مصرفی (حداکثر  $VO_2$ ) هست [۵]. در حقیقت، ظرفیت هوازی پایین مشاهده‌شده در افراد مبتلابه HFpEF ممکن است به دلیل وجود اختلال در هدایت، انتقال و انتشار  $O_2$  (به ترتیب کاهش

برون ده قلب و اختلاف اکسیژن خون سرخرگی - سیاهرگی) باشد. علاوه بر این، شواهد علمی [۵] نشان می‌دهد که فاکتورهای محیطی "غیر قلبی" در عدم تحمل ورزش در بیماران HFpEF از اهمیت زیادی برخوردار می‌باشند. از جمله مکانیسم‌های محیطی بالقوه که می‌توانند باعث کاهش تحمل ورزش در افراد HFpEF گردد شامل آتروفی عضله اسکلتی و کاهش تارهای نوع I عضله (اکسیداتیو) می‌باشند [۵].

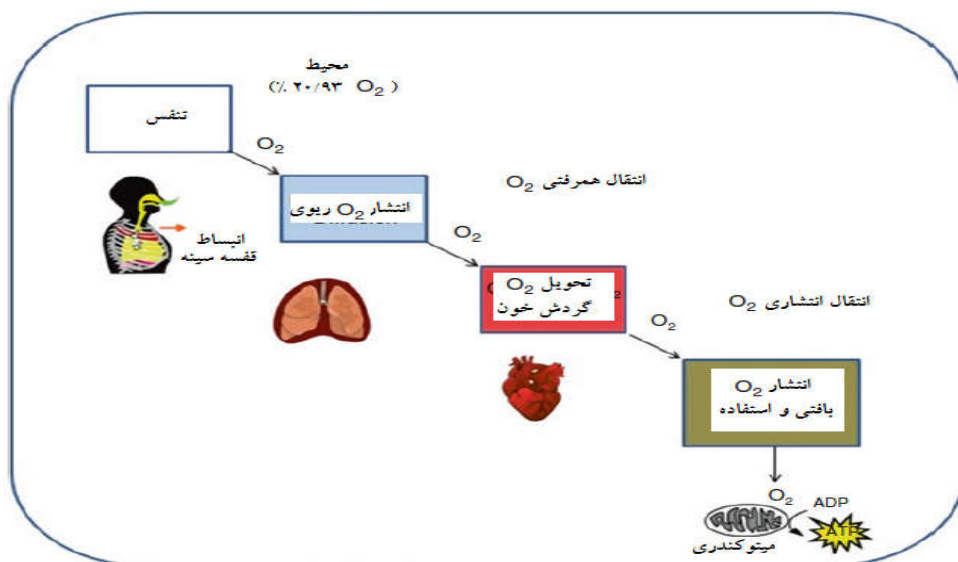
تمرینات ورزش هوازی به‌عنوان یک روش درمان غیر دارویی برای بیماران دارای یکسری از ناهنجاری‌های مختلف توصیه می‌شوند [۶-۸]. در این راستا، برنامه تمرینات ورزشی قادر به بازگرداندن عملکرد فیزیولوژیکی فرد بیمار بوده و از این طریق می‌توانند ظرفیت هوازی فرد را افزایش داده و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به نارسایی قلب را بهبود بخشند (جدول ۴,۱ و شکل ۴,۱).

بنابراین هدف اصلی این فصل، روشن کردن مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مرتبط با کاهش ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF هست. هدف دوم این است که آیا تمرینات ورزش هوازی این قابلیت را دارند که ظرفیت هوازی و کیفیت زندگی بیماران HFpEF را بهبود بخشند (جدول ۴,۲ و شکل ۴,۲).

جدول ۴,۱ مطالعاتی که ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF را ارزیابی کردند		
مطالعه	نمونه	اوج $VO_2$ (ml/kg/min)
داکال و همکاران [۹]	۴۸	$\downarrow 13/9 \pm 0/5$
آبودیاب و همکاران [۱۰]	۱۰۹	$\downarrow 9/8 \pm 3/0$
بلا و همکاران [۱۱]	۱۱	$\downarrow 13/7 \pm 3/4$
بورلواگ و همکاران [۱۲]	۲۱	$\downarrow 12/7 \pm 3/1$
بورلواگ و همکاران [۱۳]	۱۷	$\downarrow 9/0 \pm 3/4$

اختصارات و نمادها:  $\downarrow$  = کاهش در مقایسه با کنترل سالم



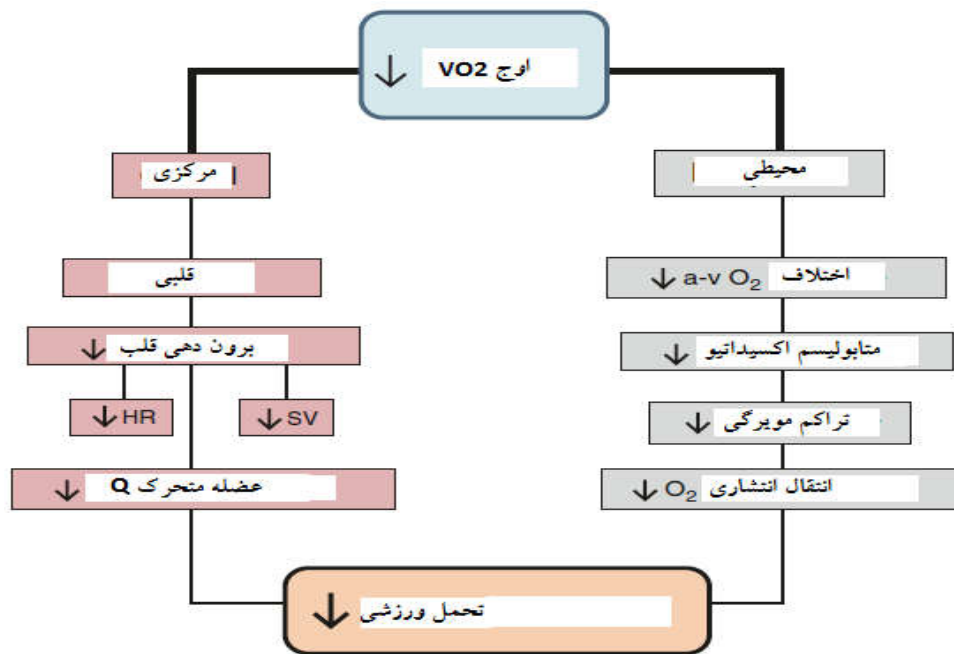


شکل ۴،۱ برهمکنش بین اجزاء جریان همرفتی و انتشاری و نقل و انتقال  $O_2$  در تمرینات ورزشی

جدول ۴. مطالعاتی که اثرات تمرینات ورزشی را در ظرفیت هوازی و کیفیت زندگی بیماران HFpEF ارزیابی کردند

مطالعه	تمرینات ورزشی	مدت زمان	پیک $VO_2$ / کیفیت زندگی
اسمات و همکاران [۱۴]	تمرینات استقامتی (مدت زمان = ۳۰ دقیقه / شدت = ۶۰-۷۰٪ پیک $VO_2$ )	۱۶ هفته (۳ جلسه در هفته)	↑
کیتزمن و همکاران [۱۵]	تمرینات استقامتی (مدت زمان = ۱۵-۲۰ دقیقه / شدت = ۴۰-۷۰٪ HRR)	۱۶ هفته (۳ جلسه در هفته)	↑
ادلمن و همکاران [۱۶]	استقامتی + تمرینات مقاومتی تمرینات استقامتی (مدت زمان = ۲۰-۴۰ دقیقه / شدت = ۵۰-۷۰٪ پیک $VO_2$ ). تمرینات مقاومتی (حجم = ۱۵ تکرار در هر ورزش / شدت = ۶۵-۶۰٪ ۱RM).	۲۴ هفته (۲-۳ جلسه در هفته)	↑

اختصارات و نمادها: ↑ = افزایش در مقایسه با پیش از مداخله؛ HRR = ضربان قلب RM = تکرار بیشینه



شکل ۴،۲ مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مرتبط با کاهش ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF

اختصارات و نمادها: HR= ضربان قلب؛ SV= حجم ضربات؛ متحرک عضله Q = متحرک جریان خون عضلانی؛  
↓ = کاهش

## ۲ ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF

شواهد روزافزونی وجود دارد که نشان می‌دهد ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF کم هست [۹، ۱۷، ۱۸]. به‌عنوان مثال، کیتزمن و همکاران [۱۸] نشان دادند که در بیماران HFpEF اوج  $VO_2$  در مقایسه با افراد نرمال کاهش یافته است ( $4/0 \pm 11/6$  در مقابل  $6/1 \pm 22/7$  در میلی‌لیتر / کیلوگرم در دقیقه). علاوه بر این، این محققین نشان دادند که عدم تحمل ورزش در بیماران HFpEF با کاهش اوج بار ورزشی نسبت به گروه کنترل همراه هست (به ترتیب  $143 \pm 407$  در مقابل  $174 \pm$  kpm/min). [۱۸] (۷۰۵). هایکووسکی و همکاران [۱۷] نیز در مطالعه خود مشاهده کردند که بیماران HFpEF

نسبت به گروه کنترل سالم که از لحاظ سنی نیز مشابه می‌باشند دارای ظرفیت هوازی پایین‌تری می‌باشند (به ترتیب  $0.5 \pm 14/3$  در مقابل  $0.6 \pm 20/4$  میلی‌لیتر / کیلوگرم در دقیقه) (جدول ۴,۳ و شکل ۴,۳).

جدول ۴,۳ تأثیر یک برنامه ورزش هوازی ۱۲ هفته‌ای بر مقیاس‌های قلبی-تنفسی در بیمار مبتلا به HFpEF

$\Delta \%$	POST	PRE	
۲۷/۳	۱۱	۸	زمان ورزش، (دقیقه)
۳۱/۰	۱۹/۲	۱۳/۳	VO2 VAT, (ml/kg/min)
- ۹	۳۶/۵	۴۰/۱	شیب $VEVCO_2$ ، (واحد)
- ۳۲	۲۸/۵	۴۱/۹	شیب $VEVO_2$ isotime، (واحد)
۱۷	۳۷/۵	۳۱/۱	PetCO2 VAT (mmHg)
۸۰	۵	۱	( $\Delta PeTCO_2$ rest-VAT)

VAT = آستانه تهویه بی‌هوازی



شکل ۴,۳ مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مرتبط با بهبود ظرفیت هوازی در افراد سالم پس از تمرینات ورزشی هوازی

اختصارات و نمادها: SV = حجم ضربات؛ HR = ضربان قلب؛ ↑ = افزایش

۲-۱ مکانیسم‌های فیزیولوژیک مربوط به کاهش ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF چیست؟ مطابق با اصل فیک،  $VO_2$  اوج حاصل خروجی قلب و تفاوت میزان اکسیژن شریانی- وریدی هست که به تحویل مناسب اکسیژن و / یا خروج مناسب اکسیژن توسط عضلات اسکلتی وابسته هست.

$VO_2 = CO \times (a - VO_2)$  اختلاف

اختلاف اکسیژن خون سرخرگی - سیاهرگی  $= a - VO_2$ ، برون دهی قلب CO

اختلال در انتقال همرفتی  $O_2$  (حاصل میزان  $O_2$  شریانی  $\times$  جریان خون) به عضلات حرکتی در حال کار و یا انتقال انتشاری  $O_2$  از مویرگ‌های عضلانی به میتوکندری‌ها در طول تمرینات جسمانی، از عوامل تعیین‌کننده اصلی کاهش ظرفیت هوازی در بیماری‌های مختلف می‌باشند [۵، ۱۹، ۲۰].

مطالعات زیادی در این راستا صورت گرفته که این تحقیقات وجود اختلالات متابولیسم قلبی تنفسی و عضلانی را در بیماران HFpEF نشان داده‌اند [۵، ۱۰، ۱۷].

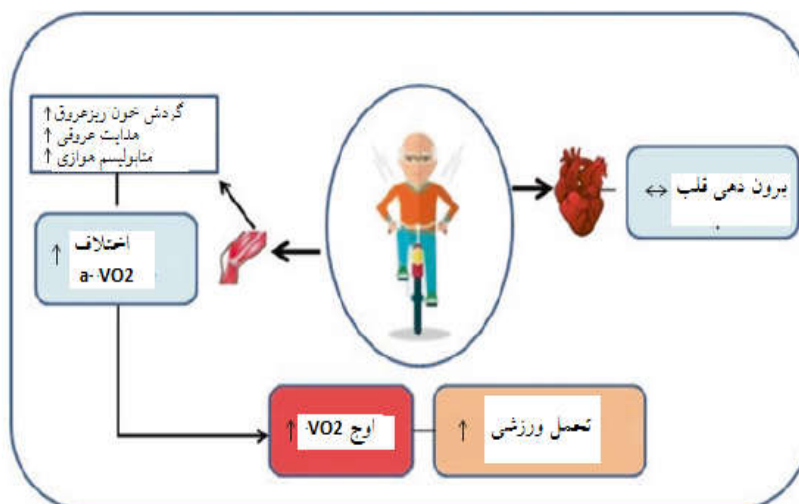
در طی ورزش جسمانی، برون دهی قلب (CO) جزء مهمی در تحویل اکسیژن به عضله در حال ورزش (نقل و انتقال همرفتی  $O_2$ ) بوده به طوری که ارتباط نزدیکی بین افزایش CO و  $VO_2$  وجود دارد. بیشتر مطالعاتی که در این زمینه صورت گرفته است نشان داده‌اند که  $VO_2$  و CO ورزشی در بیماران HFpEF کاهش می‌یابد [۱۰، ۱۲، ۲۱]. به‌عنوان مثال، بیماران HFpEF در مقایسه با افراد سالم، محدودیت در ذخایر CO را نشان دادند. بر همین اساس، تحقیقات قبلی [۱۰] نشان داده است که در بیماران HFpEF شیب افزایش CO نسبت به  $VO_2$  به اندازه ۲۰ درصد پایین‌تر از گروه کنترل هست (به ترتیب  $2/5 \pm 5/9$  در مقابل  $2/6 \pm 7/4$  لیتر خون  $O_2/L$ ). چه عوامل تعیین‌کننده باعث محدود شدن برون ده قلب در طول تمرینات ورزشی در بیماران HFpEF می‌شوند. درواقع، مطالعات مقطعی [۱۲] نشان می‌دهند که این محدودیت با پاسخ حجم ضربه‌ای (SV) و ضربان قلب (HR) مرتبط

هست. پایین بودن SV در بیماران HFpEF می‌تواند به عواملی از قبیل: (۱) نقص و کاهش در حجم انتهای سیستولیک از طریق افزایش ناکافی در انقباض عضلانی؛ (۲) افزایش پس بار و (۳) اختلال عملکرد دیاستولیک مربوط شود [۱۰].

در طی ورزش جسمانی SV افزایش می‌یابد که ناشی از افزایش حجم انتهای دیاستولیک توسط مکانیسم فرانک-استارلینگ و در نتیجه افزایش انقباض بطن چپ (کاهش حجم انتهایی سیستولیک) هست. با این حال، کیتزمن و همکاران [۱۸] در بیماران HFpEF در طی ورزش دوچرخه کارسنج نشان دادند که ناتوانی در افزایش SV توسط مکانیسم فرانک-استارلینگ هست که با افزایش نسبت فشار-حجم دیاستولیک همراه هست. در واقع، این داده‌ها نشان می‌دهد که کاهش پاسخ SV در طول ورزش به اختلالات عملکرد دیاستولیک از جمله وجود محدودیت در پر شدن بطن چپ مربوط می‌شود. علاوه بر این، تان و همکاران [۲۲] با استفاده از اکوکاردیوگرافی ردیابی نقطه در طول ورزش زیر بیشینه نشان دادند که هر دوی استرین سیستول میوکارد و چرخش، مکش پایین تر بطن چپ و تأخیر غیر چرخشی در بیماران HFpEF کاهش می‌یابد. بر اساس این یافته‌ها، محققین به این نتیجه رسیدند که بیماران HFpEF دارای اختلالات عملکرد سیستولیک و دیاستولیک بوده که در طول تمرینات جسمانی این اختلالات بروز بیشتری پیدا می‌کنند (جدول ۴,۴ و شکل ۴-۴).

تحقیقات قبلی [۱۰، ۱۳] با توجه به هدایت عروق نشان دادند که در بیماران HFpEF در طول ورزش، مقاومت سیستمیک عروق کاهش خفیفی را نشان می‌دهد. در واقع، اختلال در اتساع عروق در طی ورزش در بیماران مبتلا به HFpEF، به‌عنوان کاهش در میزان خروجی قلب و پرفیوژن عضلانی هست. این کاهش توانایی عضله اسکلتی عروق برای اتساع یافتن در طول تمرینات ورزشی ممکن است ناشی از اختلال عملکرد اندوتلیال شریانی محیطی باشد.

جدول ۴,۴ توصیه‌هایی برای تجویز ورزش هوازی برای بیماران HFpEF		
مدت زمان	شدت	فراوانی هفتگی
۱۰-۵۰ دقیقه	۴۰-۸۰ درصد اوج $\text{VO}_2$ ؛	۲-۵
	۴۰-۷۰ درصد برگشت HR؛	
	در VAT	



شکل ۴,۴ مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مرتبط با بهبود ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF پس از انجام تمرینات ورزش هوازی

اختصارات و نمادها: ↑ = افزایش؛ ↔ = بدون تغییر

با توجه به پاسخ HR در طی تمرینات ورزشی، افزایش ضربان قلب در افراد دارای HFpEF نسبت به افراد سالم کندتر بوده و اوج ضربان قلب پایین‌تری نسبت به افراد سالم دارند [۱۳]. این یافته‌ها نشان‌دهنده نارسایی کرونوتروپیک مرتبط با تعدیل خودکار غیرطبیعی در طی ورزش‌های جسمانی در بیماران HFpEF هست.

از آنجایی که ظرفیت هوازی بیماران HFpEF کاهش می‌یابد لذا بایستی یادآور شد که فاکتورهای غیر قلبی "محیطی"، نقش مهمی در کاهش تحمل به ورزش در این افراد دارند [۵]. به‌عنوان مثال، دو مطالعه قبلی نشان داد که اختلاف سیستمیک O<sub>2</sub> شریانی-وریدی در بیماران HFpEF به‌طور غیرطبیعی پایین هست [۱۱، ۱۷]. به همین ترتیب، داکال و همکاران [۹] در تحقیقات اخیر و نظارت بر همودینامیک تهاجمی در بیماران HFpEF نشان دادند که این کاهش خروج O<sub>2</sub> محیطی در بروز اختلال در انتقال انتشاری O<sub>2</sub> و استفاده از آن نقش دارد. عوامل تعیین‌کننده در کاهش خروج O<sub>2</sub> محیطی در طول ورزش در افراد HFpEF چه چیزهایی می‌باشند؟ مکانیسم‌های بالقوه محیطی که ممکن است باعث محدود شدن تحمل ورزشی در این افراد گردند عبارت‌اند از: (۱) کاهش توده عضله اسکلتی؛ (۲) تغییرات در توزیع نوع تار عضله اسکلتی (کاهش تارهای عضلانی اکسیداتیو نوع I) و (۳) اختلال در جریان خون به داخل و / یا خروج جریان خون توسط عضلات اسکلتی فعال [۹، ۱۷].

روی هم‌رفته با توجه به یافته‌های مذکور منطقی است که پیشنهاد شود ناهنجاری‌های محیطی نیز ممکن است با کاهش ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF نقش داشته باشند. علاوه بر این، اختلال ظرفیت هوازی مشاهده‌شده در بیماران HFpEF ممکن است با کاهش توانایی فرد برای شرکت در فعالیت‌های روزانه شغلی و فعالیت‌های تفریحی همراه باشد. بر این اساس لازم است که برای بهبود ظرفیت هوازی و در نتیجه کیفیت زندگی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی از مداخلات درمانی استفاده گردد.

### ۳ تأثیر تمرینات ورزشی در بیماران مبتلا به HFpEF

پیگیری یک برنامه تمرینات ورزشی منجر به سازگاری فیزیولوژیکی در فرد می‌گردد که این سازگاری فیزیولوژیکی توسط پاسخ‌های خاص سازگاری قابل تشخیص هست. در این راستا، تحقیقات قبلی نشان

داده است که انجام یک دوره خاص تمرینات ورزشی هوازی ممکن است باعث افزایش  $VO_2$  به میزان ۱۰ تا ۲۰ درصد گردد [۲۰].

به طور قابل توجهی مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی باعث افزایش ظرفیت هوازی در افراد دارای بیماری‌های مختلف به صورت توأم با هم از قبیل بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گردد [۷، ۸، ۱۴]. در این راستا، شواهد روزافزون نشان می‌دهد که ظرفیت هوازی بیماران HFpEF پس از انجام تمرینات ورزشی بهبود می‌یابد [۱۴، ۲۳، ۱۶]. لازم به ذکر است که میزان این افزایش پس از تمرینات ورزش هوازی در بیماران HFpEF بین ۱۶ تا ۲۴/۶ درصد هست [۱۴، ۲۴]. علاوه بر این آزمون ۶ دقیقه پیاده‌روی نشان داد که بیماران HFpEF پس از انجام برنامه تمرینات ورزشی، به میزان قابل توجهی افزایش در تحمل ورزش (تقریباً ۶۳ درصد) را نشان می‌دهند [۲۴]. در یک متآنالیز اخیر، پاندای و همکاران [۲۳] تأثیر تمرینات ورزشی بر ظرفیت هوازی، کیفیت زندگی و عملکرد دیاستولیک را در ۲۷۶ بیمار مبتلا به HFpEF مورد ارزیابی قرار دادند. این محققین دو نتیجه مهم را به دست آوردند: (۱) تمرینات ورزشی باعث افزایش ظرفیت هوازی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به HFpEF می‌گردد و (۲) تمرینات ورزشی در این بیماران با هیچ تغییر قابل توجهی در عملکرد دیاستولیک یا سیستولیک در زمان استراحت همراه نیست.

۳-۱ مکانیسم‌های فیزیولوژیکی چگونه باعث افزایش ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF پس از تمرینات ورزشی هوازی می‌گردند؟  
با توجه به مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مسئول افزایش ظرفیت هوازی پس از برنامه‌های تمرینات ورزشی، این مکانیسم‌ها ممکن است وابسته به اجزاء مرکزی (خروجی قلب) و نیز اجزاء محیطی (تفاوت  $a-VO_2$ ) باشند.



تا به امروز اطلاعات کمی در رابطه با عوامل فیزیولوژیکی دخیل در بهبود ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF در دست هست. باین حال، شواهد جمع‌آوری‌شده در رابطه با این موضوع [۲۶، ۲۵، ۱۱] نشان می‌دهد که مکانیسم‌های محیطی در این افزایش ظرفیت هوازی پس از تمرینات ورزشی در بیماران مبتلابه HFpEF دخیل می‌باشند.

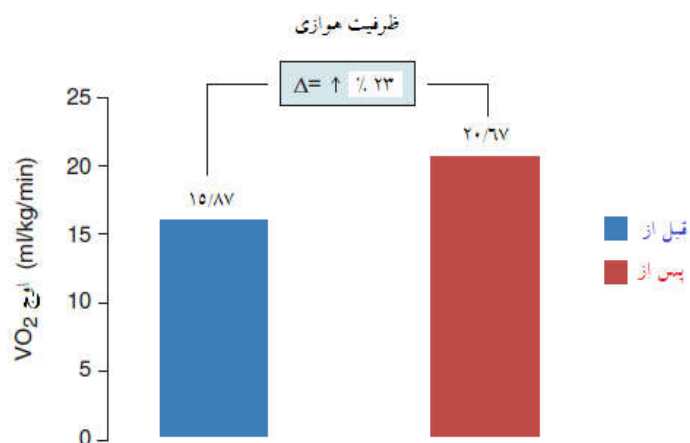
مطالعه هایکووکی و همکاران [۲۵] این گفته را تائید می‌نماید که ظرفیت هوازی در بیماران HFpEF سالمند پس از انجام ۴ ماه برنامه تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد اما باین وجود نمی‌توان نتیجه گرفت که انجام ورزش با افزایش پیک خروجی قلب مرتبط هست. در عوض، افزایش خروج  $O_2$  محیطی جزء مهمی از بهبود ظرفیت هوازی پس از تمرینات ورزشی در بیماران HFpEF محسوب می‌شود. درواقع، این امر چندان هم شگفت‌آور نیست زیرا مکانیسم‌های محیطی (حرکت عضله اسکلتی) انعطاف‌پذیری بیشتری به افزایش خروج اکسیژن از جریان خون محیطی نشان می‌دهند.

مهم است که بار دیگر تأکید شود که نارسایی مزمن قلبی موجب اختلال در مؤلفه‌های ساختاری و عملکردی مسیر انتقال  $O_2$  می‌گردد لذا این امر باعث می‌شود که تحمل ورزش و کیفیت زندگی در این بیماران کاهش یابد؛ بنابراین از لحاظ منطقی می‌توان مدعی شد که تمرینات ورزش هوازی قادرند با افزایش پرفیوژن عضله اسکلتی و متابولیسم اکسیداتیو این اختلالات محیطی را کاهش داده یا معکوس نمایند [۲۵].

۴ توان‌بخشی قلبی عروقی: یک رویکرد عملی

این مثال عملی اثرات تمرینات ورزش هوازی ۱۲ هفته‌ای در یک بیمار مرد ۶۵ ساله دارای نارسایی قلبی (کسر خروجی بطن چپ: ۴۵ درصد و اوج  $VO_2$ : ۱۵/۸۷ میلی‌لیتر / کیلوگرم در دقیقه) را نشان می‌دهد. بیمار قبل از مداخله دارای علائمی از قبیل خستگی مزمن و تنگی نفس فعالیتی بود.

بیمار قبل و بعد از تمرینات ورزشی یک تست ورزشی بیشینه قلبی ریوی را روی یک تردمیل قابل برنامه‌ریزی شده انجام داد. حجم بار ورزشی (سرعت و / یا شیب) هر ۱ دقیقه با تکمیل بخش تدریجی آزمون ورزش بین ۸ تا ۱۲ دقیقه افزایش داده شد.



شکل ۴،۵ تأثیر یک برنامه ورزش هوازی ۱۲ هفته‌ای بر ظرفیت هوازی در بیمار مبتلا به نارسایی قلبی علاوه بر این، بیمار از لحاظ تحمل ورزشی و راندمان تهویه نیز بهبود یافت. برنامه تمرینات ورزشی شامل سه جلسه ورزش ۶۰ دقیقه‌ای در هفته بود. هر جلسه ورزش شامل ۵ دقیقه گرم کردن، ۴۰ تا ۵۰ دقیقه ورزش هوازی مداوم روی تردمیل و ۵ دقیقه تمرینات سرد کردن بود. در این مطالعه ورزش هوازی با شدتی به اندازه تهویه آستانه بی‌هوازی (VAT)<sup>۱</sup> انجام شد (شکل ۴،۵).

1- ventilatory anaerobic threshold

در ابتدا، بیمار اختلال شدید در ظرفیت هوازی را نشان داد که این اختلال از طریق اوج  $VO_2$  (۱۵/۸۷ میلی لیتر / کیلوگرم در دقیقه، ۵۰ درصد سن پیش‌بینی شده) نشان داده شد. علاوه بر این، این فرد کارایی پایین‌تر تهویه (شیب  $VE / VCO_2 = ۴۰/۱$  واحد) و الگوی غیرطبیعی  $PeTCO_2$  همراه با افزایش کم ( $\Delta PeTCO_2$  استراحت -  $VAT = 1$  میلی‌متر جیوه) را نشان داد.

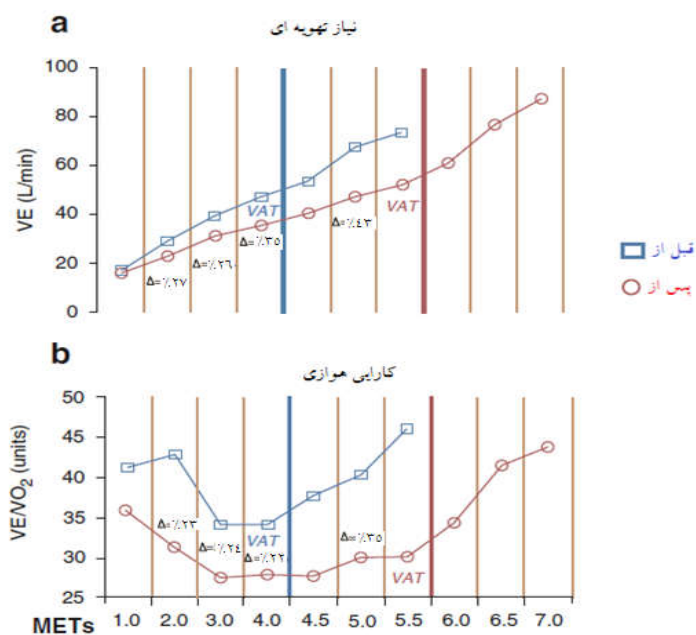
بیمار پس از ۱۲ هفته برنامه تمرینات ورزشی هوازی، افزایش قابل توجهی در ظرفیت هوازی را نشان داد.

#### ۴-۱ نظرات

ظرفیت هوازی و راندمان تهویه بیمار پس از تمرینات هوازی ۱۲ هفته‌ای افزایش نشان داد. قابل توجه است که بیمار پس از انجام برنامه توان‌بخشی قلب و عروق از لحاظ سلامتی بهبود نشان داده و احساس تنگی نفس فعالیتی در طول انجام وظایف زندگی روزمره در این فرد بهبود یافت.

در حقیقت، همان‌طور که در شکل ۴،۶ (پانل A) نیز مشاهده می‌شود، میزان نیازهای تهویه در فعالیت‌های روزانه با سطوح مختلف هزینه انرژی بیان شده در METs به میزان قابل توجهی کاهش یافت.

در طول فعالیت‌های بدنی با شدت کم (۲ METs - پیاده‌روی کمتر از ۲/۰ مایل در ساعت) میزان نیاز تهویه‌ای بیمار به اندازه حدود ۲۷ درصد کاهش نشان داد.



شکل ۴,۶ تأثیر یک برنامه ورزش هوازی ۱۲ هفته‌ای بر نیازهای تهویه ای (a) و کارایی هوازی (b) در بیمار مبتلا به نارسایی قلبی ایسکمیک. اختصارات و نمادها:  $VE =$  تهویه ریوی؛  $VE / VO_2 =$  معادل تهویه برای اکسیژن علاوه بر این، انجام فعالیت‌های بدنی با شدت متوسط (به‌عنوان مثال ۵ METs - پیاده‌روی به‌اندازه ۳/۵ مایل در ساعت) توسط بیمار باعث کاهش قابل‌توجهی در نیاز تهویه‌ای فرد در حدود ۴۳ درصد می‌گردد. همچنین نشان داده‌شده است که پس از مداخله، میزان معادل تهویه برای اکسیژن مطابق با هزینه انرژی هست (شکل ۴,۶ پانل B). در واقع، این یافته‌ها نشان می‌دهد که با انجام ورزش کاهش قابل‌توجهی در نیازهای تهویه‌ای برای جذب معین اکسیژن صورت می‌گیرد.

علاوه بر این، پس از انجام برنامه تمرینات ورزشی، متابولیسم اکسیداتیو عضلانی نیز در این فرد بهبود یافت که با افزایش  $VO_2$  در آستانه تهویه بی‌هوازی قابل تشخیص بود. در واقع، همان‌طور که در شکل ۴,۶ (پانل B) نیز دیده می‌شود، بیمار یک تغییر جهت بارزی را به سمت راست VAT نشان می‌دهد

که دال برافزایش کارایی هوازی هست. این یافته‌ها به‌طور قابل‌توجهی بازتاب‌کننده این امر هست که متابولیسم بی‌هوازی کمترین سهم را در ظرفیت بیمار برای انجام وظایف زندگی روزمره دارد.

بر اساس یافته‌های فوق، منطقی است که فرض کنیم توان‌بخشی قلب و عروق در بهبود کیفیت زندگی بیماران HFpEF یک امر بسیار مهمی هست. نوت و همکاران [۲۷] در رابطه با این موضوع تأثیر تمرینات ورزشی بر کیفیت زندگی بیماران HFpEF از طریق فرم کوتاه (SF-36) مورد ارزیابی قرار دادند. این محققین به‌ویژه پس از مداخله، مشاهده کردند که تمرینات ورزشی سه‌ماهه‌ای که توسط بیماران HFpEF انجام می‌شود، دارای تأثیر مثبتی بر درک عمومی سلامت و جنبه‌های جسمانی فرد بیمار هست. علاوه بر این، ورزش باعث بهبود جنبه‌های مربوط به وضعیت عاطفی و ابعاد اجتماعی کیفیت زندگی این افراد نیز گردید.

#### ۵ توصیه‌های تمرینات ورزشی

برنامه تمرینات ورزشی برای بیماران مبتلا به HFpEF شامل ورزش هوازی به‌تنهایی یا همراه با ورزش مقاومتی (تمرینات هم‌زمان) هست. همچنین انجام ورزش‌های انعطاف‌پذیری قبل و بعد از جلسه ورزشی نیز بسیار مهم هست (جدول ۴، ۵).

#### ۱-۵ ورزش هوازی

انجام تمرینات ورزش هوازی معمولاً با شدت متوسط تا بالا و در یک شرایط حالت پایدار تولید انرژی هوازی به افراد این امکان را می‌دهد تا بتوانند جلسات ورزشی طولانی‌مدتی (حدود ۴۵ تا ۶۰ دقیقه) داشته باشند. در طول جلسه ورزش هوازی توصیه می‌شود که عضلات گروه‌های بزرگ (پیاده‌روی، دوچرخه‌سواری) بکار گرفته شود. در قسمت زیر توصیه‌های مربوط به تجویز ورزش هوازی را دنبال کنید.

## ۵-۲ ورزش مقاومتی

تمرینات مقاومتی، یک نوع فعالیت بدنی بوده که برای تقویت قدرت عضلانی و استقامت طراحی شده‌اند که در آن یک عضله یا یک گروه عضلانی در مقابل مقاومت خارجی بکار گرفته می‌شوند. برنامه تمرینات مقاومتی برای هدف قرار دادن اختلالات عضله اسکلتی مرتبط با نارسایی مزمن قلبی طراحی شده و بدین منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند. در واقع، توانایی انجام فعالیت‌های ضروری زندگی روزمره در بیماران مبتلا به CHF با ضعف عضلانی آن‌ها مرتبط هست.

جدول ۴،۵ توصیه‌هایی برای تجویز تمرینات مقاومتی برای بیماران HFpEF		
ست / دفعات تکرار	شدت	فراوانی هفتگی
۸-۱۵ / ۱-۲	۴۰-۶۰ درصد ۱-RM	۲-۳
	۱۲-۱۳ RPE	

RM = یک تکرار بیشینه؛ RPE = رتبه‌بندی تلاش ادراک‌شده؛ min = دقیقه؛ HR = ضربان قلب؛ VAT = آستانه تهویه بی‌هوازی

## ۵-۳ ایمنی برنامه توان بخشی سیستم قلبی عروقی

توصیه می‌شود که برنامه تمرینات ورزشی در بیمار HFpEF پایدار از لحاظ بالینی بکار گرفته شود. علاوه بر این، بایستی برنامه ورزشی در یک محیط نظارت‌شده و با نظارت مستقیم ناظر آغاز شود. البته لازم به ذکر است که برای ارزیابی پاسخ‌های قلبی ریوی در طول ورزش بایستی قبل از شروع توان بخشی یک آزمون ورزش بیشینه از فرد صورت بگیرد.

در نهایت اینکه تاکنون هیچ گزارشی مبنی بر وجود عوارض جانبی (مرگومیر، بستری شدن و حوادث

قلبی عروقی)، در بیماران HFpEF، بعد از انجام برنامه تمرینات ورزشی صورت نگرفته است [۲۳].

## ۶ خلاصه

بیماران مبتلا به HFeEF تحمل ورزش پایینی را نشان می‌دهد که این با کاهش کیفیت زندگی در این افراد همراه هست. تاکنون، شواهد جمع‌آوری شده نشان می‌دهد که کاهش اوج  $VO_2$  مشاهده شده در افراد مبتلا به HFpEF ممکن است به علت وجود اختلال در نقل و انتقال همرفتی و انتشاری  $O_2$  (به ترتیب کاهش برون دهی قلب و اختلاف اکسیژن ورودی) باشد. در این زمینه می‌توان گفت که برنامه تمرینات ورزشی قادرند عملکرد فیزیولوژیکی فرد را بهبود داده و باعث افزایش ظرفیت هوازی شده و میزان بیماری و مرگومیر را در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بهبود بخشند. یافته‌های قلبی نشان می‌دهد که برنامه تمرینات ورزشی می‌تواند به عنوان یک ابزار درمانی جایگزین برای بهبود علائم و در نتیجه کیفیت زندگی بیماران HFpEF مورد استفاده قرار گیرد.

## References

1. Dieberg G, Ismail H, Giallauria F et al (2015) Clinical outcomes and cardiovascular responses to exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol* 119(6):726–733
2. Bhathia RS, JV T, Austin PC et al (2006) Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355(3):260–269
3. Lam CS, Donal E, Kraigher- Krainer E et al (2011) Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13(1):18–28
4. Lee DS, Gona P, Vasan RS et al (2009) Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circulation* 119(24):3070–3077
5. Haykowsky MJ, Kitzman DW (2014) Exercise physiology in heart failure and preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 10(3):445–452
6. Prado DM, Rocco EA, Silva AG et al (2016) Effect of exercise training on ventilatory efficiency in patients with heart disease. *Braz J of Med Biol Res* 49(7)
7. Prado DM, Benatti FB, de Sá- Pinto AL et al (2013) Exercise training in childhood- onset systemic lupus erythematosus: a controlled randomized trial. *Arthritis Res Ther* 15(2):R46
8. Rocco EA, Prado DM, Silva AG et al (2012) Effect of continuous and interval exercise training on the PeTCO<sub>2</sub> response during graded exercise test in patients with coronary artery disease. *Clinicis* 67(6):623–628
9. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM et al (2015) Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 8(2):286–294
10. Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V et al (2015) Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Euro J Heart Fail* 15(7):776–785



11. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K et al (2011) Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13(12):1296–1304
12. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P et al (2010) Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 3(5):588–595
13. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD et al (2006) Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation* 114(20):2138–2147
14. Smart NA, Haluska B, Jeffriess L et al (2012) Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congest Heart Fail* 18(6):295–301
15. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM et al (2010) Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail* 3(6):659–667
16. Edelman F, Gelbrich G, Dungen HD et al (2011) Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the ex-DHF (exercise training in diastolic heart failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 58(17):1780–1791
17. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John SM et al (2011) Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 58(3):265–274
18. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR et al (1991) Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol* 17(5):1065–1072
19. Hirai DM, Musch TI, Poole DC (2015) Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O<sub>2</sub> transport and utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309(9):H1419–H1439

20. Prado DM, Silva AG, Rocco DFM (2015) Impaired aerobic capacity in systemic lupus erythematosus patients: what are the physiological mechanisms? *Rheumatology (S6)*:008
21. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS et al (2010) Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 56(11):845–854
22. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E et al (2009) The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 54(1):36–46
23. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ et al (2015) Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 8(1):33–40
24. Chan E, Giallauria F, Vigorito C et al (2016) Exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Ches Dis* 86(1–2):759
25. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP et al (2012) Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 60(2):120–128
26. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM et al (2013) Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 62(7):584–592
27. Note K, Herrmann-Lingen C, Wachter R et al (2015) Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the ex- DHF-P trial. *Eur J of Prev Cardiol* 22(5):582–593

## فصل ۵

پرفشاری خون و تمرینات ورزشی: شواهد به دست آمده از مطالعات بالینی ایوانا س. موراس-سیلوا، کریستیانو تیکسیرا موستاردا، آنتونیو کارلوس سیلوا-فیلهو و ماریا کلودیا

ایریگوین

خلاصه

پرفشاری خون یک بیماری شایع در سراسر جهان بوده که عمدتاً یک حالت مزمن، چند عامله، بدون علامت و غالباً علاج ناپذیر هست. برآورد شده است که بیش از یک میلیارد نفر از جمعیت جهان دارای فشارخون بالا می‌باشند. همچنین فشارخون بالا علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از انفارکتوس میوکارد و سکته در سراسر جهان هست. از آنجایی که فشارخون بالا باعث ایجاد تغییرات شدید در اندام‌های مختلف از قبیل قلب، عروق، کلیه‌ها، چشم‌ها و مغز و در نتیجه افزایش خطر سلامتی می‌گردد لذا لازم است که فشارخون بالا برای سیستم قلبی عروقی کنترل گردد. قلب یکی از اندام‌های اصلی هست که تحت تأثیر فشارخون بالا قرار گرفته که برای جبران افزایش فشارخون دچار یکسری سازگاری‌ها می‌گردد؛ باین وجود، طولانی مدت بودن این سازگاری‌ها و عدم کنترل مناسب آن‌ها مضرات بسیار بالایی را برای سلامت قلبی عروقی به همراه خواهد داشت. از سوی دیگر، فشارخون یک فاکتور خطر قابل تغییر بوده و کنترل کافی و مناسب آن به شدت به شیوه زندگی فرد بستگی دارد. در مواقعی که فرد به طور مداوم دچار پرفشاری خون گردد، درمان دارویی روش بسیار خوب و موفقیت‌آمیزی خواهد بود. چندین دسته از داروهای ضد پرفشاری خون قابل تجویز می‌باشند که قادر به حفظ مؤثر فشارخون در سطوح قابل قبول می‌باشند. باین حال، روش‌های غیر دارویی از قبیل رژیم غذایی و تمرینات ورزشی نیز می‌توانند نه تنها باعث بهینه‌سازی درمان دارویی شده بلکه می‌توانند مانع پیشرفت پرفشاری خون و همچنین عوارض آن گردیده و حتی آن را متوقف کرده و به عنوان مکمل مهم برای کنترل ایدئال

فشارخون بالا عمل کرده و همچنین باعث بهبود وضعیت کلی و افزایش کیفیت زندگی فرد می‌گردد که این از مزیت‌های کاهش فشارخون هست. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد که تجویز مناسب تمرینات ورزشی منظم چندین مزیت را به همراه داشته و به‌عنوان "دارو" برای چندین بیماری مزمن عمل می‌کند. تمرینات ورزشی دارای تأثیرات بالینی و کارا بر سطوح فشارخون و مکانیسم‌های کنترل آن می‌باشند. در این فصل از کتاب، نتایج مطالعات گذشته و اخیر در مورد اثرات مفید روش‌های مختلف تمرینات ورزشی در سیستم قلبی عروقی پرفشاری خون اولیه انسان مورد بحث قرار گرفته و بر مکانیسم‌هایی که تمرینات ورزشی بر آن‌ها تأثیر گذاشته و باعث کاهش فشارخون و بهبود سیستم قلبی عروقی می‌گردند متمرکز شده است.

کلمات کلیدی: فشارخون بالا • تمرینات ورزشی • فشارخون • سیستم قلبی عروقی

### ۱ پاتوفیزیولوژی پرفشاری اولیه

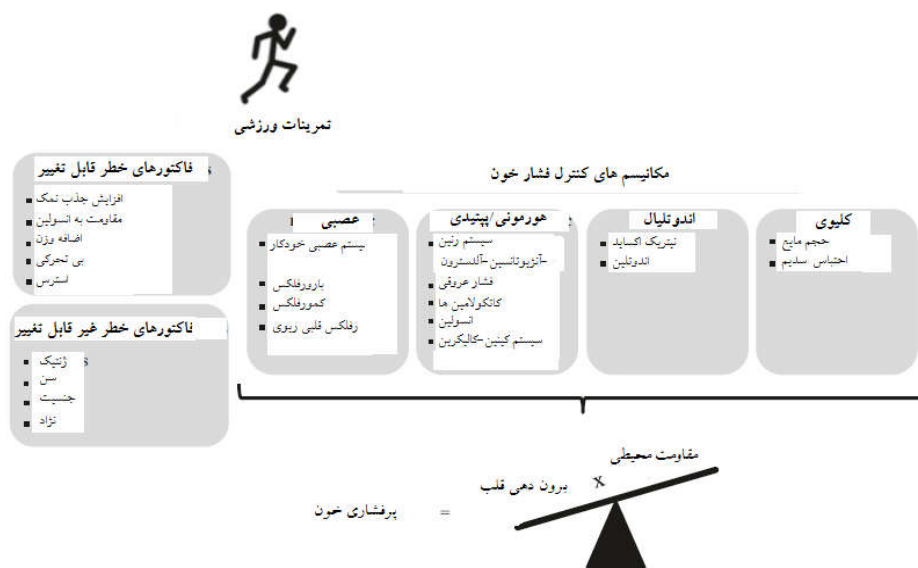
اساساً، فشار شریانی حاصل برهمکنش بین برون ده قلب و مقاومت محیطی هست و حفظ سطوح ایدئال یک مسئله مهم هست زیرا حفظ فشار شریانی باعث تضمین پرفیوژن کافی بافت در هر موقعیتی می‌گردد. لذا مکانیسم‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت در این فرایند پویا مشارکت کرده و باعث تنظیم سطوح فشارخون بر اساس نیازهای همودینامیکی می‌گردند.

شکل ۱، ۵، مکانیسم‌های اصلی مربوط به کنترل فشارخون را نشان می‌دهد. زمانی که این مکانیسم‌ها از تعادل خارج می‌شوند و یا فاکتورهای پیش- پرفشاری افزایش یافته و / یا فاکتورهای مهارکننده کاهش می‌یابند پرفشاری خون شروع می‌شود [۴]. این پرفشاری خون در پاسخ به تعامل بین عناصر داخلی (اغلب غیرقابل تغییر) و خارجی (اغلب قابل اصلاح) رخ داده که ممکن است در جهت این عدم تعادل پیش بروند.

از آنجایی که سیستم کنترل فشارخون بسیار پیچیده بوده و دارای ماهیت چند فاکتوری هست لذا نمی‌توان فقط یک مکانیسم را مشخص نمود که مسئول شروع و نگهداری فشارخون اولیه باشد. مکانیسم‌های کلیوی مربوط به تنظیم فشارخون که سال‌ها پیش توسط گویتون پیشنهاد شده است هنوز هم قابل قبول بوده و در حال به‌روز شدن می‌باشند [۵، ۶]. مهم‌تر از همه اینکه، اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار قلبی-عروقی، که عمدتاً توسط فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک مشخص می‌شود، یکی از مهم‌ترین عوامل در بیماری پرفشاری خون هست [۷]. اخیراً، گزارش شده است که این اختلالات موجود در سیستم عصبی خودکار می‌تواند باعث تشدید پاسخ التهابی شده و در نتیجه به تسریع فرآیندهای آسیب‌زای درگیر در بیماری‌های قلبی عروقی، از جمله فشارخون بالا کمک نماید [۸]. همچنین لازم به ذکر است که اختلالات عروقی که با اختلال عملکرد اندوتلیال، افزایش استرس

اکسیداتیو و بازسازی عروق بروز می‌یابد، علت اصلی پرفشاری خون هست [۹]. این اختلالات عروقی از طریق تعامل با سایر مکانیسم‌های تغییر یافته درگیر در تنظیم فشارخون تشدید می‌شوند.

همان‌طور که در شکل ۵,۱ نیز دیده می‌شود، یکسری عوامل داخلی و خارجی وجود دارند که به‌عنوان فاکتورهای بالقوه خطر برای توسعه پرفشاری خون شناخته می‌شوند. خوشبختانه، فاکتورهای خطر بیرونی را می‌توان با تغییر سبک زندگی تغییر داد. به این ترتیب تمرینات ورزشی به‌عنوان یک روش جایگزین قدرتمند برای تکمیل مداخلات دارویی و غذایی در درمان فشارخون بالا می‌باشند که باعث



بهبود اکثر مکانیسم‌های کنترل فشارخون شده و در نتیجه باعث کاهش فشارخون می‌شوند.

شکل ۵,۱ عوامل مؤثر بر مکانیسم کنترل فشارخون: یکسری از مکانیسم‌ها مسئول تنظیم بیرون دهی قلب و مقاومت محیطی عروق برای حفظ فشارخون در سطح ایدهال می‌باشند. وجود فاکتورهای خطر به عدم توازن

مکانیسم‌های کنترل فشارخون کمک کرده و باعث فشارخون بالا می‌گردند. از آنجایی که کنترل فشارخون دارای ماهیت چند فاکتوری هست لذا نمی‌توان مشخص کرد که کدام مکانیسم مسئول شروع اولیه پرفشاری خون هست. تمرینات ورزشی قادرند که برخی از فاکتورهای خطر را تعدیل نموده و با بهبود بسیاری از مکانیسم‌های مرتبط با کنترل فشارخون، باعث کاهش فشارخون شده و در نتیجه خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی را در افراد مبتلا به فشارخون بالا کاهش دهند.

کاهش فشارخون در افراد دارای پرفشاری خون نه تنها برای اطمینان از وضعیت فیزیولوژیکی مناسب از اهمیت برخوردار بوده بلکه همچنین برای حفظ ساختار قلبی عروقی نیز مهم هست. قلب برون دهی خود را با توجه به نیازهای متابولیکی تنظیم می‌نماید. در شرایط مواجهه با سطوح بالای فشارخون، قلب تلاش می‌کند که انقباض خود را افزایش دهد تا از این طریق بتواند این اضافه بار همودینامیکی را همساز نماید؛ با این حال، این افزایش فقط در فاز حاد کار می‌کند و زمانی که محرک تداوم داشته باشد عمل نخواهد کرد؛ بنابراین، تداوم اضافه بار همودینامیکی باعث تحریک پاسخ‌های هیپرتروفی پاتولوژیکی و بازسازی عروق (که توضیح‌دهنده تداوم مقاومت محیطی افزایش یافته عروق خونی در فشارخون بالا هست) و بافت‌های قلب می‌گردد. در ابتدا، این پاسخ‌ها به بهبود عملکرد قلب کمک می‌کنند؛ با این حال، پیچیدگی و روبه پیشرفت بودن هیپرتروفی قلبی این سازگاری و تغییر ساختار قلب را به عنوان فاکتور خطر برای بیماری / وقایع مرتبط با پرفشاری خون و به عنوان پیش‌بینی کننده مرگ و میر طبقه بندی می‌کند [۱۰]. هیپرتروفی آسیب‌زای طولانی مدت بطن چپ (LVH) باعث به خطر افتادن عملکرد قلبی می‌گردد.

کاهش وزن بطن چپ به طور قابل توجهی در کاهش خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی سهیم هست [۱۱]. تمرینات ورزشی یکبار دیگر می‌توانند یک عامل خوبی در رابطه با این زمینه باشند.

## ۲ تمرینات ورزش بی‌هوازی

ورزش بی‌هوازی، از لحاظ مفهوم بیوشیمیایی، ورزشی هست که منبع اصلی انرژی برای تولید نیرو و کار از مسیرهای انرژی‌زایی هست که وابسته به اکسیژن نیستند. این تمرینات ورزشی عمدتاً به دلیل سرعت تقاضای کار دارای طول مدت سریعی بوده (که نمی‌تواند با سرعت پرفیوژن اکسیژن حاصل شود)، بلکه همچنین نیاز زیادی به انرژی داشته و نیرو و کار زیادی را تولید می‌کنند.

مثال‌های پیشین در رابطه با تمرینات ورزش بی‌هوازی ورزش دوی ۱۰۰ متر، شنای ۵۰ متر، پرش از روی مانع ۱۰۰ متر و اکثر ورزش‌های جاده‌ای کوتاه‌مدت و ورزش‌های میدانی در المپیک هست. با این وجود، حتی حرکات معمول در زندگی روزمره نظیر نشستن، ایستادن، پریدن، چمباتمه نشستن، قرار دادن یک شی در قفسه و فعالیت‌های کوتاه‌مدت زندگی نیز ممکن است به دلیل تولید بی‌هوازی انرژی به‌عنوان ورزش بی‌هوازی محسوب شوند.

یک نمونه کلاسیک دیگر از تمرینات ورزشی کوتاه‌مدت، تمرینات مقاومتی (RT) یا تمرین قدرتی می‌باشند. نویسندگان بر اساس قرارداد اصطلاح RT را به‌عنوان مترادفی برای سایر نمونه‌های قیدشده در این فصل به‌کار بردند.

RT یکی از پرکاربردترین مداخلات ورزش بی‌هوازی برای پیشگیری و توان‌بخشی قلب هست زیرا این ورزش نه تنها دارای مزایای کاری و فعال هست بلکه دارای سایر مزایای مورفو-فیزیولوژیکی در عضلات اسکلتی، استخوان‌ها و سیستم قلبی عروقی هست [۱۲، ۱۳].

در فشارخون بالا، RT به‌عنوان یک منبعی برای پایین آوردن آن و تضعیف بیماری همراه با آن، کاهش مقاومت عروق محیطی و در نتیجه فشارخون سیستمیک هست [۱۲، ۱۴]. این کاهش می‌تواند به دلیل



تعداد زیاد متابولیت های موجود در عضله اسکلتی در طول ورزش و پس از آن باشد [۱۵]. این متابولیت ها نظیر  $H^+$ ، ADP، لاکتات، دی اکسید کربن و دیگر موارد، به عنوان اتساع کننده های عروق می باشند و در غلظت های بالا می توانند باعث کاهش شدید فشارخون موضعی گردند.

بسیاری از مطالعات نشان داده است که RT دارای تأثیر مفید شدیدی در درمان فشارخون بالا همراه با افت قابل توجهی در هر دو فشار سیستولیک و دیاستولیک، کاهش تن سمپاتیک، کاهش میزان مقاومت عروق محیطی و نیز کاهش خطر ابتلا به دیگر حوادث قلبی عروقی تهدیدکننده زندگی از قبیل انفارکتوس میوکارد و نارسایی قلبی هست [۱۶-۲۰].

از لحاظ تاریخچه ای، RT به ندرت به عنوان یک روش جایگزین برای درمان فشارخون بالا تجویز می شود زیرا داده هایی که بتوانند اثرات واقعی در فشارخون را نشان دهند در دست نمی باشند. با این حال، یک متآنالیز اخیر نشان داده است که RT در کاهش فشارخون، به ویژه در کاهش فشارخون دیاستولیک که نشان دهنده مقاومت عروقی محیطی هست، نقش قابل توجهی دارد [۲۱]. علاوه بر این، RT در تغییرات فشارخون نیز نقش داشته و باعث کاهش فشارهای سیستولیک حدود ۳/۸۷ - میلی متر جیوه و فشار دیاستولیک ۳/۶ - میلی متر جیوه می گردد [۱۹]. گرچه میزان کاهش کم هست ولی این کاهش فشارخون با کاهش خطر ابتلا به بیماری های مرتبط با پرفشاری خون از قبیل بیماری قلبی عروقی (کاهش ۵ درصد) و سکته (کاهش ۸ درصد) همراه هست. علاوه بر این، باعث کاهش مرگومیر ناشی از تمامی موارد به میزان ۴ درصد می گردد [۱۹، ۲۲].

RT می تواند از طریق سازگاری رفلکس های سیستم عصبی خودکار (بارو رفلکس، متابارورفلکس، مکانورفلکس، کمورفلکس و غیره) باعث ایجاد تغییرات مهمی در تنظیم گردش خون عمومی گردد. تغییرات در جریان خون عضله فعال در طول RT موجب تغییر بازگشت وریدی شده و در نتیجه

بازگشت میزان بالایی از خون به سمت دهلیز راست، فعال شدن رفلکس کششی قلب و در نتیجه فعال شدن مکانیسم فرانک-استارلینگ شده و در نهایت باعث افزایش برون دهی قلب و فشارخون می‌گردد. در سال‌های اخیر گزارش شده است که RT شدید باعث ایجاد تغییرات در حساسیت بارو رفلکس می‌گردد [۲۳-۲۵].

در طول RT، فعالیت بیش از حد سایر رفلکس‌های موضعی از قبیل متابورفلکس، کمورفلکس و مکانورفلکس باعث متوقف شدن تقریباً کامل بارو رفلکس می‌گردد [۲۶]. در میان این رفلکس‌ها، کمورفلکس شناخته شده‌ترین رفلکسی هست که سهم عمده‌ای در کاهش فعالیت بارو رفلکس در طول ورزش دارد که این کار را عمدتاً به وسیله کنترل میزان متابولیت‌های گردش خون ( $O_2$ ،  $CO_2$ ،  $H^+$ ، ADP و غیره) انجام می‌دهد [۲۴، ۲۶].

افزایش فشارخون در طی ورزش توسط کمورفلکس با کاهش حضور  $O_2$  و تجمع لاکتات و  $H^+$  همراه هست. همچنین این پاسخ کمورفلکس یکی از راه‌های اصلی برای کاهش فشارخون پس از ورزش هست که باعث کاهش فشارخون پایین‌تر از مقادیر استراحت پس از ورزش می‌گردد [۲۶].

یکی دیگر از ورزش‌های بی‌هوازی جالب که به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته، ورزش ایزومتریک هست. ورزش‌های ایزومتریک شامل تمریناتی می‌باشند که در آن طول عضلات و زاویه مفاصل تغییر نکرده در حالی که عضله مقاومت خود در برابر جاذبه زمین را حفظ می‌کند که از این‌ها می‌توان به نگه داشتن یک دمبل در مقابل صورت برای یک مدت معینی از زمان اشاره نمود. این ورزش به‌طور شگفت‌انگیزی باعث کاهش حدود  $10/9$  - میلی‌متر جیوه برای فشار سیستولیک و  $6/9$  - میلی‌متر جیوه برای فشار دیاستولیک می‌گردد [۲۱].

یک متآنالیز اخیر نشان داده است که تمرینات ایزومتریک با شدت کم و به دفعات سه بار در هفته در ۳۰ درصد حداکثر انقباض داوطلبانه به مدت بیش از ۸ هفته می‌توانند فقط در کاهش فشارخون در افراد بزرگسال مرد بالای ۴۵ سال مفید واقع شوند [۲۷]. در این مطالعه، افراد مبتلا به فشارخون بالا یک کاهش ۵/۹۱ میلی‌متر جیوه‌ای را در فشار متوسط شریانی نشان دادند.

یکی دیگر از مطالعات اخیر نشان داد که یک ورزش هند گریپ با شدت کم (۴ سری از انقباضات مداوم هند گریپ ۲ دقیقه‌ای در ۳۰ درصد حداکثر انقباض ارادی) باعث کاهش قابل‌توجهی در فشارخون سیستولیک شده و باعث کاهش فشار دیاستولیک در فعالیت‌های زندگی روزمره در قبل و مرحله ۱ مردان مبتلا به فشارخون بالا می‌گردد [۲۸].

برای توصیه تمرینات ایزومتریک به بیماران مبتلا به فشارخون بالا بایستی یکسری محدودیت‌ها را موردتوجه قرارداد. اولاً اینکه اثرات کاهش فشارخون تمرینات ایزومتریک به‌شدت موردبررسی قرار نگرفته است. ثانیاً به نظر نمی‌رسد که اثرات آن بر کاهش فشارخون طولانی‌مدت باشد. در نهایت اینکه، تعداد تمرینات ورزشی و زمان انجام تمرینات و همچنین اینکه کدام روش انقباض ایزومتریک بایستی برای تولید اثرات کاهش فشارخون بکار برده شود به‌خوبی تعریف نشده است.

اگرچه تمرینات ایزومتریک با توجه به سادگی و کارآیی شان دارای توانایی بالقوه‌ای بوده و می‌توانند باعث کاهش فشارخون گردند ولی بایستی تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود تا بی‌خطر بودن ورزش ایزومتریک در برنامه‌های تمرینات ورزشی افراد مبتلا به فشارخون بالا با قطعیت به تائید برسد.

همان‌طور که قبلاً نیز در این فصل اشاره شد، ورزش نه‌تنها باعث کاهش فشارخون می‌گردد بلکه باعث حفاظت از قلب می‌شود. با توجه به LVH، هیچ شواهد بالینی وجود ندارد که نشان بدهد که RT می‌تواند این پارامترها را در بیماران پرفشاری خون بهبود بخشد.

## ۲-۱ توصیه‌هایی برای تجویز تمرینات مقاومتی

همانند هر مداخله دیگر در بیماران مبتلابه فشارخون بالا، در برنامه ورزشی برای این بیماران نیز بایستی برخی از مسائل ایمنی را مدنظر قرارداد. مهم‌ترین و مناسب‌ترین این برنامه‌های ورزشی در اینجا مورد بحث قرار خواهد گرفت.

با توجه به افراد مبتلابه پرفشاری خون، لازم است که در این افراد از افزایش ناگهانی فشارخون جلوگیری گردد که می‌تواند منجر به پارگی آنوریسم‌های از پیش موجود در عروق خونی مغزی و خونریزی شده که این نیز به نوبه خود می‌تواند در نهایت منجر به ناتوانی یا مرگ گردد. بنابراین در بیماران مبتلابه فشارخون بالا که از تمرینات RT به عنوان مداخله استفاده می‌کنند توصیه می‌شود که از بارکاری زیاد یا فواصل کوتاه اضافی که باعث خستگی شدید می‌شوند اجتناب شود.

در طی ورزش، پاسخ فشارخون در هر بخش از حرکت متفاوت هست. در مرحله کانسنتریک (زمانی که عضله منقبض می‌شود)، در مقایسه با اکسنتریک حتی با مرحله استراحت افزایش قابل توجهی در فشارخون صورت می‌گیرد [۲۹]. این افزایش فشارخون در طول انقباض می‌تواند توسط انسداد موقت جریان خون عضلات فعال تعیین گردد که باعث افزایش فشارخون سامانه‌ای می‌شود؛ بنابراین، در افراد مبتلابه فشارخون به شدت توصیه می‌شود که از بارهای ورزشی بالا بدون سازگاری مناسب و صحیح در این مرحله اجتناب گردد. فقط باهدف مطالعه بررسی اثر ورزش مشاهده شده است که در طول آزمون یک تکرار بیشینه (IMRT)، افزایش در فشارخون می‌تواند به اندازه ۲ تا ۳ برابر بیشتر از مقادیر ۱۲۰/۸۰ میلی‌متر جیوه به طور منظم رخ بدهد که بیشترین مقداری که تاکنون در طول یک IMRT ثبت شده است در حدود ۳۲۰/۲۵۰ میلی‌متر جیوه هست.

همچنین افراد مبتدی و تازه‌کار در طول RT، ورزش را به طور نامناسب انجام می‌دهند. در رابطه با افراد حرفه‌ای که مبتلابه پرفشاری خون می‌باشند، لازم است که خطاهای احتمالی را که می‌تواند منجر

به افزایش غیرضروری در فشارخون گردد به طور کامل تفهیم کرد. یکی از رایج‌ترین اشتباهات در انجام ورزش، مانور والسالوا هست. این مانور شامل القاء و قطع ناگهانی آن هست که موجب افزایش بسیار زیادی در فشارهای قفسه سینه می‌شود.

اثرات خطرناک این مانور شامل افزایش ناگهانی فشارخون سیستمیک و وابسته به قفسه سینه هست که می‌تواند موجب پارگی آنوریسم و افزایش خطر ابتلا به بیماری قلبی گردد. همچنین این افزایش شدید باعث بروز یک پاسخ رفلکس و کاهش شدید در فشارخون می‌گردد که می‌تواند به فقدان اکسیژن در مغز و درنهایت ضعف و سرگیجه منجر گردد. [۲۹، ۳۱]؛ بنابراین، در طی انجام RT بایستی جریانات طبیعی بازدم در طول فاز متمرکز حفظ‌شده و در نتیجه از خطر مانور والسالوا ممانعت گردد.

نحوه طراحی یک برنامه ورزشی نیز برای استفاده در افراد مبتلا به فشارخون بالا بسیار مهم هست. در طول RT، فشارخون را فقط می‌توان از طریق جنبه‌های ورزشی کنترل نمود. به همین دلیل، هنگامی که RT برای افراد مبتلا به پرفشاری خون تجویز می‌شود لازم است که موارد زیر را مورد توجه قرار داد:

- تمرینات ورزشی با شدت بالا باعث افزایش بیشتر فشارخون در مقایسه با تمرینات ورزشی با شدت متوسط می‌گردند [۳۲]. لذا کنترل شدت ورزش بایستی با دقت مورد توجه قرار گرفته و اولویت با رژیم ورزشی با شدت متوسط باشد؛
- تمرینات ورزشی با فواصل کوتاه باعث افزایش فشارخون می‌شوند. فاصله زمانی بین تمرینات ورزشی بایستی به اندازه کافی بلند باشند تا باعث ایجاد فشارخون در اندازه‌ای نزدیک به سطوح اولیه فشارخون بدن گردند [۳۳، ۳۴]؛

- ورزش‌هایی که برای خستگی انجام می‌شوند اصلاً توصیه نمی‌شود، زیرا ممکن است باعث افزایش قابل توجه فشارخون گردند [۳۲، ۳۰]؛
- ورزش‌هایی که گروه‌های عضلانی بزرگ را بکار می‌گیرند و یا ورزش‌هایی که چندین مفصل را بکار می‌گیرند نیز موجب افزایش بیشتر فشارخون نسبت به ورزش‌هایی می‌شوند که فقط گروه‌های کوچک یا کمتر عضلانی را بکار می‌گیرند [۳۵].

این ملاحظات ذکر شده در بالا بایستی به‌طور عمده در ابتدای برنامه ورزشی مورد توجه قرار گیرند. با پیش رفتن بیمار در برنامه ورزشی، ممکن است رژیم‌های ورزشی شدیدتر و متنوع‌تری برای بیمار تجویز شده تا بتواند از مزایای پایدار و قابل توجه ورزش برای سلامت بهره برده و همیشه از خطرات غیرضروری اجتناب نماید.

### ۳ تمرینات ورزش هوازی

ورزش هوازی بر اساس تعریف یک ورزشی هست که انرژی لازم برای حفظ آن در حضور اکسیژن اتفاق می‌افتد. این ورزش‌ها معمولاً طولانی‌مدت بوده و انرژی زیادی تولید می‌کنند. برخلاف ورزش غیر هوازی که در مدت‌زمان کوتاهی انرژی را تولید می‌کند ورزش هوازی برای تولید همان میزان انرژی نیاز به مدت‌زمان طولانی‌تری دارد.

مزیت عمده تولید انرژی هوازی، کارایی مسیری هست که در آن هر سوبسترا (پروتئین، کربوهیدرات و لیپیدها) می‌تواند مصرف شده و ATP تولید نماید. همچنین تولید انرژی هوازی می‌تواند به اندازه کافی تمرینات ورزشی طولانی‌تر بدون وقفه‌های بیشتر را در برگیرد.

تمرینات هوازی به‌طور کامل برای تبادل، انتقال  $O_2$  و حذف  $CO_2$  به سیستم قلب و عروق وابسته می‌باشند، بنابراین این سیستم از استرس و اضافه‌بار ناشی از ورزش هوازی بهره خواهد برد.

ورزش هوازی به عنوان یک جایگزین ورزش اصلی برای درمان فشارخون بالا هست زیرا این ورزش دارای مزیت‌هایی در قلب، عروق، ریه، عضله و تمام سیستم‌های دخیل در تنظیم فشارخون هست [۱۲]، [۲۳]. از مزیت‌های تمرینات هوازی در افراد می‌توان به مواردی از قبیل افزایش برون دهی قلب، هیپرتروفی غیر آسیب‌زای بطن چپ، سازگاری بهتر عروق، کاهش مقاومت عروقی محیطی، افزایش ظرفیت اکسیداتیو عضله اشاره نمود [۱۴،۳۶].

در بیماران مبتلا به فشارخون بالا، انجام تمرینات هوازی به صورت حاد و یا مزمن می‌تواند تأثیرات مثبتی داشته باشد که از این‌ها می‌توان به افزایش سازگاری (به عنوان ظرفیت عروق برای انقباض و شل شدن، عمدتاً در زمان استراحت)؛ قلب، با افزایش ظرفیت پمپاژ، کاهش ضربان قلب و فشار جریان کرونر؛ عضلات که به عنوان یک پمپ قدرتمند وریدی عمل می‌کنند؛ جریان محیطی، با کاهش مقاومت محیطی و در نتیجه فشار سیستمیک؛ سیستم عصبی خودکار، با تنظیم تعادل سمپاتیک-واگ، عمدتاً با افزایش فعالیت عصب واگ که برای حفاظت از قلب مفید است و بسیاری از مزایای دیگر اشاره نمود [۳۷].

همان‌طور که قبلاً نیز در این بخش ذکر شد، متابولیتهای عضلانی تولید شده در طی ورزش سهم قابل توجهی در کاهش فشارخون موضعی دارند. جالب توجه است که برخلاف پاسخ عضلانی موضعی (کاهش فشارخون)، فشارخون به طور سیستمیک افزایش می‌یابد که این نیز عمدتاً به دلیل افزایش فعالیت سمپاتیک در قلب و عروق هست. این پدیده تحت عنوان سمپاتولیز عملکردی نامیده می‌شود که در آن لغو (لیز) فعال‌سازی سیستمیک عصب سمپاتیک در یک بافت خاص در طی ورزش توسط یک فاکتور موضعی کاهش‌دهنده فشارخون نظیر متابولیت‌ها و سایر وازودیلاتورها (اکسید نیتریک در بافت فعال) در عضله اسکلتی رخ می‌دهد. این مکانیسم باعث هدایت جریان خون به بافت‌های فعال شده که به علت اتساع قطر عروق حساسیت بیشتری به پرفیوژن خون و مبادله اکسیژن و تسهیل

تحویل انرژی در حین ورزش دارند. این یکی از مکانیسم‌های توضیح‌دهنده افت فشارخون پس از یک جلسه ورزش هوازی حاد و همچنین پس از برنامه‌های ورزشی مزمن، افزایش فعالیت عصب واگ و کاهش مقاومت عروقی محیطی هست [۳۸].

علاوه بر این همان‌طور که توسط لاترزا و همکارانش (۲۰۰۷) نشان داده شده ورزش به‌عنوان یک عامل تعدیل‌کننده بارو رفلکس شناخته شده است. [۳۹]. این محققین بیماران مبتلابه فشارخون بالا که هرگز تحت درمان دارویی قرار نگرفته‌اند را در یک برنامه ورزشی ترکیبی شرکت داده و مقیاس‌های بارو رفلکس در این افراد توسط میکرونوروگرافی عضلانی مورداندازه‌گیری و به‌طور هم‌زمان فشارخون افراد ثبت شد. نتایج این مطالعه نشان داد که با انجام ورزش فعالیت بارو رفلکس در این افراد بهبود یافته و به میزان نرمال رسیده و نیز اینکه کاهش قابل توجهی در فعالیت سمپاتیک و فشارخون صورت گرفته که نشان‌دهنده توانایی بازسازی قدرتمند ورزش با توجه به عملکرد سیستم عصبی خودکار و تعدیل فشارخون بالا هست. سال‌ها قبل نشان داده شد که فعالیت هوازی باعث افزایش حساسیت بارو رفلکس در بیماران مبتلابه فشارخون خفیف و مرزی می‌گردد [۴۰، ۴۱].

علاوه بر اثرات مثبت ورزش در مکانیسم‌های عصبی کنترل فشارخون، تمرینات ورزش هوازی بر مقاومت محیطی عروق نیز تأثیر می‌گذارند. بازسازی عروق یکی از سازگاری‌های جبرانی برای سطوح افزایش یافته فشارخون هست و یک تمرین ورزشی می‌تواند به‌طور مثبت آن را تحت تأثیر قرار داده و موجب بازسازی معکوس عروق گردد. هانسن و همکاران (۲۰۱۰) [۴۲] نشان دادند که بیماران مبتلابه فشارخون بالا پس از ۱۶ هفته ورزش هوازی با شدت متوسط، باعث کاهش فشارخون و نیز افزایش در نسبت فیبر-مویرگی عضلانی همراه با افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال گردید.



ورزش هوازی باعث ایجاد LVH فیزیولوژیک می‌گردد که کاملاً از LVH پاتولوژیک ناشی از بار اضافی متفاوت هست. در قلب ورزشی تغییرات قابل توجهی در اندازه دهلیز، ضخامت دیواره، ضخامت سپتوم بین بطنی و اندازه میوسیت صورت می‌گیرد. مطالعات نشان داد که تمرینات ورزشی در بیماران مبتلابه فشارخون بالا باعث ایجاد یک تجزیه پارادوکسی LVH یا حتی پیشگیری از هیپرتروفی قلبی می‌گردد [۴۳]. ریندر و همکاران (۲۰۰۴) [۴۴] یک مطالعه‌ای را انجام داده و مصرف تیازید و تمرینات ورزشی در کاهش فشارخون و تغییر LVH پاتولوژیک در افراد بزرگسال مبتلابه پرفشاری خون را مورد مقایسه قرار دادند. اگرچه ورزش در مقایسه با مصرف تیازید باعث کاهش بیشتر فشارخون گردید ولی تأثیر آن در برگرداندن LVH پاتولوژیک همانند درمان دارویی بود. علاوه بر این ورزش باعث افزایش ظرفیت هوازی و حرکت و کاهش مقاومت به انسولین می‌گردد.

یکی دیگر از مطالعات جالب در رابطه با تمرینات ورزشی در فشارخون بالا، در مورد ساختار و عملکرد قلب هست. آندرسن و همکاران (۲۰۱۴) [۴۵] گزارش دادند که انجام ۳ ماه ورزش فوتبال در مردان مبتلابه فشارخون خفیف تا متوسط باعث بهبود عملکرد دیاستولیک در بیماران بی‌تحرك می‌گردد که توسط اکوکاردیوگرافی مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از ۶ ماه ورزش مشابه، پارامترهای ساختار قلب تغییری نشان ندادند که نشان‌دهنده این است که حداقل هیپرتروفی قلبی در این افراد روبه‌پیشرفت نیست.

فعالیت هوازی در بیماران مسن‌تر مبتلابه پرفشاری خون باعث القاء تجزیه جزئی LVH می‌گردد [۴۶]. همچنین گزارش شده است که تمرینات ورزشی دارای پیامدهای مثبتی در عملکرد قلبی افراد مبتلابه فشارخون بالا نیز می‌باشند [۴۷]. برعکس گویرادو و همکاران (۲۰۱۲) [۴۸] نشان دادند که ورزش هوازی تمرینات ترکیبی (مقاومت هوازی + مقاومتی) ۳ بار در هفته به میزان ۶ ماه با وجود کاهش

فشارخون و افزایش توان جسمانی و قدرت فرد در بیماران مسن دارای فشارخون بالا کنترل شده ولی هیچ تغییری در پارامترهای مورفولوژی و عملکرد اندازه‌گیری شده توسط اکوکاردیوگرافی ایجاد نکردند. مکانیسم‌های مربوط به تغییرات در ساختار و عملکرد قلب که در اثر ورزش ایجاد می‌شود، در مدل‌های حیوانی و در سطوح مولکولی و سلولی، بسیار مورد مطالعه قرار گرفته است. باین حال این مکانیسم‌ها در انسان به‌طور کامل مورد مطالعه قرار نگرفته است. اگرچه تعیین تأثیر فشارخون بالا، ورزش و درمان دارویی در LVH و عملکرد کلی قلب بسیار پیچیده بوده ولی باین حال ورزش می‌تواند به‌شدت به بهبود سلامت قلب در بیماران مبتلا به فشارخون بالا کمک نماید.

#### ۳-۱ توصیه‌هایی برای ورزش هوازی

با توجه به اینکه اکثر مطالعات انجام شده در زمینه تمرینات ورزش هوازی برای چندین دهه هست که انجام شده است، لذا توصیه اصلی برای درمان جایگزین یا کمکی برای فشارخون بالا، با شواهد سطح "A" و توصیه کلاس "I"، مطابق انجمن قلب آمریکا هست [۴۹]. بسیاری از مطالعات نشان داده است که ورزش هوازی دارای مزایای بالقوه‌ای در کاهش حدود ۳/۵ - میلی‌متر جیوه برای فشار سیستولیک و ۳ - میلی‌متر جیوه برای فشار دیاستولیک هست [۲۱].

همچنین از آنجایی که ورزش هوازی بی‌خطر هست لذا یک درمان عالی برای فشارخون بالا هست. تمرینات هوازی شامل پیاده‌روی، دویدن، دوچرخه‌سواری، شنا، رقصیدن و سایر فعالیت‌های متنوع هست که معمولاً بسیار لذت‌بخش بوده و می‌توانند برای دوره‌های طولانی‌تر انجام شوند.

ورزش هوازی بایستی بر اساس روش‌های مختلفی نظیر ضربان قلب بیشینه ( $HR_{max}$ )<sup>۱</sup>، درصد ضربان قلب ذخیره‌ای ( $\%HRR$ )<sup>۲</sup>، مقیاس تلاش درک شده (از قبیل مقیاس بورگ)، تجزیه و تحلیل ذهنی

---

1- maximal heart rate  
2- reserve heart rate

جریان بازدم (اگر فرد در هنگام ورزش نتواند صحبت کند، شدت آن کافی هست) و یا با اندازه‌گیری‌های مستقیم ( $VO_{2max}$ ) توصیف شود.

بر اساس توصیه‌های ACSM برای افراد بزرگسال ورزش هوازی دوره‌ای بین ۳۰ تا ۶۰ دقیقه با شدت متوسط تا بالا و به‌دفعات ۳-۵ بار در هفته تجویز می‌شود [۳۶]. این توصیه همچنین توسط انجمن قلب آمریکا برای درمان فشارخون نیز مورد تأیید قرار گرفته است [۴۹].

از آنجایی که ورزش هوازی عضلات بیشتری را بکار گرفته و برای سیستم قلب و عروق ضرورت بیشتری دارد لذا این ورزش به‌عنوان مهم‌ترین ابزار برای کاهش فشارخون محسوب می‌شود. همچنین با کاهش قابل توجهی در فشارخون دارای مزایای برجسته‌تر دیگری در سیستم قلب نسبت به ورزش RT هست [۴۹، ۲۱].

علاوه بر این، ورزش هوازی فقط بر سیستم قلبی عروقی تأثیر نمی‌گذارد، بلکه این ورزش سایر فاکتورهای خطر را که باعث توسعه و حفظ فشارخون بالا می‌گردند را نیز تغییر می‌دهد که از این‌ها می‌توان به کاهش چاقی و بافت چربی [۵۰]، کاهش میزان LDL گردش خون و افزایش سطح HDL [۵۱] و کنترل دیابت [۵۲] اشاره نمود.

۴ سایر تعدیلات ناشی از تمرینات ورزشی  
گرچه فعلاً برای افراد دارای پرفشاری خون استفاده از تمرینات هوازی همراه با تمرینات مقاومتی توصیه می‌شود تا بتوانند از سازگاری‌های ورزشی بهره‌مند گردند ولی سایر روش‌های ورزشی نیز وجود دارند که می‌توانند جزء برنامه‌های ورزشی قرار گرفته و برای پیشگیری و درمان فشارخون بالا مورد استفاده قرار گیرند. این روش‌ها همچنین پیشرفت‌هایی در پروفایل فشارخون ارائه نموده و در مزیت‌های کلی حاصل از تمرینات ورزشی نقش دارند.

به‌طور کلی، ورزش‌هایی که باعث آرامش و کنترل تنفس می‌شوند از قبیل بسیاری از حالت‌های ذکر شده در بخش‌های آینده، می‌توانند از طریق بهینه کردن پاسخ‌های رفلکس قلبی عروقی و بهبود تعدیل سیستم عصبی خودکار فشارخون را کاهش دهند که عمدتاً این کار را از طریق کاهش فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک و افزایش مؤلفه عصب واگ انجام می‌دهند.

لازم به ذکر است که اگرچه شواهد زیادی مبنی بر اینکه این روش‌های ذکر شده در زیر باعث کاهش فشارخون بالا می‌گردند وجود ندارد، اما تمامی آن‌ها می‌توانند همراه با درمان‌های پیشنهادی و پیشگیری خاصی که در این فصل ارائه شده به‌عنوان مکمل ورزش هوازی و شیوه زندگی سالم توسط بیماران مبتلا به فشارخون بالا بکار برده شوند.

#### ۴-۱- تمرینات تنفسی

اگرچه تنفس در افراد یک امر غیرارادی بوده و اغلب بدون توجه صورت می‌گیرد ولی تنفس یک عنصر مهم از هوموستاز قلبی عروقی هست. تنفس توسط حرکات دیافراگم تشخیص داده می‌شود و الگوی تنفس را می‌توان با تمرینات تنفسی به کار گرفته و بهینه کرد. تنفس آهسته و منظم باعث کاهش فشارخون در بیماران مبتلا به پرفشاری خون می‌گردد.

طی یک مطالعه‌ای انجام تمرینات هدایت‌شده با موسیقی (۱۰ دقیقه / روز برای ۸ هفته) جهت ایجاد یک الگوی تنفسی آرام‌تر و منظم‌تر در بیماران مبتلا به فشارخون بالای کنترل‌شده و کنترل نشده مورد بررسی قرار گرفت. نویسندگان نشان دادند که این روش می‌تواند فشارخون سیستولیک و دیاستولیک را کاهش دهد (به ترتیب ۱۶/۸- و ۱۱/۵- میلی‌متر جیوه) [۵۳]. مطالعه دیگری نیز که در آن از تنفس کنترل‌شده استفاده شد نیز توانست اثرات مثبت تمرینات هدایت‌شده با موسیقی را در میزان فشارخون بیماران مبتلا به فشارخون نشان دهد. استفاده از یک پروتکل حاد تنفس کنترل‌شده

در ۶ چرخه در دقیقه در مقایسه با تنفس خود به خودی نشان داد که تنفس آهسته فشارخون را کاهش می‌دهد و حساسیت بارو رفلکس را بهبود می‌بخشد [۵۴].

همان‌طور که در قسمت مقدمه این بخش نیز ذکر شد، مکانیسم‌های سیستم عصبی خودکار و رفلکس به‌عنوان عوامل تعیین‌کننده اصلی کاهش فشارخون پس از ایجاد الگوهای تنفسی کندتر می‌باشند. زمانی که سیکل تنفسی کاهش می‌یابد تورم ریه افزایش می‌یابد؛ این تغییر مکانیکی باعث تحریک گیرنده‌های کشش ریه شده و رفلکس هرینگ-بروئر را تحریک می‌نماید تا از تورم بیش‌ازحد ریه جلوگیری کند. این کار به‌عنوان یک ورودی برای مدولا عمل می‌نماید که یک منطقه کلیدی برای رفلکس‌های قلب و عروق بوده و اطلاعاتی که توسط گیرنده‌های فشار شریانی تولید می‌شوند را تبدیل و یکپارچه‌سازی می‌نماید [۵۵]؛ بنابراین، به‌عنوان مکانیسم رفلکس در مواجهه با افزایش شدید فشارخون و / یا تورم ریه، پاسخ عصب واگ فعال‌شده که با کاهش فعالیت‌های کرونوتروپیک و اینوتروپیک قلبی و کاهش مقاومت محیطی عروقی، القاء اتساع سیستمیک عروق و در نتیجه کاهش فشارخون همراه است. از آنجایی که در طول زندگی چرخه‌های تنفس به‌طور مداوم انجام می‌شود لذا این مکانیسم به‌طور مداوم فعال بوده و بنابراین به حفظ فشارخون در سطوح پایین‌تر همچنین در ارزیابی‌های مزمن کمک می‌نماید.

تمرینات عضلات دمی (IMT)<sup>۱</sup> یک روش تمرینات تنفسی هست که در آن بیماران در مقابل یک‌بار محاسبه‌شده از فشار حداکثر تنفس استاتیکی تنفس می‌کنند [۵۶]. بیماران دارای پرفشاری خون که تحت درمان IMT به مدت ۸ هفته در ۳۰ درصد فشار حداکثر تنفس استاتیکی قرار گرفتند میزان فشارخون سیستولیک و دیاستولیک روزانه در آن‌ها کاهش یافت (به ترتیب ۷/۹- و ۵/۵- میلی‌متر جیوه) که با کاهش تعدیل سمپاتیک و افزایش تعدیل پاراسمپاتیک همراه بود [۵۶]. فریرا و همکاران

---

1- Inspiratory muscle training

(۲۰۱۶) [۵۷] نیز با استفاده از یک پروتکل IMT مشابهی نشان دادند که IMT نیز همانند تمرینات هوازی، پس از ۱۲ هفته باعث کاهش فعالیت سمپاتیک و بهبود عملکرد اندوتلیال در بیماران پرفشاری خون می‌گردد.

#### ۲-۴ تای چی

مثال دیگر از روش‌های ورزشی که به تمرینات تنفس آهسته و منظم کمک می‌کند، تای چی هست که یک ورزش کم اثر بوده که به‌طور معمول در چین انجام شده ولی در سراسر جهان نیز افراد به این ورزش می‌پردازند.

یک بررسی سیستماتیک نشان داد که تای چی در کاهش فشارخون در جمعیت‌های مختلف مؤثر هست [۵۸]. لو و همکاران [۵۹] نیز این نتیجه را تأیید کرده و نشان دادند که انجام ورزش تای چی پس از ۸ هفته باعث کاهش در فشار سیستولیک به‌اندازه ۹/۷۱ میلی‌متر جیوه و در فشار دیاستولیک به‌اندازه ۱/۹۶ میلی‌متر جیوه گردید. پان و همکاران [۶۰] نیز با مطالعه این روش ورزشی کاهش قابل توجهی در فشارخون بیماران دارای پرفشاری خون را نشان داده و پیشنهاد کردند که این کاهش ممکن است با افزایش سطح پلاسمای میزان مولکول‌های وازودیلاتور گازی درون‌زاد دخیل در سیگنال دهی (NO، CO و H2S) همراه باشد.

#### ۳-۴ یوگا

این روش بر اساس تمرینات ایزومتریک، ورزش‌های کششی و تنفسی، تکنیک‌های شل کردن عمیق و مدیتیشن هست. تمام این عناصر می‌توانند برای افراد دارای پرفشاری خون از جمله ورزش‌های ایزومتریک که قبلاً در این فصل مورد بحث قرار گرفته‌اند، مفید واقع شوند. یک بررسی سیستماتیک از آزمایش‌های تصادفی نشان داد که یوگا قادر به کاهش فشارخون در فشارخون بالا بوده که با کاهش قابل توجهی در فشار سیستولیک نسبت به فشار دیاستولیک و اثربخشی بیشتر در بیماران مبتلابه

پرفشاری خون همراه هست [۶۱]. مطالعه دیگری با استفاده از یک دستگاه فشارسنج قبل و بعد از جلسه یوگا، نشان داد که پس از ۳ ماه ورزش یوگا دوهفته‌ای در افراد دارای پرفشاری خون، میزان فشار سیستولیک حدود ۱۲/۴ میلی‌متر جیوه و فشار دیاستولیک به اندازه ۸/۶ میلی‌متر جیوه کاهش یافت [۶۲]. اگرچه این ورزش ممکن است جایگزین جالب و روش مکملی در درمان فشارخون بالا باشد ولی اثربخشی واقعی یوگا در سطح فشارخون به‌عنوان یک روش درمانی هنوز غیرقابل قبول هست [۶۱].

#### ۴-۴ پیلاتس

ورزش پیلاتیس روشی هست که به‌طور گسترده‌ای توسط افراد مختلف انجام می‌شود. این ورزش عمدتاً شامل ورزش‌های شکمی و طرز قرار گرفتن هست که باعث تحریک و تقویت عضلات می‌گردد. اختلاف زیاد و عظیم ورزش‌ها و امکان سازگاری‌ها آن‌ها را قادر می‌سازد تا از سطوح پایین تا پیشرفته عمل کنند. پیلاتس عمدتاً یک ورزش مقاومتی پویا بوده که دارای مولفه ایزومتریک بوده و اغلب اوقات تنفس را کنترل می‌کند. تمرینات پیلاتس اغلب برنامه‌های توان‌بخشی عضله اسکلتی را ادغام می‌نمایند اگرچه این ورزش می‌تواند به‌عنوان بخشی از برنامه‌های ورزشی با کارایی بالا نیز قرار گیرد.

مطالعات و کارآزمایی‌های صورت گرفته در مورد ورزش پیلاتس و سیستم قلبی عروقی بسیار کم می‌باشند. از آنجایی که پیلاتس دارای ماهیت ترکیبی هست لذا ممکن است به دنبال تمرینات مقاومتی با توجه به تأثیر در مکانیسم‌های مسئول در پرفشاری خون، منجر به فشارخون پایین گردد [۶۳]؛ با این وجود، هیچ توافقی در رابطه با استفاده از ورزش پیلاتس برای کاهش فشارخون وجود ندارد. یک مطالعه دقیق از مارتینز-مینسز و همکاران [۶۴] نشان داد که انجام ۱۶ هفته مات پیلاتس<sup>۱</sup> (تمرینات

کشی و قدرتی) در زنان یائسه دارای پرفشاری خون باعث کاهش معنی‌داری در هر دو فشارخون بالینی و گردشی می‌گردد.

۵ تمرینات ورزشی و برهمکنش‌های دارویی در پرفشاری خون ورزش به‌عنوان یک ابزار غیر دارویی بسیار امیدوارکننده برای درمان فشارخون بالا بوده که به‌طور عمده از طریق کاهش ضربان قلب، فعالیت سمپاتیک و مقاومت عروقی محیطی (PVR)<sup>۱</sup> که قبلاً در این بخش گزارش شده است عمل می‌نماید. باین‌حال، تقریباً همیشه برای کنترل کافی پرفشاری خون لازم است که از درمان دارویی استفاده شود. در این زمینه، ورزش به‌عنوان یک مکمل عمل کرده و برای جلوگیری از بالا رفتن فشارخون در بیمار هم از دارو و هم از ورزش استفاده می‌گردد.

بنابراین لازم است که متابولیسم تأثیر داروها و پاسخ فیزیولوژیکی بدن به ورزش به‌طور کامل درک شود تا بتوان میزان مناسبی از ورزش و توصیه‌ها را تجویز نمود. در این بخش، محبوب‌ترین داروهای ضد فشارخون به‌طور خلاصه توضیح داده می‌شوند و برهمکنش‌های اصلی آن‌ها با تمرینات ورزشی دنبال خواهد شد. لازم به ذکر این واقعیت است که هم بیماران پرفشاری خون که تحت درمان دارویی قرار دارند و هم افرادی که از دارو استفاده نمی‌کنند هر دو می‌توانند از اثرات ورزش بهره‌مند گردند.

#### ۱-۵ دیورتیک‌ها

دیورتیک‌ها دسته‌ای از داروها می‌باشند که هدف آن‌ها کاهش کل حجم خون، دفع  $\text{Na}^{2+}$  و آب از ماتریکس خارج سلولی به گردش خون کلیه بوده و بنابراین باعث تحریک ادرار زیاد و کاهش حجم خون و در نتیجه فشارخون می‌گردند. این مکانیسم معمولاً تلاش اولیه برای کنترل فشارخون بوده و نتایج آن معمولاً در هفته‌های اول قابل مشاهده هست [۶۵، ۶۶].

---

1- peripheral vascular resistance



برخی عوارض جانبی این داروها شامل دفع بیش از حد یون‌های مهم از قبیل  $\text{Na}^+$  و  $\text{K}^+$  بوده که گاهی باعث ایجاد هیپوکالمی و مقاومت به انسولین می‌گردد. پر استفاده‌ترین دیورتیک، داروی تیازید (هیدروکلروتیازید و دی هیدروکلروتیازید) همراه با رژیم غذایی کم‌نمک هست.

در طی ورزش و درمان با دیورتیک‌ها، دو مورد مهم را بایستی مدنظر قرارداد: (الف) وضعیت هیدراتاسیون بیمار و؛ (ب) میزان  $\text{K}^+$  بدن. دیورتیک‌ها باعث از دست رفتن آب‌شده و ممکن است برای کارایی ورزشی زیان‌آور بوده و باعث ایجاد سرگیجه و ضعف گردند؛ بنابراین مصرف کافی آب با این داروها توصیه می‌شود.

هیپوکالمی یک بیماری رایج در درمان فشارخون توسط دیورتیک‌ها هست که این داروهای تیازید باعث از دست دادن مایعات بدن می‌گردند. علاوه بر این، ورزش موجب افزایش دمای بدن و افزایش عرق کردن می‌شود و همچنین ورزش میزان از دست دادن  $\text{K}^+$  از طریق عرق را نیز افزایش می‌دهد. لذا در این بیماران غربالگری سطح  $\text{K}^+$  برای اطمینان از ایمنی استفاده از برنامه ورزشی برای کاهش فشارخون بسیار مهم هست. هیپوکالمی می‌تواند موجب سرگیجه، ضعف و رابدومیولیز گردد، بنابراین در کنار ورزش و درمان با دیورتیک‌ها بسیار مهم هست که از مکمل  $\text{K}^+$  نیز استفاده گردد [۶۶].

## ۲-۵ مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACEi)<sup>۱</sup>

این دسته از داروهای ضد فشارخون در محیط‌های مختلف کنترل فشارخون عمل کرده و مانع تبدیل آنژیوتانسین ۱ به آنژیوتانسین ۲ می‌شوند. رنین، آنژیوتانسینوژن را به آنژیوتانسین ۱ تبدیل می‌کند و آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) نیز آنژیوتانسین ۱ را به آنژیوتانسین ۲ تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین ۱ توانایی متوسط یا پایینی برای افزایش فشارخون دارد، اما تبدیل آن توسط ACE به

آنژیوتانسین ۲ به شدت باعث افزایش توانایی آن در افزایش فشارخون می‌گردد که این کار را از طریق افزایش انقباض عروق و در نتیجه افزایش PVR و ضربان قلب انجام می‌دهد [۶۷].

ACEi به عنوان یک دارویی برای کاهش فشارخون و برای جلوگیری از تبدیل آنژیوتانسین ۱ به آنژیوتانسین ۲ تولید شد. شایع‌ترین داروی ACEi نسخه‌های تجاری کاپتوپریل و انالاپریل می‌باشند.

تا به امروز، در مقالات چاپ‌شده مربوط به استفاده از ACEi و ورزش، هیچ تعامل یا مشکل قابل توجهی در رابطه با استفاده توأم این دو گزارش نشده است. مطالعات اخیر نشان داده است که استفاده طولانی‌مدت از ACEi مانع از کاهش فعالیت اکسیداتیو عضلانی شده که ممکن است برای افراد سالمند مفید باشد و طول مدت ورزش را افزایش دهد [۶۸].

۳-۵ مسدودکننده گیرنده ۱ آنژیوتانسین ( $AT_1$ )<sup>۱</sup>  
یک‌راه دیگر برای جلوگیری از فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون علاوه بر مهار آنزیم‌هایی نظیر ACE، مسدود کردن گیرنده، از جمله گیرنده  $AT_1$  هست. این گیرنده در کاردیومیوسیت‌ها، عروق و کلیه وجود داشته و در افزایش ضربان قلب، انقباض و تحریک حفظ  $Na^+$  که همگی در افزایش فشارخون دخیل می‌باشند نقش دارد. مسدود شدن این گیرنده‌ها اثرات آنژیوتانسین ۲ در پرفشاری خون را متوقف کرده و باعث کاهش قابل توجهی در فشارخون سیستمیک می‌گردد [۶۹]. بیشترین داروهای مربوط به مسدودکننده  $AT_1$  که برای بیماران پرفشاری خون تجویز می‌شوند لوزارتان و والسارتان می‌باشند.

تا به امروز، هیچ گزارشی مبنی بر وجود برهمکنش بین ورزش و استفاده از داروهای مسدودکننده  $AT_1$  نشده است. لیت و همکاران [۷۰] با مطالعه روی یک مدل موش صحرائی دریافتند که در

---

1- Angiotensin Receptor 1 ( $AT_1$ ) Blockers

حیوانات درمان شده با داروهای مسدودکننده AT1 میزان هزینه متابولیکی افزایش می‌یابد؛ باین‌حال، این نتایج در آزمایش‌های انسانی یافت نشده است.

۴-۵ آگونیسست های آلفا ۲ سیستم عصبی مرکزی این نوع از داروهای ضد فشارخون گیرنده‌های آلفا ۲ آدرنرژیک موجود در سیستم عصبی مرکزی را مورد هدف قرار داده و به‌این‌ترتیب باعث کاهش فعالیت سمپاتیک و درنتیجه کاهش ضربان قلب و فشارخون می‌گردند.

این داروها به‌عنوان سمپاتومیمتیک عمل می‌کنند، بدین معنی که آن‌ها همانند نور آدرنالین پیام‌رسان عصبی آدرنرژیک در گیرنده‌های آلفا ۲ آدرنرژیک عمل کرده و فعالیت آدنیلات سیکلاز را مهار و باعث ارسال سیگنال‌های ساقه مغز برای اتساع عروق می‌گردد. بیشترین داروهای آگونیسست های آلفا ۲ پرکاربرد به‌صورت تجاری کلونیدین، متیل دوپا و گوانفاسین هست.

مقالاتی که ارتباط بین ورزش و آگونیسست های آلفا ۲ را نشان دهند کم می‌باشند. با توجه به کاهش فعالیت کل سمپاتیک، این داروها باعث به تأخیر افتادن افزایش ضربان قلب می‌شوند و در بعضی موارد فشارخون می‌تواند وجود داشته باشد که ممکن است بااحتیاط دیده شود. ورزش با افزایش حساسیت گیرنده آلفای ۲ می‌تواند به استفاده‌کننده از کلونیدین برای کاهش فشارخون کمک نماید.

#### ۵-۵ وازودیلاتورها

وازدیلاتورها به‌طور مستقیم در سلول‌های عضله صاف عمل کرده و به‌ویژه در درمان اضطرابی فشارخون بالا مورد استفاده قرار می‌گیرند. این‌ها باعث شل شدن عروق، کاهش مقاومت محیطی عروق و درنتیجه به دنبال آن باعث کاهش فشارخون می‌گردند. باین‌حال، این داروها یک اثر کوتاه و ناپایدار داشته و مشاهده‌شده که سیستم به‌سرعت به حالت فشارخون بالا برمی‌گردد. استفاده از وازودیلاتورها به‌عنوان عامل ایجادکننده تاکی کاردی رفلکس معروف می‌باشند زیرا باعث کاهش بار پس‌از آن و

بنابراین فعال شدن رفلکس انبساط دهلیزها می‌گردند. این فعال‌سازی رفلکس ممکن است در بیماران مبتلابه بیماری عروق کرونر موجب آنژین صدری و انفارکتوس میوکارد گردد. آن‌ها معمولاً در ترکیب با سایر داروها از قبیل مسدودکننده‌های بتا یا دیورتیک‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

#### ۵-۶ مسدودکننده‌های کانال کلسیم

مسدودکننده‌های کانال کلسیم به‌ویژه برای کانال‌های کلسیم دروازه ولتاژی طراحی شده و از جریان روبه‌داخل سلولی کلسیم جلوگیری می‌نمایند. این گیرنده‌ها در عضله قلبی وجود داشته همچنین به‌طور اختصاصی در گره‌های سینوسی-دهلیزی (سینوآتریال) و دهلیزی-بطنی نیز وجود دارند که از طریق قطبیت زدایی گره‌های اطراف آن‌ها میزان انقباض را تنظیم می‌کنند. مسدودکننده‌های  $Ca^{2+}$  جریان کلسیم به سلول، به‌ویژه کانال‌های نوع L مربوط به  $Ca^{2+}$  را متوقف کرده و از وارد شدن کلسیم جلوگیری نموده بنابراین باعث کاهش تشکیل پل عرضی و انقباض می‌گردند؛ این انسداد باعث کاهش برون دهی قلب و در نتیجه کاهش سیستمیک فشارخون می‌گردد [۷۲].

در حال حاضر، دو نوع از مسدودکننده‌های  $Ca^{2+}$  تحت عنوان فرم‌های دی هیدروپیریدینی و غیر دی هیدروپیریدینی موجود هست. فرم دی هیدروپیریدینی از یک مولکول به نام دی هیدروپروپیریدین مشتق شده که PVR و به دنبال آن فشارخون را کاهش می‌دهد. فرم غیر دی هیدروپیریدینی مسدودکننده‌های  $Ca^{2+}$  از مولکول‌های دیگری نظیر فنیل آلکیل امین و بنزوتیازپین مشتق شده‌اند [۶۷، ۷۲].

بیشتر داروهای مورد استفاده برای مسدود کردن کانال‌های کلسیم دروازه ولتاژی، نسخه‌های تجاری آملودیپین، کلودیپین (دی هیدروپیریدینی)، وراپامیل و دیلتیازم (غیر دی هیدروپیریدینی) می‌باشند.

استفاده از ورزش همراه با مسدودکننده‌های کانال  $Ca^{2+}$  باعث کاهش ضربان قلب به همان اندازه‌ای می‌شود که ورزش در یک فرد طبیعی ایجاد می‌کند که ناشی از کاهش انقباض و برون دهی قلب هست. این کاهش‌ها نیز با یک کاهش نهایی در میزان حداکثر اکسیژن مصرفی ( $VO_{2max}$ ) هست [۷۳]. این تغییرات بایستی در هنگام تجویز ورزش برای افراد دارای پرفشاری خون مدنظر قرار گیرد.

#### ۷-۵ مسدودکننده‌های -بتا

مسدودکننده‌های -بتا مولکول‌های دارویی می‌باشند که برای مسدود کردن محل اتصال آگونیستهای آدرنرژیک نور آدرنالین و آدرنالین در گیرنده‌های بتا آدرنرژیک  $\beta_1$  و  $\beta_2$  طراحی شده‌اند. این گیرنده‌ها زمانی که توسط آگونیست‌های آدرنرژیک فعال می‌شوند از طریق اتصال به  $G$ - پروتئین پاسخ داخل سلولی را واسطه‌گری نموده و منجر به افزایش انقباض میوسیت می‌گردند. این افزایش انقباضات میوسیت موجب افزایش ضربان قلب، برون دهی قلب و فشارخون می‌شود [۷۴]. مسدود شدن گیرنده‌های  $\beta$  این پاسخ داخل سلولی را قطع نموده از این‌رو مانع افزایش انقباض و در نتیجه مانع افزایش ضربان قلب و فشارخون می‌گردد [۶۵].

در حال حاضر در بازار سه نوع مسدود کننده -بتا وجود دارد که عبارت‌اند از: مسدودکننده‌های اختصاصی -بتا که به‌طور خاص گیرنده‌های بتا -آدرنرژیک  $\beta_1$  و  $\beta_2$  (آتنولول) را مسدود می‌کنند؛ مسدودکننده‌های غیراختصاصی که به هر گیرنده آدرنرژیک و بدون توجه به طبقه‌بندی آن متصل می‌شوند (پروپرانولول)؛ و مسدودکننده‌هایی که همراه با ویژگی‌های وازودیلاتوری، اثرات کرونوتروپیک نیز از خود نشان می‌دهند (کارودیلول) [۷۴].

گرچه گزارش‌هایی در رابطه با اثرات منفی استفاده از این مسدودکننده‌های  $\beta$  ، در طول درمان از جمله برونکواسپاسم، برادی کاردی شدید، تحمل گلوکز، افزایش LDL وجود دارد [۷۵].

با توجه به اثرات کرونوتروپیک مسدودکننده‌های  $\beta$ ، تجویز و غربالگری ورزش بایستی با دقت مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد. معمولاً ورزش فردی همراه با مسدودکننده  $\beta$  به همان میزانی باعث کاهش ضربان قلب می‌گردد که ورزش به‌تنهایی استفاده می‌شود. برای تجویز ورزش بایستی آزمون تحت تأثیر مسدودکننده  $\beta$  و همچنین رژیم ورزشی صورت بگیرد تا از این طریق از خطاها و انحرافات در نظارت اجتناب گردد.

همچنین، مشاهده شده است که تحت تأثیر مسدودکننده‌های بتا میزان برون دهی قلب نیز به علت کاهش انقباضات کاهش یافته و  $VO_{2max}$  نیز تحت تأثیر مسدودکننده‌های بتا قرار می‌گیرد؛ بنابراین در هنگام استفاده از این داروها توصیه نمی‌شود که تجویز ورزش بر اساس  $VO_{2max}$  صورت بگیرد و ترجیحاً بهتر است که از سایر روش‌های مبتنی بر میزان تلاش ادراک شده یا آستانه لاکتات استفاده گردد.

#### ۶ نتیجه‌گیری

تمرینات ورزشی یک ابزار مطلوب برای درمان و جلوگیری از فشارخون بالا و بیماری‌ها و اختلالات مرتبط با آن می‌باشند. هنگامی که برنامه ورزشی مناسبی تجویز شود بیماران نه تنها می‌توانند فشارخون خود را کاهش داده و آن را بهتر تنظیم نمایند بلکه همچنین کیفیت زندگی آن‌ها نیز بهبود یافته و از وضعیت سلامت عمومی بهره‌مند خواهند شد.

در رابطه با تمرینات ورزش هوازی مطالعات بیشتری صورت گرفته که همگی معتبر بوده و نتایج قطعی را ارائه داده‌اند. به همین علت، تمرینات هوازی با شدت کم و متوسط، اولین انتخاب برای کاهش پرفشاری خون بوده که اثرات مفیدی داشته و بی‌ضرر می‌باشند و به‌عنوان مهم‌ترین شیوه در برنامه‌های تمرینات ورزشی می‌باشند.

علیرغم تعداد روزافزون مطالعاتی که در رابطه با تمرینات ایزومتریک و مقاومتی و فشارخون بالا صورت گرفته ولی هنوز هم اختلاف نظرهایی در رابطه با آن وجود دارد؛ بنابراین، تمرینات مقاومتی به دلیل اثرات خاص خود در استخوان‌ها و عضلات فقط بایستی به‌عنوان تکمیل‌کننده برنامه‌های ورزشی مورد استفاده قرار گیرند (که به عملکرد ورزش هوازی نیز کمک خواهند کرد). درنهایت اینکه با افزودن سایر شرایطی که در پیوستن بیمار به یک شیوه زندگی سالم‌تر کمک می‌کنند همیشه استفاده از تمرینات ورزشی با رعایت توصیه‌های تخصصی مورد استقبال قرار می‌گیرد.

مهم‌تر از همه اینکه تمرینات ورزشی جایگزین درمان دارویی نبوده و فرد با شروع تمرینات ورزشی نباید درمان دارویی را متوقف نماید. کنترل ایدئال فشارخون بایستی شامل رژیم غذایی مناسب، تمرینات ورزشی و درمان دارویی باشد که تحت نظارت یک گروه چند رشته‌ای صورت بگیرد.

## References

1. Mills KT, Bundy JT, Kelly TN et al (2016) Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 134(6):441–450
2. McAloon CJ, Boylan LM, Hamborg T et al (2016) The changing face of cardiovascular disease 2000–2012: an analysis of the world health organization global health estimates data. *Int J Cardiol* 1(224):256–264
3. Pedersen BK, Saltin B (2015) Exercise as medicine-evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 25(Suppl 3):1–72
4. Krieger EM (2013) Fisiopatologia da hipertensão primária. In: Krieger EM, Lopes HF et al (eds) *Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica*. Atheneu, São Paulo, pp 243–252
5. Guyton AC (1990) Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J Phys* 259(5 Pt 2):R865–R877
6. Guyton AC (1991) Blood pressure control – special role of the kidneys and blood fluids. *Science* 252(5014):1813–1816
7. Malpas SC (2010) Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 90(2):513–557
8. Abboud FM, Harwani SC, Chapleau MW (2012) Autonomic neural regulation of the immune system. Implications for hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension* 59(4):755–762
9. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA (2003) Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 139(9):761–776
10. Kannel WB (1991) Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens Suppl* 9(2):S3–S8



11. Devereux RB, Watchell K, Gerds E et al (2004) Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 292(19):2350–2356
12. Umpierre D, Stein R (2007) Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol* 89(4):256–262
13. Rocha AC, Moraes-Silva IC, Quinteiro HR et al (2012) Ajustes agudos, subagudos e crônicos da pressão arterial ao exercício resistido. *ConScientia e Saúde* 11(4):685–690
14. Fagard R (2006) Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33(9):853–856
15. Smith RC, Rutherford OM (1995) The role of metabolites in strength training. I A comparison of eccentric and concentric contractions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 71(4):332–336
16. Cononie CC, Graves JE, Pollock ML et al (1991) Effect of exercise training on blood pressure in 70-to 79-yr-old men and women. *Med Sci Sports Exerc* 23(4):505-511
17. Simão R, Fleck SJ, Polito M et al (2005) Effects of resistance training intensity, volume, and session format on the postexercise hypotensive response. *J Strength Cond Res* 19(4):853–858
18. Braith RW, Stewart KJ (2006) Resistance exercise training its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 113(22):2642–2650
19. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E et al (2011) Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 58(5):950–958
20. Gambassi BB, Rodrigues B, de Jesus Furtado Almeida F et al (2016) Acute effect of resistance training without recovery intervals on the blood pressure of comorbidity-free elderly women: a pilot study. *Sport Sci Health* 12(3):315–320
21. Cornelissen VA, Smart NA (2013) Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2(1):e004473

22. Lewington S, Clarke R, Qizilbashi N et al (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360(9349):1903–1913
23. Tatro DL, Dudley GA, Convertino VA (1992) Carotid-cardiac baroreflex response and LBNP tolerance following resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 24(7):789-796
24. Krieger EM, Silva GJJ, Negrao CE (2001) Effects of exercise training on baroreflex control of the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci* 940(1):338–347
25. Loimaala A, Huikuri HV, Kööbi T et al (2003) Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes* 52(7):1837–1842
26. Rowell LB (1991) Blood pressure regulation during exercise. *Annals Med* 23(3):329–333
27. Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G et al (2016) Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. *Hypertens Res* 39(2):88–94
28. Van Assche T, Buys R, de Jaeger M et al (2016) One single bout of low intensity isometric handgrip exercise reduces blood pressure during daily activities in healthy pre- and hypertensive individuals. *J Sports Med Phys Fitness* 57(4):469–475
29. McCartney N (1999) Acute responses to resistance training and safety. *Med Sci Sports Exerc* 31(1):31–37
30. MacDougall J, Tuxen D, Sale DG et al (1985) Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* 58(3):785–790
31. Fleck SJ, Dean LS (1987) Resistance-training experience and the pressor response during resistance exercise. *J Appl Physiol* 63(1):116–120
32. De Souza Nery S, Gomides RS, da Silva GV et al (2010) Intra-arterial blood pressure response in hypertensive subjects during low-and high-intensity resistance exercise. *Clinics* 65(3):271–277

33. Kluwer W, Williams L, Wilkins (eds) (2014) American College of Sports Medicine ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. *J Can Chiropr Assoc* 2014 58(3):328–329
34. Kelley GA, Kelley KS (2000) Progressive resistance exercise and resting blood pressure a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 35(3):838–843
35. Haslam DR, McCartney N, McKelvie RS et al (1988) Direct measurements of arterial blood pressure during formal weightlifting in cardiac patients. *J Cardiopulm Rehab Prev* 8(6):213–225
36. Garber C, Blissmer B, Deschenes MR et al (2011) Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43(7):1334–1359
37. Moraes-Silva IC, Sartori M, de Angelis K (2010) Mecanismos hipotensores do exercício físico. *Rev Bras Hipertensão* 13:166–171
38. Vongpatanasin W, Wang Z, Arbique D et al (2011) Functional sympatholysis is impaired in hypertensive humans. *J Physiol* 589(5):1209–1220
39. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC et al (2007) Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 49(6):1298–1306
40. Pagani M, Somers V, Furlan R et al (1988) Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 12(6):600–610
41. Somers VK, Conway J, Johnston J et al (1991) Effects of endurance training on baroreflex sensitivity and blood pressure in borderline hypertension. *Lancet* 337(8754):1363–1368
42. Hansen AH, Nielsen JJ, Saltin B et al (2010) Exercise training normalizes skeletal muscle vascular endothelial growth factor levels in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 28(6):1176–1185

43. Hegde SM, Solomon SD (2015) Influence of physical activity on hypertension and cardiac structure and function. *Curr Hypertens Rep* 17(10):77
44. Rinder MR, Spina RJ, Peterson LR et al (2004) Comparison of effects of exercise and diuretic on left ventricular geometry, mass, and insulin resistance in older hypertensive adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287(2):R360–R368
45. Andersen LJ, Randers MB, Hansen PR et al (2014) Structural and functional cardiac adaptations to 6 months of football training in untrained hypertensive men. *Scand J Med Sci Sports* 24(Suppl 1):27–35
46. Turner MJ, Spina RJ, Kohrt WM et al (2000) Effect of endurance exercise training on left ventricular size and remodeling in older adults with hypertension. *J Gerontol Ser A: Biol Sci Med Sci* 55(4):M245–M251
47. Zheng H, Luo M, Shen Y et al (2011) Improved left ventricular diastolic function with exercise training in hypertension: a Doppler imaging study. *Rehabil Res Pract* 2011:497690
48. Guirado GN, Damatto RL, Matsubara BB et al (2012) Combined exercise training in asymptomatic elderly with controlled hypertension: effects on functional capacity and cardiac diastolic function. *Med Sci Monit* 18(7):CR461–CR465
49. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M et al (2013) Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure a scientific statement from the American heart association. *Hypertension* 61(6):1360–1383
50. Vissers D, Hens W, Taeymans J et al (2013) The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 8(2):e56415
51. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S et al (2012) Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 31(2):156–167

52. Yang Z, Scott CA, Mao C et al (2014) Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 44(4):487–499
53. Schein MH, Gavish B, Herz M et al (2001) Treating hypertension with a device that slows and regularises breathing: a randomised, double-blind controlled study. *J Hum Hypertens* 15:271–278
54. Joseph CN, Porta C, Casucci G et al (2005) Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decreases blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 46:714–718
55. de B Daly M (1995) Aspects of the integration of the respiratory and cardiovascular system. In: Jordan D, Marshall J (eds). *Cardiovascular Regulation* Portland Press, London, pp 15–35
56. Ferreira JB, Plentz RD, Stein C et al (2013) Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 166(1):61–67
57. Ferreira JB, Hong V, Coelho O et al (2016) Inspiratory muscle training and aerobic training in the treatment of hypertension: baroreflex sensitivity, sympathetic activity and endothelial function responses. *Hypertension* 68(Suppl 1):AP161–AP161
58. Yeh GY, Wang C, Wayne PM et al (2008) The effect of Tai Chi exercise on blood pressure: a systematic review. *Prev Cardiol* 11(2):82–89
59. Lo HM, Yeh CY, Chang SC et al (2012) A Tai Chi exercise programme improved exercise behaviour and reduce reduced blood pressure in outpatients with hypertension. *Int J Nurs Pract* 18(6):545–551
60. Pan X, Zhang Y, Tao S (2015) Effects of Tai Chi exercise on blood pressure and plasma levels of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide in real-world patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 37(1):8–14

61. Pozadski P, Cramer H, Kuzdzal A et al (2014) Yoga for hypertension: a systematic review of randomized clinical trials. *Complement Therap Med* 22(3):511–522
62. Roche LT, Hesse BM (2014) Application of an integrative yoga therapy programme in cases of essential arterial hypertension in public healthcare. *Complement Ther Clin* 20(4):285–290
63. Gonzáles AI, Nery T, Fragnani SG et al (2016) Pilates exercise for hypertensive patients: a review of the literature. *Altern Ther Health Med* 22(5):38–43
64. Martins-Meneses DT, Antunes HK, de Oliveira NR et al (2015) Mat Pilates training reduced clinical and ambulatory blood pressure in hypertensive women using antihypertensive medications. *Int J Cardiol* 179:262–268
65. Berglund G, Andersson O (1981) Beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 317(8223):744–747
66. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al (2000) Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Hypertension* 35(5):1025–1030
67. Neal B, MacMahon S, Chapman N (2000) Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration: effects of ace inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356(9246):1955–1964
68. Riegger GA (1990) The effects of ACE inhibitors on exercise capacity in the treatment of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 15(suppl 2):S41–S46
69. Contreras F, de la Parte MA, Cabrera J et al (2003) Role of angiotensin II AT1 receptor blockers in the treatment of arterial hypertension. *Am J Ther* 10(6):401–408

70. Leite LH, Lacerda AC, Balthazar CH et al (2007) Central AT(1) receptor blockade increases metabolic cost during exercise reducing mechanical efficiency and running performance in rats. *Neuropeptides* 41(3):189–194
71. Eisenach JC, Tong C (1991) Site of hemodynamic effects of intrathecal alpha 2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 74(4):766–771
72. Elliott WJ, Ram CVS (2011) Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens* 13(9):687–689
73. Koike Y, Kawabe T, Nishihara K et al (2016) Effects of azelnidipine and amlodipine on exercise-induced sympathoexcitation assessed by pupillometry in hypertensive patients. *Hypertens Res* 39(12):863–867
74. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA et al (2006) How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 24(11):2131–2141
75. Lehtonen A (1985) Effect of beta blockers on blood lipid profile. *Am heart Journal* 109(5 Pt 2):1192–1196

## فصل ۶

تأثیر ورزش بر آریتمی (و بالعکس): دروسی از اساطیر یونانی  
کاترینا لامبیاس، سیلویا ماسرولا، گیووانا بوسکو، ایسا مسینا و پاسکوئال فراسیوسا

## خلاصه

ورزش هماهنگ با سایر متغیرهای روان‌شناختی - جسمانی و محیطی که بر زندگی فردی تأثیر می‌گذارند (از قبیل کیفیت توجه، عواطف، محیط‌زیست، رژیم غذایی و تغذیه) به‌عنوان فاکتور اصلی شیوه زندگی در تمام سنین انسان محسوب می‌شود. در نتیجه، علاوه بر سطح تمرینات ورزشی، میزان، شدت و شیوه ورزش (غیر هوازی / هوازی، ایزومتریک / ایزوتونیک)، لازم است که ورزش بر اساس بیماری‌های زمینه‌ای که ممکن است فرد داشته باشد، شخصی‌سازی گردد چون ورزش ممکن است باعث بهتر شدن و یا وخیم‌تر شدن آن گردد.

اسطوره یونانی به ما نمونه‌های خوبی از تکامل مفهوم ورزش ارائه می‌دهد. در این اسطوره از ایده فعالیت جسمانی پرتاب کننده - دیسک گرفته تا حامل نیزه به‌طور مؤثرتری بیان شده است. Myron Discobolus الگوی پایدار انرژی ورزشی تبدیل شده به نیروی پویای ارائه شده توسط ورزش را نشان می‌دهد. در عوض در Doryphoros، فعالیت بدنی به دستیابی هارمونی روانشناختی-جسمانی موردنیاز گرویده، مفهومی که هدف آن توسط مجسمه بیان می‌شود.



همان‌طور که در زیر نشان داده شده است، شواهد علمی و همچنین تجربه بالینی حتی در زمینه آریتمی نیز همین مفهوم را تأیید می‌کند: فعالیت بدنی می‌تواند مهم باشد، در حالی که به راحتی مدیریت و شخصی سازی می‌شود.

کلمات کلیدی: ورزش، آریتمی، مرگ ناگهانی

۱ آریتمی و ورزش: آیا می‌توانیم ریسک را قبول کنیم؟

اختلالات ریتم قلب از طریق جریان الکتروکاردیوگرافی (ECG)<sup>۱</sup> قابل تشخیص می‌باشند و از طریق آن به‌طور بالقوه تمامی بیماری‌های قلبی ممکن است وجود خود را آشکار کنند. آن‌ها ممکن است عامل مستقیم وقایع فاجعه باری نظیر آریتمی شدید و مرگ ناگهانی را نشان دهند و منجر به حالت زنگ خطر در جامعه و پزشکی گردند.

درواقع، آریتمی، یکی از شایع‌ترین اختلالات قلبی در جهان غرب بوده و شیوع آن در دهه‌های گذشته افزایش یافته و سالانه تعداد افراد مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی (AF)<sup>۲</sup> در جهان نزدیک به پنج میلیون نفر هست [۱، ۲]؛ بنابراین تلاش‌های علمی روزافزون، باهدف توسعه فناوری‌های جدید و روش‌های درمانی پیشرفته برای مدیریت آریتمی‌ها بوده که این امکان را برای بیماران فراهم بنماید که شیوه زندگی پایدار و قابل قبولی را داشته باشند.

درواقع آریتمی تأثیر زیادی بر زندگی روزمره افراد داشته و باعث رفتارهای کم‌تحرک‌تری می‌گردد؛ علاوه بر این، مرگ ناگهانی قلب (SCD)<sup>۳</sup> که به‌ویژه در جمعیت جوان در طی ورزش اتفاق می‌افتد

---

1- electrocardiographic  
2- atrial fibrillation  
3- sudden cardiac death

باعث می‌شود که خانواده‌ها و جامعه پزشکی نگرش محدودکننده و منفی نسبت به انجام هرگونه فعالیت بدنی داشته باشند [۴].

بالین حال، گزارش‌ها نشان داده است که عدم فعالیت بدنی باعث افزایش خطر و بدتر شدن بیماری‌های قلبی عروقی و وضعیت کلی قلبی عروقی می‌گردد [۳].

علاوه بر این در سال‌های اخیر پیشرفت‌های علمی زیادی در مورد مکانیسم‌های پایه‌ای مربوط به القاء و حفظ AF و تقریباً هر نوع آریتمی همراه با پیشرفت تکنولوژی صورت گرفته است. همچنین تحولات در حال ظهور در زمینه ژنتیک، تصویربرداری و انفورماتیک نیز فرصت‌های جدیدی را برای مراقبت شخصی، از جمله تغییرات شیوه زندگی نظیر فعالیت جسمانی فراهم نموده که ممکن است در پیشگیری از AF و رویدادهای آریتمی مؤثر باشد.

در این راستا، شناسایی زودهنگام آریتمی مادرزادی و اکتسابی در افراد تحت خطر این امکان را فراهم می‌نماید که فرد یک رویکرد آسان‌تری را با توجه به اوقات فراغت و فعالیت جسمانی شروع کند [۶].

برعکس، در مورد توانایی فعالیت بدنی برای القاء آریتمی آسیب‌زا در افراد سالم بایستی گفت که شدت و مدت ورزش همراه با فاکتورهای خطرزای ژنتیکی و غیر ژنتیکی، به‌طور متوالی یا هم‌زمان، در رابطه‌ی U شکل بین اختلالات ریتم و میزان ورزش سهیم می‌باشند. این فرضیه تا حد زیادی مورد تأیید قرار گرفته و پذیرفته شده است [۷]. این منحنی U شکل دوز- پاسخ منعکس‌کننده شواهد بالینی هست که نشان می‌دهند که یک فعالیت جسمانی با شدت کم تا متوسط باعث کاهش خطر بالقوه AF می‌گردد درحالی‌که دو سبک زندگی (بی‌حرکی در مقابل ورزش استقامتی قوی) نشانگر دو شیوه زندگی خطرناک هست [۷، ۸].

## ۲ آریتمی و علائم ورزشی توصیه شده

اخیراً پاتو-فیزیولوژی و مبنای مولکولی آریتمی مرتبط با ورزش، در افراد سالم در مقایسه با افرادی که به طور ژنتیکی به آریتمی مبتلا می‌باشند به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته [۷] و هدف این فصل نیست. در این فصل، توصیه‌های عملی حاصل از تجربه مستقیم متخصصان مختلف و آزمون الکتروفیزیولوژی و بررسی استرس افراد بالغ باهدف ایجاد یک رویکرد شخصی، اجتناب از تسریع بیش از حد و همچنین خطاهای محدودکننده در رابطه با تجویز فعالیت جسمانی در جمعیت خطر ارائه داده می‌شود.

فاکتورهای اصلی مربوط به فنوتیپ بالینی آریتمی، به‌ندرت اتیولوژیک و اغلب ناشی از دلایل ژنتیکی (بیماری‌های ریتم مبتنی بر ژن) بوده، درحالی‌که اغلب آن‌ها نقش آسیب‌زایی را در ایجاد و مدوله کردن حوادث آریتمی زایفا می‌نمایند.

از قلب افراد سالم گرفته تا مجموعه‌ای از بیماری‌های قلبی، طیف بالینی آریتمی‌ها ممکن است شامل موارد پاراکسی تا وقایع دائمی‌باشند که به‌وسیله عوامل ژنتیکی / موضعی یا فاکتورهای مرتبط با محیط‌زیست یا بیماری قلبی و از طریق چندین اختلالات ECG به وجود می‌آیند که با یا بدون علائم بالینی می‌باشند.

برخی از آریتمی‌ها بخصوص آن‌هایی که افراد جوان را تحت تأثیر قرار می‌دهند دارای پایه‌های ژنتیکی می‌باشند. این‌ها شامل سندرم‌های طولانی QT (LQTSs) می‌باشند که درواقع بیماری کانال یونی بوده و توسط اختلالات عملکرد کانال یونی تشخیص داده می‌شوند و در حضور استرس آدرنرژیک می‌توانند منجر به تاکی کاردی چند شکل بطنی (VT)<sup>۱</sup> شده که این نیز درنهایت باعث نارسایی کوتاه

---

1- ventricular tachycardia

شدن QT در طول اوج ورزش (LQTS نوع ۱) یا ابتدای ورزش (نوع ۲) همراه با طولانی شدن QT در اواخر بازیابی گردد.

یکی دیگر از آریتمی های مبتنی بر ژنتیک، تاکی کاردی بطنی چند شکل کاتکولامینرژیک<sup>۱</sup> (CPVT) (مرتبط با گیرنده ریانودین، RyR2 و کالسکوئسترین-۲) است که در ابتدا (دهه اول) به عنوان یک تاکی کاردی بطنی دوطرفه چند شکل حاصل از آدرنرژیک خود را نشان می داد که در صورت عدم درمان، به رویدادهایی از قبیل غش کردن و ایست قلبی منجر می شد [۱۰].

یک گروه هتروژن ژنتیکی (کانال سدیم دروازه ولتاژی، SNC5A) و همچنین فنوتیپ های بالینی پیچیده با سندرم بروگادا<sup>۲</sup> (BrS) مرتبط می باشند. برخلاف LQTSs و CPTV، حوادث آریتمی بیشترین وابستگی را به عصب واگ داشته که در حالت استراحت و یا بعد از ورزش اتفاق می افتد و در برخی از افراد در طول بهبودی زود هنگام اتفاق می افتد (که در معرض خطر آریتمیژنز بزرگ قرار می گیرند).

صرف نظر از فنوتیپ ECG بیمار (تاکی کاردی دهلیزی-بطنی مسیر Kent، مسیر Mahaim، لوازم جانبی پنهان، جابجایی متقابل) تقریباً تمامی آریتمی های مادرزادی که بر کودکان بیمار تأثیر می گذارند با از میان برداشتن سوبسترای آریتموژنیک، انتخاب دوز و روش فعالیت بدنی به ویژه زمان بندی فعالیت بدنی برای تخلیه سوبسترا به خوبی بهبود می یابند [۱۱].

اخیراً در مطالعه ای [۱۲] با توجه به اهمیت و پیش آگهی پیش تحریک بطنی (VPE) در کودکان بدون علائم، خطر مرگ ناگهانی در ۹۱ نفر از ورزشکاران مبتلا به بیماری بدون علائم با انجام مطالعه

---

2- Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia  
1- Brugada Syndrome  
2- ventricular pre-excitation

الکتروفیزیولوژیک ترانس ازوفاژیال<sup>۱</sup> (التهاب مری)، در حال استراحت و در طول استرس دارویی جهت تنظیم برنامه ورزشی مورد ارزیابی قرار گرفت. نویسندگان نتیجه گرفتند که یک ارزیابی خطر کافی و یا درمان از طریق حذف سوبسترای آریتموژنیک این امکان را فراهم می‌نماید که اکثر افراد مورد مطالعه با خیال راحت در ورزش‌های رقابتی مشارکت کنند.

کاردیومیوپاتی مادرزادی، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک،<sup>۲</sup> HCM و کاردیومیوپاتی آریتموژنیک بطن راست (ARVC)<sup>۳</sup> از لحاظ پیش‌زمینه تاریخی با مرگ ناگهانی قلبی (SCD) به‌ویژه در جمعیت ورزشکار ارتباط دارد و باعث می‌شود که فرد تمام تمرینات ورزشی را کنار بگذارد. نظارت دقیق و بررسی‌های استرس نشان می‌دهد که جمعیت HCM تعریف‌شده (۱/۷٪) در طول ورزش آریتمی بطنی را نشان دادند، در حالی که بیماران مبتلابه ARVC علائم مرتبط با ورزش استقامتی را تجربه کردند [۱۳]. قبل از تشخیص زودهنگام و درمان این اختلالات مادرزادی ژنتیکی و چند عامله، محدودیت ورزش شدید نیز به‌منظور جلوگیری از وقایع مرتبط با آدرنرژیک هست. در حقیقت، حتی دستورالعمل‌های فعلی نیز اکثریت بر نظرات کارشناسان استوار می‌باشند که بدون در نظر گرفتن مطالعات گسترده در آینده این شاخص‌ها را تأیید می‌نمایند. در واقع، هنگامی که تشخیص بالینی و ارزیابی خطر انجام شد، درمان دارویی مناسب یا دستگاه قلبی قابل کاشت (ICD)<sup>۴</sup> ارزیابی شده و خطر مشارکت در ورزش را می‌توان کم در نظر گرفت [۱۴].

در حال حاضر، یک روش درمانی فردی، به بیماران این امکان را می‌دهد که در ورزش‌های رقابتی شرکت کنند، هر چند با توجه به این که دستیابی به کارایی مورد نظر، کاشت دستگاه و در نهایت شوک

- 
- 3- trans-esophageal
  - 1- Hypertrophic Cardiomyopathy
  - 2- Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathies
  - 3- implantable cardiac device

نامناسب مکرر را توجیه نمی‌کند. هنوز هم تعیین سطح مجاز ورزشی یک مسئله مهمی هست که جای سؤال دارد؛ در حال حاضر مطالعات تعیین بودجه شده توسط NIH (در مورد شیوه زندگی و ورزش در HCM)، مقایسه نتایج در میان افراد مبتلابه HCM که در ورزش با شدت متوسط یا بالا شرکت دارند نسبت به افراد بی‌تحرك دارای این معیارها می‌باشند (<http://livehcm.org/>).

علاوه بر این، شخصی‌سازی مدل‌های ورزشی و پروتکل‌ها مهم است زیرا ورزش ایزوتونیک و نه ایزومتریک، القاء کننده اتساع حفره قلبی، می‌تواند در گروه بیماران از قبیل افراد دارای HCM با حفره‌های LV کوچک‌تر مطلوب باشد. مطالعات انجام‌شده در مدل‌های حیوانی HCM و در بیماران مبتلابه بیماری، نشان می‌دهد که ورزش با شدت متوسط می‌تواند نه تنها تحمل ورزشی را بهبود داده، بلکه حتی در کاهش علائم بار مفید باشد [۱۷-۱۵]. این مشاهدات به ما اجازه می‌دهد فعالیت بدنی را به‌عنوان یک ابزار درمانی معتبر در نظر بگیریم که علائم، دوزها و عوارض جانبی را گذشته از منشأ آریتمی بایستی مدنظر قرارداد. بوتس و همکاران توصیه‌های عملی مربوط به فعالیت بدنی برای نوجوانان و بزرگسالان مبتلابه بیماری‌های قلبی مادرزادی، حتی افرادی که دارای آریتمی هستند، به‌جز بیماران مبتلابه اختلالات ریتم مادرزادی یا اختلالات هدایت‌کننده و انحرافات عروق کرونر انسداد مادرزادی ارائه داده‌اند [۱۸]. توصیه‌های مشابهی نیز توسط استوت و همکاران صورت گرفته است [۲۰].

### ۳- آریتمی‌های فوق بطنی

با در نظر گرفتن آریتمی‌های فوق بطنی از قبیل تاکی کاردی و فیبریلاسیون دهلیزی، یک ارتباط ژنتیکی بین آنها شناخته شده است. در یک مطالعه‌ای که اخیراً در مورد ۱۹۰۰۰ بیمار اروپایی انجام شده است، لوبیتس و همکاران، با استفاده از داده‌های ژنوم از یک تحلیل مستقل در مقیاس بزرگ برای بررسی امتیازات خطر ژنتیکی (AF (GRS استفاده کردند تا ارتباط بین شیوع AF جدید و

سکته را نشان دهند که این محققین دریافتند درحالی که GRS قادر است پیش‌بینی را به میزان کمی بهبود بخشد، ولی بیش از سایر فاکتورهای خطر بالینی با AF ارتباط داشت. با این حال، خطر ژنتیکی AF به شدت با سکته قلبی - آمبولی ارتباط داشت؛ بنابراین، با وجود اینکه بایستی توجه ویژه‌ای به اثرانگشت ژنتیکی داشته باشیم، ماهیت چندژنی AF و ارزش مستقل اطلاعات ژنتیکی فاکتورهای خطر بالینی، نظیر شاخص‌های ورزشی مجزا نیست [۲۱]. در جمعیت عمومی، AF معمولاً افراد بیش از ۵۰ سال سن به‌ویژه افراد با فشارخون بالا و بیماری‌های ساختاری قلبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در حدود ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به AF اختلالات قلبی عروقی وجود ندارد؛ عوامل مرتبط با خطر در این بیماران شامل آپنه انسدادی خواب، چاقی و ورزش شدید هست. با این وجود، آزمایش‌های بالینی دائماً گزارش کرده‌اند که شدت‌های متوسط فعالیت بدنی ممکن است از نظر درمانی برای بیماران مبتلا به AF مفید باشد که احتمالاً با کنترل بهتر عوامل خطر از قبیل فشارخون بالا یا دیابت مرتبط هست [۲۲].

درواقع ارتباط بین AF و ورزش‌های جسمانی به‌طور گسترده‌ای مورد بحث قرار گرفته است و نتایج ضدونقیض احتمالاً به علت گروه‌بندی عوامل خطر (حساسیت فردی، زمان، مدت زمان و شدت ورزش و کیفیت) در تجزیه و تحلیل‌ها هست. در یک تحقیق که در سال ۲۰۱۶ منتشر شد، مشخص شد که یک رابطه‌ی U شکلی بین سطح فعالیت بدنی و خطر ابتلا به AF در مردان و زنان وجود دارد؛ ورزش در برابر AF در دو گروه مستقل زنان میان‌سال پس از یائسگی و زنان ۶۰ تا ۷۰ ساله نقش محافظتی داشت، البته گروه آخر دارای فاکتورهای خطر بیماری‌های قلبی عروقی بودند [۲۳-۲۵].

سهم فرد در توسعه AF بایستی به‌طور مستقیم با زمان شروع، شدت و نوع فعالیت بدنی، مورد ارزیابی قرار گیرد. اینکه آیا روش‌های مختلف ورزش (نظیر تمرینات استقامتی و مقاومتی) از نظر پتانسیل آریتموژنیک متفاوت می‌باشند یا خیر هنوز ناشناخته هست. می‌دانیم که ورزشکاران مقاومتی دارای

بیماری قلبی در معرض خطر بالاتر آریتمی مرگبار در طول فعالیت ورزشی قرار دارند. علاوه بر این، خطر ابتلا به AF در ورزشکاران ممکن است به فشار / حجم کشش دهلیزی، اتساع و فیبروز، به‌تنهایی یا به‌صورت ترکیبی مرتبط باشد.

آندرسن و همکاران در مطالعه اخیر روی گروه بزرگی از حدود یک‌میلیون نفر از نوجوانان پسر در خدمت سربازی، ارتباط بین ظرفیت ورزش و قدرت عضلانی با خطر بیماری قلبی عروقی (بیماری قلبی ایسکمیک، نارسایی قلبی، سکته و مرگ‌ومیر قلبی) و خطر آریتمی (فیبریلاسیون دهلیزی یا فلاتر، برادی آریتمی، تاکی کاردی و مرگ قلبی ناگهانی) را مورد بررسی قرار دادند [۲۶]. با در نظر گرفتن مزیت استفاده از جمعیت بسیار زیاد، این محققین نشان دادند که ورزش و قدرت عضلانی در اواخر نوجوانی می‌تواند با کاهش خطر ابتلا به بیماری عروق پس‌از آن همراه باشد. یک‌بار دیگر به نظر می‌رسد که ظرفیت ورزشی ارتباط U شکلی با آریتمی برادی و با آن اختلالات ریتمی مشتق شده به‌واسطه ارتباط مستقیم با خطر فیبریلاسیون دهلیزی دارد (شکل ۱-۶-۱ a, b).





شکل ۶،۱ (a) مجسمه Myron's Discobolus (موزه بریتانیا، لندن، انگلستان) (b) مجسمه Doryphoros از Polykleitos (موزه آرکنولوژیکو، نپال، ایتالیا)

#### ۴- پیشنهادها و اظهارات نهایی

پیشگیری مناسب از طریق ورزش هوازی در جمعیت سالمند به منظور کنترل وزن مناسب با نگره داشتن ضربان قلب مطلوب در حدود ۷۰ ضربه در دقیقه در حالت استراحت؛ آمادگی ریوی- قلبی، با یک برنامه شخصی ورزش هوازی و مقاومتی، آزادی AF در این افراد را بیش از اثر کاهش وزن افزایش می‌دهد.

در مقابل، ورزش استقامتی بالا که سبب ارتقاء انقباض حفرات قلب با تخریب فیبروتیک میوسیت های قلب، شکل‌گیری جریان مجدد و برادی کاردی مشخص می‌شود چندان توصیه نمی‌شود. با این وجود، سطح پیش-آریتموژنیک ورزش معمولاً در اکثر بیماران AF ایجاد نمی‌شود. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که رابطه معکوسی بین فعالیت بدنی و AF در گروه‌های غیرورزشی وجود دارد [۲ و ۲۷]. با این حال، حفظ طولانی‌مدت این اثرات سودمند، هنوز بایستی مورد توجه قرار گیرد. همچنین در تجربه ما، بیمارانی که در حال حاضر از فرم پایدار آریتمی (از جمله افرادی با ویژگی‌های بالینی محدود مانند تاکی کاردی خفیف یا ضربه‌های اکتوپیک) رنج می‌برند، بایستی فعالیت بدنی مناسبی انتخاب گردد تا بتوان روند مناسب ضربان قلب را حفظ نمود.

به عنوان یک قاعده کلی، آریتمی‌هایی که بر افراد سالمند تأثیر می‌گذارد، بیشتر منشأ ایسکمیک داشته در حالی که آن‌هایی که در کودکان و جوانان رخ می‌دهند اغلب به یک زمینه ژنتیکی یا مادرزادی مرتبط می‌باشند.

به طور کلی، شایع‌ترین بیماری‌های مادرزادی یا ارثی مرتبط با مرگ ناگهانی در طی ورزش شامل کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، اختلالات عروق کرونر، سندرم مارفان و بیماری دریچه آئورت هست.

افزایش خطر نیز اغلب با ضایعات رایج از قبیل نقص پیچیده (بطن منفرد) و بیماری‌های ریوی عروقی همراه است. علاوه بر این، اشکال خاصی از سندرم QT طولانی‌مدت مادرزادی ممکن است در معرض خطر SCD مرتبط با آریتمی باشند. همان‌طور که نوجوانان و جوانان به فعالیت‌های پرخطر بیشتری نیاز دارند، ارزیابی و مشاوره جامع در این افراد ضروری است. برنامه‌های ورزشی مناسب و شخصی بر اساس پروتکل‌های بالینی شناخته‌شده و علمی تعریف‌شده، می‌توانند به کاهش خطر کلی آریتمی‌ها و عوامل تحریک‌کننده وقوع رویدادهای آریتمیژنیک (به‌عنوان مثال کاهش محرک‌های سمپاتیک از طریق تغییر سیستم عصبی-رویشی به سمت تن عصب واگ) کمک نمایند.

با وجود اینکه فاکتورهای خطر بیماری قلبی عروقی یا اختلال عملکرد LV معمولاً در جوانان شایع نیست ولی فعالیت بدنی عمومی در این شرایط تنها با رعایت دستورالعمل‌های موردنیاز (به بالا مراجعه شود)، پس از توافق بالینی با تمام بخش‌های پزشکی درگیر در بیماری خاص مجاز است.

در مورد بیمارانی که دارای ICD هستند، فعالیت بدنی مجاز بوده و دستگاه‌ها بر اساس تلاش‌های پیش‌بینی‌شده تنظیم می‌شوند.

علاوه بر پروتکل‌های مدیریتی پذیرفته‌شده برای تجویز ورزش فردی در بیماران مبتلا به آریتمی [۱۹]، هنوز لازم است که مطالعات پایه و بالینی پیش‌آگهی کنترل‌شده‌ای صورت بگیرد. ریسک دیگر این است که بجای اینکه به پروتکل، انتخاب ورزش و میزان ورزش توصیه‌شده برای یک بیمار مشخص پرداخته شود به‌طور انحصاری به قضاوت صحیح پرداخته شود.

در مباحث پزشکی دقیق [۲۸]، تحقیقات پایه ممکن است بخواهند کیفیت ورزش موردنیاز را با مکانیسم‌های مولکولی مربوط به بیماری خاص مطابقت دهند، درحالی‌که مطالعاتی که به‌طور دقیق

کنترل شده و در مقیاس بزرگ صورت گرفته، انتخاب‌های درمان پزشکی تصادفی را کاهش داده و بیشتر روی رضایت بیماران متمرکز می‌شوند.

### References

1. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R et al (2012) 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European heart rhythm association. *Europace* 14(10):1385–1413
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al (2014) Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation* 129(8):837–847
3. Grace AA, Roden DM (2012) Systems biology and cardiac arrhythmias. *Lancet* 380(9852): 1498–1508
4. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al (2015) 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 36(41):2793
5. Zakeri R, Van Wagoner DR, Calkins H et al (2017) The burden of proof: the current state of atrial fibrillation prevention and treatment trials. *Heart Rhythm* S1547-5271(17):30140–30146
6. Masrur S, Memon S, Thompson PD (2015) Brugada syndrome, exercise, and exercise testing. *Clin Cardiol* 38(5):323–326

7. Guasch E, Mont L (2017) Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise-induced arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 14(2):88–101
8. O’Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ et al (2012) Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clin Proc* 87(6):587–595
9. Parto P, O’Keefe JH, Lavie CJ (2016) The exercise rehabilitation paradox: less may be more? *Ochsner J* 16(3):297–303
10. Mazzanti A, Maragna R, Priori SG (2017) Genetic causes of sudden cardiac death in the young. *Curr Opin Cardiol*. doi:10.1097/HCO.0000000000000391
11. Lang CN, Steinfurt J, Odening KE (2017) Avoiding sports-related sudden cardiac death in children with congenital channelopathy: recommendations for sports activities. *Herz* 42(2):162–170
12. Di Mambro C, Drago F, Milioni M et al (2016) Sports eligibility after risk assessment and treatment in children with asymptomatic ventricular pre-excitation. *Sports Med* 46(8):1183–1190
13. Mazzanti A, Ng K, Faragli A et al (2016) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical course and predictors of arrhythmic risk. *J Am Coll Cardiol* 68(23):2540–2550
14. Sharma S, Drezner JA, Baggish A et al (2017) International recommendations for electrocardiographic interpretation in athletes. *J Am Coll Cardiol* 69(8):1057–1075
15. Boström P, Mann N, Wu J et al (2010) C/EBP $\beta$  controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell* 143(7):1072–1083
16. Pelliccia F, Cianfrocca C, Pristipino C et al (2007) Cumulative exercise-induced left ventricular systolic and diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 122(1):76–78
17. Klempfner R, Kamerman T, Schwammenthal E et al (2015) Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy:

- results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol* 22(1):13–19
18. Budts W, Borjesson M, Chessa M et al (2013) Physical activity in adolescents and adults with congenital heart defects: individualized exercise prescription. *Eur Heart J* 34(47):3669–3674
19. Stout K, Valente AM, Bartz PJ et al (2015) Task force 6: pediatric cardiology fellowship training in adult congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 66(6):723–731
20. Maron BJ, Zipes DP (2005) Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-general considerations. *J Am Coll Cardiol* 45(8):1318–1321
21. Lubitz SA, Yin X, Lin HJ et al (2017) Genetic risk prediction of atrial fibrillation. *Circulation* 135(14):1311–1320
22. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH et al (2014) Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 64(21):2222–2231
23. Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK et al (2016) Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromso study. *Eur Heart J* 37(29):2307–2313
24. Azarbal F, Stefanick ML, Salmoirago-Blotcher E et al (2014) Obesity, physical activity, and their interaction in incident atrial fibrillation in postmenopausal women. *J Am Heart Assoc* 3(4):2183–2193
25. Everett BM, Conen D, Buring JE et al (2011) Physical activity and the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4(3):321–327
26. Andersen K, Rasmussen F, Held C et al (2015) Exercise capacity and muscle strength and risk of vascular disease and arrhythmia in 1.1 million young Swedish men: cohort study. *BMJ* 351:h4543

27. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M et al (2015) Physical activity is associated with a reduced risk of atrial fibrillation in middle-aged and elderly women. *Heart* 101(20):1627–1630
28. Antman EM, Loscalzo J (2016) Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol* 13(10):591–602

## فصل ۷

### ورزش و بیماری‌های قلبی مادرزادی جونان ونگ و بین لیو

#### خلاصه

ورزش یک بخش ضروری از سلامت جسمی و روانی هست. با این حال، بسیاری از پزشکان و بیماران نگرش محافظه‌کارانه‌ای برای بیماران مبتلا به بیماری قلبی مادرزادی (CHD) جهت شرکت در تمرینات ورزشی دارند. موضوع ورزش در بیماران مبتلا به CHD یک زمینه نسبتاً جدید و بحث‌برانگیز هست. پزشکان احتمال می‌دهند که ورزش در بیماران مبتلا به CHD، احتمال وقوع حوادث حاد قلبی عروقی و حتی مرگ ناگهانی را افزایش می‌دهد. لذا بسیاری از پزشکان نگرش محافظه‌کارانه‌ای در رابطه با بیماران مبتلا به CHD برای شرکت در ورزش دارند که این امر منجر به بروز خود محافظتی بیش‌ازحد در این افراد می‌گردد. CHD قبلاً به‌عنوان یکی از بیماری‌های اصلی مرگبار محسوب می‌شد

که جدیداً به بیماری‌های مزمن تبدیل شده است و درمان‌های پزشکی نیز در تلاش می‌باشند که نه تنها میزان بقاء این افراد را بهبود بخشند بلکه می‌خواهند کیفیت زندگی این بیماران را نیز بهبود بخشند. هنوز اظهارنظر کردن در مورد اینکه آیا بیماران مبتلا به CHD بایستی در ورزش شرکت کنند یا خیر و اینکه کدام بیماران CHD می‌توانند برای بهبود کیفیت زندگی خود در ورزش شرکت نمایند دشوار هست.

کلمات کلیدی: ورزش • بیماری قلبی مادرزادی • خود محافظتی

#### ۱ مقدمه

با پیشرفت علم پزشکی، جراحی، به‌ویژه روش‌های درمان مداخله‌ای، میزان بقاء بیماران قلبی مادرزادی (CHD) به‌طور چشمگیری بهبود یافته است. نزدیک به ۹۰ درصد بیماران مبتلا به CHD می‌توانند تا سالیان سال عمر کنند [۱]. نقص مادرزادی بیماران مبتلا به CHD می‌تواند به‌خوبی بهبود یابد، اما مشکلات روحی و اجتماعی همیشه و در تمام طول زندگی همراه این بیماران خواهد بود. صرف‌نظر از این که آیا این بیماری‌های مادرزادی به‌طور کامل بهبود می‌یابند یا خیر، افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی مادرزادی اغلب احساس ترس، ناامنی، افسردگی، اضطراب بالا و خود کارآمدی پایینی داشته و حتی به‌سختی می‌توانند با همسالان خود هماهنگ شوند. بعضی از این مشکلات ناشی از محدودیت‌های ذاتی بیماران بوده، اما بیشتر آن‌ها به دلیل خود-محافظتی بیش‌ازحد این افراد هست. CHD قبلاً به‌عنوان یکی از بیماری‌های اصلی مرگبار محسوب می‌شد که جدیداً به بیماری‌های مزمن تبدیل شده است و درمان‌های پزشکی نیز در تلاش می‌باشند که نه تنها میزان بقاء این افراد را بهبود بخشند بلکه می‌خواهند کیفیت زندگی این بیماران را نیز بهبود ارتقاء دهند. چگونه می‌توان به این بیماران کمک

کرد تا بتوانند این تغییر که به یک مشکل جدید در زمینه بیماری‌های قلبی مادرزادی تبدیل شده است را کامل کنند.

## ۲ مزیت ورزش در CHD

ورزش نه تنها برای نمو جسمانی بدن ضروری هست، بلکه برای نمو عاطفی و روان‌شناختی-اجتماعی و همچنین مهارت‌های شناختی فرد نیز ضروری هست. ورزش بخش مهمی از سلامت جسمی و روانی افراد سالم و بیماران مبتلابه CHD را تشکیل می‌دهد. باین حال به علت درک اشتباه این موضوع، اکثر بیماران مبتلابه CHD اغلب دارای درگیری‌های روانی می‌باشند. بیماران جوان مبتلابه بیماری‌های قلبی مادرزادی در مقایسه با همسالان سالم خود معمولاً ورزش نمی‌کنند [۲]. در بیماران مبتلابه CHD عدم ورزش کردن و خود-محافظتی بیش از حد بسیار رایج هست [۳]. گوپتا و همکاران متذکر شدند که افراد مبتلابه بیماری‌های قلبی مادرزادی دارای درجه بالایی از ترس و اضطراب بالقوه می‌باشند که این ترس‌ها شامل ترس از مراقبت‌های پزشکی، ترس از آسیب، ترس از مرگ و غیره می‌باشند [۴]. در این بیماران ترس بالقوه و عدم پذیرش می‌تواند خود-کارایی ورزش را کاهش داده و باعث افزایش خستگی شده و مزایای ورزش و فعالیت بدنی را در آن‌ها کاهش دهد. بسیاری از افراد مبتلابه بیماری قلبی مادرزادی همیشه فعالیت‌های ورزشی خود را به‌طور خودکار به سمت سایر فعالیت‌ها تغییر می‌دهند تا از این طریق از خود محافظت نمایند؛ اما شیوه زندگی بی‌تحرک همراه با خود-محافظتی منجر به کاهش فعالیت بدنی در این افراد شده و آن‌ها را در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و سایر بیماری‌ها قرار می‌دهد [۵]. مطالعه‌ی افراد مبتلابه CHD پس از بهبود جراحی نشان داد که میزان فعالیت بدنی در این بیماران که به‌طور عینی اندازه‌گیری شده بود در مقایسه با فرد سالم کاهش یافته و با فعالیت بدنی پایین‌تر و سطح پایین‌تر سلامت در این افراد همراه بود. در مطالعه ۱۰۰ نفر از نوجوانان مبتلابه نارسایی قلبی خفیف، مشخص شد که خودکارآمدی عامل



مهمی برای شرکت در تمرینات ورزشی در این افراد هست. این موضوع مهم‌تر از نقص مادرزادی قلب در این افراد بوده و تحت تأثیر نگرش کارشناسان بیماری قلبی و نگرش والدین قرار می‌گیرد [۶]. بنابراین، خودکارآمدی عامل مهمی در بیماران مبتلابه CHD برای مشارکت در ورزش هست؛ اما در حال حاضر همچنان این موضوع مبهم بوده و هنوز هم کارشناسان مربوط به بیماری‌های مادرزادی قلبی نمی‌دانند که آیا این بیماران می‌توانند در ورزش شرکت کنند یا نه که این باعث می‌شود خود-کارآمدی بیماران تحت تأثیر قرار گرفته و شور و شوق خود را برای مشارکت در ورزش از دست بدهند [۷].

در بیماران مبتلابه CHD ورزش یک زمینه نسبتاً جدید و بحث‌برانگیز هست. با مدنظر قرار دادن مداخله ورزشی در بیماران مبتلابه CHD، احتمال وقوع حوادث حاد قلبی عروقی و حتی مرگ ناگهانی خواهد داشت. بسیاری از پزشکان نگرش محافظه‌کارانه‌ای در بیماران مبتلابه CHD برای شرکت در ورزش داشته که این نیز منجر به بروز خود محافظتی بیش‌ازحد در این افراد می‌گردد [۸]. همان‌طور که می‌دانیم، ورزش می‌تواند بروز مرگ ناگهانی قلب در افراد دارای شریان کرونر غیرطبیعی، بیماری قلبی مادرزادی و افراد دارای بیماری دریچه‌آئورت را افزایش دهد؛ اما هنوز معلوم نیست که آیا ورزش در بیمارانی که به‌طور موفقیت‌آمیزی عمل جراحی را پشت سر گذاشته‌اند و یا برای افراد دارای سایر انواع بیماری‌های مادرزادی قلبی نیز باعث بروز مرگ ناگهانی قلب گردد یا خیر؛ بنابراین توصیه نمی‌شود که تمام بیماران مبتلابه CHD شیوه زندگی خود -محافظتی بیش‌ازحد را برگزینند و حتی می‌توان این شیوه زندگی را برای این افراد مضر دانست. به‌عنوان مثال، شأن وایت<sup>۱</sup> که یک بیمار

مبتلابه تتراوژی فالوت<sup>۱</sup> (مجموعه ایی از نواقص مادرزادی قلب) بود پس از جراحی توانست دو بار مدال المپیک طلایی را کسب کند.

همان طور که همه ما می دانیم، در بیماران مبتلابه CHD میزان تحمل به ورزش در مقایسه با افراد سالم به طور قابل توجهی کاهش یافته و به همین دلیل است که بسیاری از بیماران مبتلابه CHD تمایلی به ورزش ندارند. با این حال در افراد سالم نیز، ورزش نکردن می تواند منجر به کاهش تحمل ورزش گردد. بسیاری از بیماران جوان مبتلابه CHD درک اشتباهی از میزان ایمنی و ایدئال بودن ورزش دارند که این باعث می شود که اشتیاق این افراد نسبت به ورزش کم شده و روزبه روز کاهش ورزش طولانی مدت در این افراد بر تحمل ورزش آن ها تأثیر بگذارد؛ بنابراین می توان گفت که کاهش تحمل ورزش در این بیماران متأثر از کاهش اشتیاق آن ها به ورزش هست. این چرخه نادرست و معیوب نه تنها عامل اصلی ورزش نکردن در بیماران مبتلابه CHD هست بلکه عامل مهمی برای سلامت آن ها نیز هست [۹، ۱۰].

اوج جذب اکسیژن یک شاخص مهمی برای نشان دادن ظرفیت هوازی بدن انسان هست. بالا بودن اوج جذب اکسیژن نشان دهنده بالا بودن ظرفیت ورزش هوازی فرد هست. بیماران مبتلابه CHD از سختی های مرتبط با ورزش ترس داشته و فقدان فعالیت بدنی در این افراد باعث کاهش میزان جذب اکسیژن و تحمل ورزش در آن ها می شود. تحقیقات نشان می دهد که بیماران مبتلابه CHD ممکن است میزان جذب اکسیژن خود را با ورزش افزایش دهند. مشارکت در ورزش در سطح ایمن و بی خطر و درک مزایای ورزش یک روشی برای شکستن این چرخه معیوب و نادرست هست.

### ۳ بی خطر بودن ورزش در CHD

ایمنی مهم‌ترین نکته برای بیماران مبتلابه CHD هست. از آنجایی که بیماران مبتلابه CHD ترس از این دارند که ورزش شاید باعث آریتمی و تخریب عملکرد قلب گردد لذا این باعث می‌شود که این افراد خود کارآیی پایینی داشته و توانایی ورزش آن‌ها محدود گردد [۱۱، ۱۲]. لذا از بین بردن این ترس و ایجاد یک برنامه ورزشی ایمن، اولین گام برای افزایش مشارکت بیماران مبتلابه بیماری‌های قلبی مادرزادی در ورزش‌های جسمانی هست [۱۳-۱۶].

همان‌طور که در اوایل سال ۱۹۸۴ فرید و همکاران نیز یادآور شدند که ورزش دارای مزیت‌های توان‌بخشی برای بیماران مبتلابه CHD هست [۱۷]. در سال ۲۰۰۰، فردریکسین و همکاران نشان دادند که ورزش یک روش جدید برای بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلابه CHD هست [۱۰]. اخیراً شواهد جمع‌آوری شده از مشارکت بیماران مبتلابه CHD در ورزش‌های جسمانی پشتیبانی می‌نمایند. جولین به مدت ۳۰ سال وضعیت بیماران مبتلابه CHD را پس از انواع مختلف جراحی ترمیمی (VSD، ASD، تنگی عروق ریوی، تترالوژی فالوت و جابجا شدگی از شریان‌های بزرگ) پیگیری نمود [۸، ۱۲]. این بیماران انتخاب شده تحت معاینه قلب قرار گرفتند که شامل نظارت هولتر ۲۴ ساعته (الکتروکاردیوگرام) بود که یک اکوکاردیوگرام و آزمون ورزش بود. در این افراد مشارکت در برنامه‌های ورزشی، ورزش و ویژگی‌های روحی-اجتماعی با استفاده از پرسشنامه‌ها بررسی شد. این محققین متوجه شدند که بین ورزش و مرگ ناگهانی، بی‌نظمی اکتوپیک بطنی و تندتپشی فوق بطنی پاروکسیسمال ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. همانند نظر بویس و همکاران، یوبدا تیکانن و همکاران و مولر و همکاران [۱۲، ۱۸، ۱۹]، نیز دریافتند که بدون در نظر گرفتن شدت بیماری‌های مادرزادی قلبی، میزان تحمل ورزش بیماران مبتلابه CHD به‌طور قابل توجهی بیشتر از کسانی بود که در تمرینات شرکت نمی‌کردند. بیماران مبتلابه بیماری قلبی مادرزادی با شدت متوسط / شدید که از لحاظ

جسمانی فعالیت بیشتری داشتند سالم‌تر از آن‌هایی بودند که فعالیت جسمانی کمتری داشتند. میزان بروز حوادث ناشی از قلب در بیماران مبتلابه CHD پس از جراحی افزایش نیافته و این‌ها می‌توانند با شرکت در تمرینات ورزشی کیفیت زندگی و شاخص توده بدنی پایین‌تر خود را بهبود بخشند.

پیتر ن و همکاران نیز یک پرسشنامه‌ای را برای بیماران مبتلابه CHD طراحی نمودند [۲۰]. این پرسشنامه شامل نوع و حجم تمرینات ورزشی، محدودیت ورزش و مقیاس کیفیت زندگی کودکان بود. در میان ۱۷۷ بیمار مبتلابه CHD، ۳۱ درصد از بیماران دارای بیماری خفیف قلبی، ۴۰ درصد دارای بیماری متوسط قلبی و بقیه بیماران نیز دارای بیماری قلبی شدید بودند. ۵۲ درصد از این افراد در ورزش‌های رقابتی شرکت کرده و ۲۵ درصد نیز در ورزش‌های تفریحی شرکت کردند درحالی‌که ۲۳ درصد آن‌ها به‌ندرت در هر ورزش شرکت کردند. شایان‌ذکر است که ۲۹ درصد از بیماران مبتلابه بیماری مادرزادی قلبی شدید در ورزش‌های رقابتی شرکت کردند. پس از حذف اختلالات همودینامیکی باقی‌مانده، عوارض و سایر فاکتورها نظیر سن، جنس، شدت بیماری‌های مادرزادی قلبی، این محققین دریافتند که شرکت در ورزش‌های رقابتی و ورزش‌های مکرر می‌تواند حداکثر جذب اکسیژن و تا حدی شاخص توده بدنی پایین‌تر را بهبود بخشد. جولین نیز یک چنین نتایجی را به دست آورده و دریافتند که شرکت در تمرینات ورزشی باعث بهبود تحمل ورزشی و کیفیت زندگی در این بیماران می‌گردد [۸].

بنابراین، زمانی که شواهد کافی مبنی بر محدود کردن تمرینات ورزشی در این بیماران وجود ندارد پس محدود کردن فعالیت بدنی در آن‌ها یک تصمیم منطقی نخواهد بود [۲۱]. محدود کردن فعالیت‌های جسمانی بیمار ممکن است شک و تردید پزشکان، بیماران و خانواده‌های آن‌ها را از بین ببرد، ولی این امر ممکن است بر پیشرفت جسمی و روحی بیمار نیز تأثیر بگذارد. آمار نشان داده است که فقط یک بخش کوچکی از مرگ ناگهانی بیماران مبتلابه CHD (۱۰٪) در طی ورزش رخ می‌دهد

[۲۲]. اینکه آیا ورزش مسئول مرگ ناگهانی در این بیماران بوده است یا خیر هنوز جای بحث دارد. حتی در مورد ورزش محدود شده نیز بایستی متذکر شد بیمارانی که در زندگی روزانه خود فقط در ورزش‌های شدید شرکت می‌کنند احتمال مرگ ناگهانی را دارند [۲۳]. محدود کردن ورزش جسمانی نمی‌تواند خطر مرگ ناگهانی را کاهش دهد، اما بر کیفیت زندگی بیمار و تحمل ورزش فرد تأثیر خواهد گذاشت و رفاه اجتماعی بیمار را کاهش خواهد داد. شرکت در تمرینات ورزشی می‌تواند از بسیاری جهات برای بیماران مبتلابه CHD مفید باشد. اول اینکه ورزش منظم می‌تواند عملکرد قلب را در بیماران مبتلابه CHD بهبود بخشد [۱۰، ۲۴]. ثانیاً ورزش جسمانی می‌تواند از چاقی که یکی از فاکتورهای خطر بیماری قلبی-عروقی هست جلوگیری نماید. ثانیاً تمرینات جسمانی برای بالا بردن اعتمادبه‌نفس بیماران، مشارکت اجتماعی و کارایی تحصیلی آن‌ها بسیار مهم است [۲۵، ۲۶]. فعالیت بدنی منظم می‌تواند برای بیماران مفید باشد، اما این بدان معنا نیست که این بیماران می‌توانند با میل خود در فعالیت‌های ورزشی شرکت کنند. محدودیت بیش‌ازحد ورزشی به همان اندازه عدم وجود محدودیت ورزشی در این افراد مضر هست.

بنابراین در بیماران مبتلابه CHD نیاز به برنامه‌های ورزشی هست که به‌صورت فردی و طوری طراحی شده باشند که نه دارای محدودیت بیش‌ازحد تمرینات جسمانی بوده و نه فاقد هرگونه محدودیت ورزشی باشند. بیماران مبتلابه بیماری قلبی مادرزادی بایستی ورزش با نوع و شدت مناسبی را انتخاب نمایند [۲۷، ۲۸].

### ۳-۱ ارزیابی

ارزیابی جامع قبل از ورزش بخش مهمی هست که بایستی در بیماران مبتلابه CHD مدنظر قرار گیرد. مهم است که فرد بیمار یک نسخه ورزشی را تهیه نماید. آزمون شش دقیقه پیاده‌روی و آزمون عملکرد قلب و عروق یک ابزار مؤثر برای ارزیابی توانایی ورزشی فرد در بیماران هست. اکوکاردیوگرافی و

الکتروکاردیوگرام دینامیک ۲۴ ساعته ابزار مؤثری برای ارزیابی میزان نقص مادرزادی قلب بوده و اینکه آیا آن‌ها دارای عوارض می‌باشند یا خیر. موفقیت‌آمیز بودن جراحی، وجود فشارخون بالای ریوی و نقص باقی‌مانده پس از عمل جراحی نیز بایستی در این افراد مورد توجه قرار گیرد. با توجه به طبقه‌بندی متفاوت بیماری‌های قلبی مادرزادی، وضعیت بالینی پیچیده و متغیر بودن وضعیت بالینی، امکان ایجاد یک استاندارد یکپارچه و یک‌شکل را در این افراد بسیار دشوار ساخته است. در بیماران مبتلا به بیماری‌های مادرزادی قلبی تجویز ورزش بایستی با توجه به تغییرات شرایط بالینی فرد تنظیم گردد.

### ۳-۲ توصیه‌ها

بیماران مبتلا به اختلال در دریچه سپتال دهلیزی، نقص دریچه سپتال بطنی، مجرای شریانی باز و سایر بیماری‌های قلبی مادرزادی شانت<sup>۱</sup> در صورتی که با پرفشاری خون ریوی، بزرگ شدن بطن یا نارسایی قلبی همراه نباشند می‌توانند در هر فعالیت جسمانی شرکت کنند. در بیماران قلبی مادرزادی که دارای پرفشاری خون ریوی می‌باشند ولی اوج فشار سیستولیک شریان ریه در آن‌ها بیش از ۳۰ میلی‌متر جیوه نیست نیز می‌توانند در هر فعالیت ورزشی شرکت نمایند. اگر فشار عروق ریوی بیشتر از ۳۰ میلی‌متر جیوه باشد، بیمار نیاز به انجام یک ارزیابی جامع و تجویز برنامه ورزشی فردی دارد. بیماران قلبی مادرزادی دارای پرفشاری خون متوسط می‌توانند در رقابت‌های ورزشی با شدت کم شرکت کنند و افرادی که دارای فشارخون شدید ریوی یا حتی شانت راست به چپ همراه با سیانوز هستند نباید در هیچ ورزش رقابتی شرکت کنند. بیماران مبتلا به تغییرات مورفولوژیکی قلب (از قبیل بزرگ شدن بطن چپ) به علت شانت جریان خون بایستی قبل از شرکت در ورزش تحت عمل جراحی یا مداخله درمانی قرار بگیرند. این بیماران می‌توانند ۶ ماه پس از عمل جراحی و در صورت عدم داشتن

---

1- shunt

پرفشاری ریوی، تنگی سمپتوماتیک شریان یا آریتمی بطنی یا اختلال عملکرد قلبی، در هر ورزشی شرکت کنند. اگر این بیماران دارای نارسایی خفیف قلبی (EF ۴۰-۵۰٪) باشند، آن‌ها می‌توانند در ورزش رقابتی پایا با شدت کم شرکت نمایند. افرادی که دارای نارسایی قلبی متوسط یا شدید می‌باشند (EF کمتر از ۴۰ درصد)، نباید در هر ورزش رقابتی شرکت نمایند [۲۹].

بیماران بدون بیماری قلبی مادرزادی همراه با شانت نیاز به ارزیابی علائم بیمار و گرادیان انتقال دریچه‌ای دارند تا بتوان برای این افراد یک نسخه ورزشی مناسبی را فرموله نمود. در صورتی که گرادیان فشار انتقال دریچه‌ای در بیماران مبتلابه تنگی دریچه ریوی همراه با پرفشاری خون ریوی کمتر از ۴۰ میلی‌متر جیوه بوده و عملکرد بطن راست در آن‌ها طبیعی باشد، آن‌ها می‌توانند در ورزش‌های رقابتی شرکت کنند. اگر گرادیان فشار دریچه‌ای بیشتر از ۴۰ میلی‌متر جیوه باشد، بیمار فقط می‌تواند در ورزش‌های رقابتی با شدت پایین شرکت کند. بیماران مبتلابه تنگی آئورت خفیف بدون علائم نیز می‌توانند در هر ورزش بدنی شرکت نمایند. بیماران مبتلابه تنگی آئورت متوسط می‌توانند در ورزش‌های رقابتی پویا با شدت کم تا متوسط و ورزش‌های رقابتی پایا با شدت متوسط شرکت کنند. بیماران مبتلابه تنگی آئورت شدید ممکن است نتوانند در هیچ ورزش رقابتی شرکت کنند [۲۹].

بیماران مبتلابه بیماری‌های قلبی مادرزادی سیانوتیک اغلب فاقد تحمل ورزشی بوده و دارای هیپوکسمی مرتبط با حرکت می‌باشند. این بیماران به‌ندرت می‌توانند در ورزش‌های رقابتی شرکت کنند و به‌ندرت تا سن نوجوانی زنده مانده و طول عمر افراد بزرگ‌سال بدون هیپوکسمی مرتبط با حرکت و سیانوز ممکن است به‌شدت با حرکت افزایش یابد. بیماران درمان‌نشده مبتلابه بیماری قلبی مادرزادی سیانوتیک بایستی در انجام تمرینات ورزشی مراقب باشند. همان‌طور که برای بیماران پس از عمل جراحی با بیماری قلبی مادرزادی سیانوتیک نیز گفته شد، اگر اشباع اکسیژن شریانی بالاتر از ۸۰ درصد باشد این بیماران می‌توانند بدون آریتمی و نارسایی شدید قلبی، در ورزش‌های رقابتی با سطوح

پایین شرکت نمایند. بیماران مبتلابه بزرگ شدن غیرطبیعی عروق کرونر بین عروق بزرگ، مخصوصاً آنهایی که دچار درد قفسه سینه یا سنکوپ می‌شوند بایستی از وقوع حوادث قلبی حاد جلوگیری نموده و نباید در هیچ‌یک از ورزش‌های رقابتی شرکت کنند.

طبقه‌بندی بیماری‌های مادرزادی قلبی متفاوت بوده و شرایط بالینی مربوط به این بیماری‌ها پیچیده هست. این افراد دارای میزان تحمل ورزشی و شدت ورزشی متفاوتی بوده و محدود کردن ورزش در این افراد به همان اندازه ورزش بیش‌ازحد مضر هست؛ بنابراین تجویز ورزش برای بیماران مبتلابه CHD بایستی به‌صورت فردی و با توجه به تغییر شرایط بالینی فرد تنظیم‌گردد.

## References

1. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA (2000) Congenital heart disease in adults. First of two parts. N Engl J Med 342(4):256–263
2. Lunt D, Briffa T, Briffa NK et al (2003) Physical activity levels of adolescents with congenital heart disease. Aust J Physiother 49(1):43–50
3. Reybrouck T, Mertens L (2005) Physical performance and physical activity in grown-up congenital heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 12(5):498–502
4. Gupta S, Mitchell I, Giuffre RM et al (2001) Covert fears and anxiety in asthma and congenital heart disease. Child Care Health Dev 27(4):335–348
5. Tomassoni TL (1996) Role of exercise in the management of cardiovascular disease in children and youth. Med Sci Sports Exerc 28(4):406–413



6. Bar-Mor G, Bar-Tal Y, Krulik T et al (2000) Self-efficacy and physical activity in adolescents with trivial, mild, or moderate congenital cardiac malformations. *Cardiol Young* 10(6):561–566
7. Moola F, Faulkner GE, Kirsh JA et al (2008) Physical activity and sport participation in youth with congenital heart disease: perceptions of children and parents. *Adapt Phys Act Q* 25(1):49–70
8. Opic P, Utens EM, Cuyppers JA et al (2015) Sports participation in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 187:175–182
9. Lavie CJ, Milani RV (2006) Adverse psychological and coronary risk profiles in young patients with coronary artery disease and benefits of formal cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med* 166 (17):1878–1883
10. Fredriksen PM, Kahrs N, Blaasvaer S et al (2000) Effect of physical training in children and adolescents with congenital heart disease. *Cardiol Young* 10(2):107–114
11. Gierat-Haponiuk K, Haponiuk I, Chojnicki M et al (2011) Exercise capacity and the quality of life late after surgical correction of congenital heart defects. *Kardiol Pol* 69(8):810–815
12. Buys R, Van De Bruaene A, Budts W et al (2012) In adults with atrial switch operation for transposition of the great arteries low physical activity relates to reduced exercise capacity and decreased perceived physical functioning. *Acta Cardiol* 67(1):49–57
13. Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S et al (2001) Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *Am J Cardiol* 87(3):310–314
14. Fredriksen PM, Pettersen E, Thaulow E (2009) Declining aerobic capacity of patients with arterial and atrial switch procedures. *Pediatr Cardiol* 30(2):166–171
15. Gratz A, Hess J, Hager A (2009) Self-estimated physical functioning poorly predicts actual exercise capacity in adolescents and adults with congenital heart disease. *Eur Heart J* 30(4):497–504

16. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A et al (2012) Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *Eur Heart J* 33(11):1386–1396
17. Freed MD (1984) Recreational and sports recommendations for the child with heart disease. *Pediatr Clin N Am* 31(6):1307–1320
18. Ubeda Tikkanen A, Opatowsky AR, Bhatt AB et al (2013) Physical activity is associated with improved aerobic exercise capacity over time in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 168(5):4685–4691
19. Muller J, Hess J, Hager A (2012) Daily physical activity in adults with congenital heart disease is positively correlated with exercise capacity but not with quality of life. *Clin Res Cardiol* 101(1):55–61
20. Dean PN, Gillespie CW, Greene EA et al (2015) Sports participation and quality of life in adolescents and young adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 10(2):169–179
21. Horner T, Liberthson R, Jellinek MS (2000) Psychosocial profile of adults with complex congenital heart disease. *Mayo Clin Proc* 75(1):31–36
22. Koyak Z, Harris L, de Groot JR et al (2012) Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation* 126(16):1944–1954
23. Gow RM, Borghese MM, Honeywell CR et al (2013) Activity intensity during free-living activities in children and adolescents with inherited arrhythmia syndromes: assessment by combined accelerometer and heart rate monitor. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6(5):939–945
24. O’Byrne ML, Mercer-Rosa L, Ingall E et al (2013) Habitual exercise correlates with exercise performance in patients with conotruncal abnormalities. *Pediatr Cardiol* 34(4):853–860
25. Babiss LA, Gangwisch JE (2009) Sports participation as a protective factor against depression and suicidal ideation in adolescents as mediated by self-esteem and social support. *J Dev Behav Pediatr* 30(5):376–384

26. Fox CK, Barr-Anderson D, Neumark-Sztainer D et al (2010) Physical activity and sports team participation: associations with academic outcomes in middle school and high school students. *J Sch Health* 80(1):31–37
27. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al (2010) ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 31(23):2915–2957
28. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D et al (2006) Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 48(6):1250–1256
29. Herbert DL (2006) A look at the 36th Bethesda conference, “eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities”. *Sports Med Standards Malpractice Reporter* 18(3):43

## فصل ۸

اثرات مفید ورزش در کاردیومیوپاتی مرتبط با شیمی درمانی  
کوارتا النا، ماسترویاکوو گیورگیو، لوپیری آنیک، فراتی گیاکومو و پروزی ماریانجلا

### خلاصه

آنتراسیکلین ها نظیر دوکسوروبیسین، دانوروبیسین، اپی روبیسین، میتوکسانترون و ایداروبیسین، داروهای شیمی درمانی قوی می باشند که هم در کودکان و هم بزرگسالان بکار برده می شوند. این داروها به ویژه برای انواع مختلفی از نئوپلاسم ها از جمله آدنوکارسینومای پستان، سرطان سلول کوچک

ریه و لوسمی حاد ساخته شده‌اند. سمیت زودهنگام و دیرهنگام آنتروسیکلین‌ها برای قلب یک پدیده شناخته شده بوده و میزان شیوع نارسایی قلبی در بیماران دریافت کننده دوکسوروبیسین ۲/۲ درصد و میزان مرگومیر ناشی از آن‌ها بیش از ۶۰ درصد در ۲ سال هست که می‌توان با پیشگیری، تشخیص زودهنگام و درمان این مقادیر را بهبود داد. هنوز یک درمان خاصی برای سمیت قلب ناشی از آنتراسیکلین وجود نداشته اما اقدامات غیر دارویی از قبیل ورزش، تغییر سبک زندگی و کنترل عوامل خطر می‌توانند اثرات محافظتی قلبی داشته باشند. تمرینات ورزشی یک روش درمان غیر دارویی قابل قبول می‌باشند، زیرا باعث افزایش ذخایر قلبی عروقی و عملکرد اندوتلیال شده، سیگنال پروآپوپتیک را تنظیم کرده، بافت را در برابر انواع اکسیژن فعال (ROS)<sup>۱</sup> محافظت کرده و باعث کاهش سیگنال دهی اتوفاژی/لیزوزومی می‌گردند ولی باین حال، هم‌اکنون هیچ دستورالعملی در رابطه با آن برای مدیریت پیشگیری در بیماران سرطانی وجود ندارد. داروهای مورد استفاده برای پیشگیری و درمان مواردی هستند که برای نارسایی قلبی استفاده می‌شوند (مسدودکننده‌های بتا، مسدودکننده‌های گیرنده- آنژیوتانسین، مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، استاتین‌ها، آنتاگونیست‌های دکسرازوکسان و آلدوسترون). در این فصل، ما در مورد چگونگی ارزیابی، نظارت و پیشگیری از کاردیومیوپاتی مرتبط با شیمی‌درمانی توسط تمرینات بدنی بحث خواهیم کرد.

کلمات کلیدی: ورزش • کاردیومیوپاتی مرتبط با شیمی‌درمانی • آنتراسیکلین • سمیت قلبی

پیشگیری

---

1- reactive oxygen species

## ۱ مقدمه

بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، سرطان دومین عامل مرگ در سراسر جهان بوده و میزان مرگومیر ناشی از سرطان طی ۳۰ سال گذشته کاهش یافته است [۱]. با توجه به استراتژی‌های تشخیص زودهنگام، روش‌های خوب جراحی و پیشرفت در درمان سرطان، بقاء کلی بیماران سرطانی در طی چند سال گذشته افزایش یافته است. انتظار بر این است که تا سال ۲۰۲۰، تعداد افراد نجات‌یافته از سرطان در ایالات متحده به ۱۸ میلیون نفر برسد [۲]. به دلیل افزایش تعداد افراد نجات‌یافته از سرطان، امروزه کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی (CIC)<sup>۱</sup> در حال تبدیل شدن به یک مسئله مهم در بین این بیماران هست. شیوع مرحله نهایی HF ناشی از عوامل شیمی‌درمانی در این افراد سرطانی تا ۲/۵ درصد افزایش یافته و بیماری‌های قلبی-عروقی (CV) عامل اصلی مرگومیر درازمدت در بازماندگان سرطانی هست [۳]. سمیت قلبی عروقی با افت فشارخون پایین یا فشارخون بالا؛ آریتمی‌ها (تاکی کاردی، ضربان زودرس بطنی، بلوک بطنی-دهلیزی (AV)، بلوک شاخه، فیبریلاسیون دهلیزی)؛ انفارکتوس میوکارد؛ ترومبوآمبولیسم و میوکاردیتیس نشان داده می‌شود. شایع‌ترین عوارض قلبی زیر حاد، پریکاردیتیس و میوکاردیتیس می‌باشند در حالی که عوارض جانبی مزمن سمیت قلبی ناشی از شیمی‌درمانی به‌طور معمول عبارت‌اند از: کاردیومیوپاتی اتساع یافته، اختلال سیستولیک بطن چپ (LV) و نارسایی احتقانی قلب (HF). آنتراسیکلینها (دوکسوروبیسین، دانوروبیسین، اپی روبیسین، ایداروبیسین و میتوکسانترون) داروهای نوع I بوده که بیشتر باعث ایجاد خطر سمیت قلبی حاد، زیر حاد و مزمن و در نتیجه آسیب قلبی غیرقابل برگشت و وابسته به دوز می‌گردند [۵]. به‌طور مشابه، تراستوزوماب که جزء داروهای نوع II هست فاقد دوز تجمعی بوده و اغلب پس از قطع درمان قابل برگشت هست [۵]. مکانیسم‌های مولکولی سمیت قلبی هنوز به‌طور کامل شناخته‌نشده است اما به نظر می‌رسد که علت اصلی آسیب قلب مربوط به آسیب میتوکندری باشد که

---

1- chemotherapy-induced cardiomyopathy

این نیز می‌تواند ناشی از افزایش تولید انواع اکسیژن فعال (۶)، تغییرات در متابولیسم انرژی قلب (۷)، تغییرات فوق ساختاری کاردیومیوسیت ها [۸]، مهار سنتز پروتئین‌های میوفیلامنت [۹] و آسیب DNA به واسطه توپوایزومراز II بتا باشد. سمیت قلبی همیشه با علائم بالینی همراه نیست؛ بنابراین، تشخیص زودهنگام آن برای درمان بسیار مهم هست. اندازه‌گیری نشانگرهای زیستی (تروپونین I و پپتید ناتریورتیک مغزی (BNP)) و همچنین الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی، همگی از روش‌های معتبر برای بررسی CIC می‌باشند؛ اما باین حال هیچ‌کدام از این روش‌ها در تشخیص آسیب‌های زیر بالینی قلب ناشی از داروهای شیمی‌درمانی مؤثر نمی‌باشند. روش درمانی خاصی برای CIC در دسترس نبوده و اغلب در آن‌ها از روش‌های درمانی بکار گرفته‌شده برای نارسایی قلبی استفاده می‌شود. با توجه به نیاز روزافزون به درمان و محدود بودن روش‌های درمانی موجود، لذا یک درمان محافظت قلبی که مانع CIC شده و یا باعث درمان آن گردد موردنیاز هست. در میان روش‌های درمانی غیر دارویی، تمرینات ورزش هوازی که قبل از شیمی‌درمانی، در طول آن و / یا بعد از شیمی‌درمانی بکار گرفته می‌شوند، باعث محافظت قلب در برابر آسیب‌های ناشی از شیمی‌درمانی می‌گردند [۱۰]. اثرات محافظتی ورزش هوازی شامل افزایش آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد، تنظیم سیگنال آپوپتوتیک، کاهش بیان اتوفاژی قلب و افزایش انتشار، بسیج و به‌کارگیری سلول‌های پیش رو قلبی هست [۱۰]. در این فصل نقش ورزش به‌عنوان یک روش درمان غیر دارویی ممکن برای CIC با جزئیات بیشتری موردبحث و بررسی قرار خواهد گرفت.

## ۲ داروهای شیمی‌درمانی ایجادکننده سمیت قلب

### ۲-۱ آنتراسیکلین‌ها

آنتراسیکلینها نظیر دوکسوروبیسین، دانوروبیسین، اپی روبیسین، میتوکسانترون و ایداروبیسین، شایع‌ترین داروهای ضد نئوپلاستی بوده که در سمیت قلبی دخیل می‌باشند. این‌ها داروهای

شیمی‌درمانی قوی برای کودکان و افراد بزرگسال می‌باشند [۱۱]. چهار مکانیسم اصلی که آنتراسیکلین‌ها از طریق آن‌ها مانع تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شوند عبارت‌اند از: [۱] داشتن تمایل بلا جهت اتصال به رشته‌های DNA و RNA که باعث اینترکالاسیون و در نتیجه توقف سنتز DNA و جدایی نهایی رشته DNA می‌گردد؛ [۲] مهار توپوایزومراز II که یک آنزیم ضروری برای رونویسی و همانندسازی DNA هست، به طوری که از این طریق باعث پیشبرد آپوپتوز سلولی می‌گردند؛ [۳] تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن که بازهای اکسیدشده DNA را تولید کرده، باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی شده و در نهایت هیستون‌ها را از کروماتین حذف می‌کنند که با این کار امکان اختلال تنظیم ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی را فراهم می‌نمایند؛ و [۴] اتصال به غشاء سلولی و در نتیجه تغییر دادن سیالیت سلولی و انتقال یونی [۱۰، ۱۲، ۱۳]. آنتراسیکلین‌ها داروهای ضد سرطانی بوده که به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته و اثرات دارویی قابل توجهی را علیه سرطان‌های متعدد از قبیل سرطان معده، مثانه، پستان، تخمدان، تیروئید، سرطان سلول کوچک ریه، لوسمی حاد، لوسمی حاد میلوئید، لنفوم غیر هوچکین، تومور ویلمز، نوروبلاستوما، سارکوم، لنفوم هوچکین و لوسمی حاد لنفوبلاستی دارند [۴]. اثرات جانبی و سمی آنتراسیکلین باعث محدود شدن استفاده از آن می‌گردد که این اثرات عبارت‌اند از: کاشکسی، تهوع و استفراغ، آلوپسی، سرکوب میلو و به‌ویژه سمیت قلبی. این اثر اخیر یعنی سمیت قلبی می‌تواند منجر به جلوگیری از شیمی‌درمانی زودهنگام و در نتیجه افزایش احتمال گسترش سرطان گردد [۱۴]. اگر این دارو مورد استفاده قرار گرفته و آسیب قلبی ناشی از تجمع و افزایش دوز آن رخ دهد، باعث اتساع LV شده؛ بنابراین عملکرد سیستولیک LV کاهش می‌یابد. این امر منجر به کاهش کسر خروجی (EF) بطن راست و در نهایت باعث نارسایی قلب (HF) می‌شود [۱۵]. بنابراین در صورت استفاده از این داروی شیمی‌درمانی بایستی کاهش فاز ابتدایی در کسر

خروجی LV به دقت مورد ارزیابی قرار گیرد، زیرا این کاهش کسر خروجی پیش‌بینی کننده شروع یک کاردیومیوپاتی بعد از آن هست [۱۶]. شیوع HF در بیماران دریافت‌کننده دوکسوروبیسین با دوز متوسط ۳۹۰ میلی‌گرم در مترمربع حدود ۲/۲ درصد و مرگ‌ومیر ناشی از آن بیش از ۶۰ درصد در ۲ سال هست [۱۷]. کاردیومیوپاتی و HF احتقانی معمولاً بعد از چندین دوره مصرف آنتراسیکلین بیش از چند ماه ایجاد می‌شود. میزان بروز کاردیومیوپاتی در دوز انباشته ۴۰۰ میلی‌گرم در مترمربع حدود ۵ درصد، در دوز انباشته ۵۵۰ میلی‌گرم در مترمربع حدود ۲۶ درصد و در دوز انباشته ۷۰۰ میلی‌گرم در مترمربع حدود ۴۸ درصد هست [۱۸]. دوز تجمعی توصیه‌شده حدود ۴۵۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم در مترمربع بوده، هرچند که میزان HF در دوزهای پایین (کمتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در مترمربع) نیز حدود ۲ درصد گزارش شده است [۱۹]. از لحاظ تئوری، هیچ‌یک از دوزهای آنتراسیکلین به‌طور مطلق بی‌خطر و امن نمی‌باشند زیرا این دارو در ترکیب با سایر داروهای شیمی‌درمانی (آنتراسیکلین تجویز شده علاوه بر داروی بیولوژیکی بالقوه دارای سمیت قلبی عروقی از قبیل تراستوزوماب) و یا پرتودرمانی قفسه سینه مورد استفاده قرار گرفته و لذا دارای اثرات غیرمنتظره سینرژیک هست [۲۰]. دوکسوروبیسین، یکی از رایج‌ترین آنتراسیکلین‌ها بوده که دارای اثرات مضر روی کاردیومیوسیت‌های بالغ و همچنین بر سلول‌های پیش‌رو قلب و سلول‌های پیش‌رو اندوتلیال هست [۲۱] که در آن‌ها ایزوفرم  $\beta$  ۲ NADPH اکسیداز آنزیم تولیدکننده سوپراکسید ( $\text{Nox2}$ ) بیان می‌شود. علاوه بر این، دوکسوروبیسین از طریق  $\text{Nox2}$  باعث تولید ROS و پیری می‌گردد [۲۲، ۲۳]. متأسفانه، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر N-استیل سیستئین برای محافظت بیماران تحت درمان با دوکسوروبیسین از کاردیومیوپاتی موفقیت‌آمیز نبوده است [۲۴]. اخیراً، ایزوفرم  $\beta$  ۲ آنزیم توپوایزومراز به‌عنوان یک واسطه کلیدی AIC تلقی شده است، زیرا این ایزوفرم در تمام سلول‌های خاموش، از جمله کاردیومیوسیت‌ها یافت می‌شود [۲۵]. آنتراسیکلین‌ها ایزوفرم  $\alpha 2$  این آنزیم را که در سلول‌های تکثیر شونده وجود دارد مورد هدف



قرار می‌دهند. در کاردیومیوسیت‌ها، مهار آنزیم  $\beta$  ۲ آنزیم توپوایزومراز باعث شکستن DNA دو رشته‌ای شده که منجر به کاردیومیوپاتی می‌گردد [۲۶، ۲۷]. میزان آنزیم توپوایزومراز  $\beta$  ۲ می‌تواند یک نشانگر مفیدی برای نشان دادن میزان حساسیت فرد به آنتراسیکلین باشد، اما برای تأیید این داده‌ها، مطالعات زیادی مورد نیاز هست [۲۸].

یکی دیگر از مکانیسم مولکولی مربوط به آسیب قلبی ناشی از دوکسوروبیسین در کاردیومیوسیت‌ها به واسطه اتوفاژی هست که یک مکانیسم محافظت‌شده از لحاظ تکاملی برای بقاء سلول هست که با استفاده از آن سلول‌ها پروتئین‌های آسیب‌دیده، تغییر داده‌شده یا غیرضروری را در داخل لیزوزوم جمع کرده تا از این طریق باعث حفظ سلامت سلولی و هموستازی گردند [۳۰، ۳۰]. گزارش‌ها نشان داده که دوکسوروبیسین باعث ایجاد اختلال در تنظیم اتوفاژی لیزوزومی در مدل‌های پیش - بالینی شده که این نیز باعث ایجاد نقص در فاکتورهای رونویسی کنترل‌کننده عملکرد لیزوزومی شده و در نتیجه باعث تسریع سمیت، اختلال عملکرد میتوکندری و در نهایت مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی و حساس شدن قلب به نارسایی قلبی می‌گردد [۳۰-۳۳]. از زمان کشف میکرو RNA ها که RNA های غیر کد کننده کوچک ۲۰ تا ۲۲-نوکلئوتیدی می‌باشند، این مولکول‌ها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های پس از رونویسی مؤثری محسوب شده و در چندین رویداد فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی [۳۴] از قبیل بیماری‌های قلبی عروقی [۳۵، ۳۶]، کاردیومیوسیت‌ها [۳۷]، نارسایی قلبی و فیبروز [۳۸-۴۰] دخیل می‌باشند. مطالعات اندکی تأثیر عملکرد میکرو RNA ها را در کاردیومیوپاتی مرتبط با شیمی‌درمانی توصیف نموده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که سمیت قلبی حاد دوکسوروبیسین، ناشی از افزایش بیان miR-146a هست که 3'UTR ErbB4 را مورد هدف قرار داده و باعث مرگ سلولی در کاردیومیوسیت‌ها می‌گردد [۴۰]. مطالعات در موش صحرایی نشان داده است که درمان مزمن با دوکسوروبیسین باعث افزایش بیان میکرو RNA های miR-208b، miR-216b، miR-215، miR-

miR-367 و 34c در قلب و در نهایت کاردیومیوپاتی غیر مداوم می‌گردد [۴۱]. به‌ویژه حتی در کمترین دوز دوکسوروبیسین (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم/هفته به مدت ۲ هفته) نیز میزان miR-216b افزایش می‌یابد. روکا آلونسو و همکاران [۴۲] دریافتند که با مصرف دوکسوروبیسین میزان بیان خانواده miR-30 کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد که تنظیم بیان ژن توسط miR-30 باعث محافظت میوسیت‌های قلبی در برابر اثرات سمی دوکسوروبیسین می‌گردد که از طریق مسیر بتا - آدرنرژیک این کار را انجام می‌دهد. درواقع، تحریک مزمن آدرنرژیک در قلب باعث سمیت قلبی شده [۴۳] و به نظر می‌رسد که مسدودکننده‌های بتا از طریق سلول‌های پیش رو قلبی باعث محافظت می‌شوند [۴۴].

استراتژی‌هایی برای محدود کردن مسمومیت قلبی ناشی از آنتراسیکلین پیشنهاد شده است که از جمله آن‌ها می‌توان به تولید آنالوگ‌های مصنوعی ترکیبات طبیعی، یعنی اپی روبیسین و ایداروبیسین اشاره نمود. به نظر می‌رسد این داروهای شیمی‌درمانی سمیت کمتری برای قلب نسبت به دوکسوروبیسین و دانوروبیسین دارند [۴۵]. علاوه بر این، از دیگر استراتژی‌های مورد استفاده برای کاهش آسیب قلبی می‌توان به استفاده از لیپوزوم دوکسوروبیسین غیر پگلیتد [۴۶] و داروهای محافظت قلبی نظیر دکسرازوکسان که یک عامل کلاته‌کننده آهن هست اشاره نمود [۴۷، ۴۸]. متأسفانه، این استراتژی‌ها باعث کاهش قابل توجهی در مرگ‌ومیر AIC نمی‌گردند.

## ۲-۲ تراستوزوماب

تراستوزوماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی بوده که به‌طور مستقیم به گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی به نام گیرنده HER2 تیروزین کیناز (HER2/نئوآنکوژن) که میزان بیان آن در سرطان‌های سینه به‌اندازه ۱۵ تا ۲۵ درصد افزایش می‌یابد متصل می‌گردد. تراستوزوماب با مهار کردن گیرنده HER2، از اتصال فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) جلوگیری می‌کند که این فاکتور رشد یک محرک کلیدی برای تکثیر سلول‌های سرطانی + HER2 هست [۱۵]. HER2 در قلب نیز بیان شده و برای

رشد، بقا، بهبود و سازگاری به استرس کاردیومیوسیت ها ضروری هست [۴۹]. مهار سیگنال دهی HER2 و HER4 توسط تراستوزوماب باعث کاهش محافظت قلبی در برابر ROS شده و باعث القاء کاردیومیوپاتی اتساع یافته و اختلال عملکرد سیستمیک بطن چپ می گردد [۵۰]. زمانی که نوروگولین ۱ (NRG-1) به HER2 / HER4 متصل می شود، با پیشبرد باززایی میوکاردی بعد از آسیب باعث ایجاد اختلال در بقا و تکثیر کاردیومیوسیت ها می گردد [۵۱]. در واقع، مطالعات بالینی اخیر نشان داده است که تراستوزوماب دارای توانایی جلوگیری از اتصال کمپلکس NRG-1 / ErbB2 / ErbB4 و تأثیرات سمی بودن بر قلب هست [۵۲]. در قلب انسان بالغ، تراستوزوماب به تنهایی باعث اختلال انقباضی (مستقل از دوز) بدون تغییرات فوق ساختاری (به عنوان مثال ناهنجاری میوفیبریلی) می گردد که در عوض یک آسیب برگشتناپذیر ناشی از آنتراسیکلین ها هست. علاوه بر این، مطالعات بالینی نشان داده است که تراستوزوماب باعث سمیت قلبی، به ویژه در بیمارانی می گردد که قبلاً تحت درمان با آنتراسیکلین ها قرار گرفته اند [۵۳]. در حقیقت، میزان اختلال عملکرد بطنی در صورت استفاده از تراستوزوماب به تنهایی حدود ۳ تا ۸ درصد هست در حالی که در صورت تجویز همزمان این دارو با دوکسوروبیسین این میزان می تواند تا ۲۷ درصد افزایش یابد [۵۴]. داده های حاصل از یک متآنالیز اخیر نشان داده است که میزان شیوع کلی HF در درجات بالا در بیماران تحت درمان با تراستوزوماب در مقایسه با یک دارونما حدود ۱/۴۴ درصد بود (CI٪۹۵، ۲/۶۴ - ۰/۷۹ درصد) و میزان خطر کلی نسبی (RR) حدود ۳/۱۹ (CI٪۹۵، ۵/۰۲ - ۲/۰۳ درصد؛  $p < ۰/۰۰۰۰۱$ ) بود که در هنگام استفاده از دوزهای کمتر تراستوزوماب (۴ میلی گرم بر کیلوگرم) این میزان به ۲/۶۴ (CI٪۹۵)، ۴/۳۲ - ۱/۶۱) کاهش یافت [۵۵]. اساس مولکولی تعامل آنتراسیکلین - تراستوزوماب پیچیده بوده و شامل مکانیسم های ترمیم سلول هست که هنوز به طور کامل مشخص نشده اند. تجویز دوکسوروبیسین موجب افزایش بیان HER2 در میوکارد شده و تراستوزوماب مسیرهای ضروری برای ترمیم سلول ها را

مهار می‌نماید. در صورت استفاده از داروی آنتراسیکلین قبل از آن و در نتیجه آسیب‌پذیر بودن بدن، این مهار می‌تواند منجر به افزایش مرگ میوسیت گردد. در نتیجه تراستوزوماب سبب آسیب‌دیدگی میوکارد مربوط به آنتراسیکلین می‌گردد [۵۶]. این گفته می‌تواند عدم بهبودی ناشی از آسیب را که ظاهراً مربوط به تجویز تراستوزوماب می‌باشد را توضیح دهد [۵۷]. مطالعات متعدد بالینی نشان داده است که فشارخون بالا، دیابت و سیگار کشیدن و همچنین سن (کمتر از ۵۰ سال) باعث افزایش خطر سمیت قلبی مرتبط با تراستوزوماب و کسر خروجی بطن چپ (LVEF) کمتر از ۵۵ درصد می‌گردد [۵۸]. با این حال، جدی‌ترین عامل خطر، استفاده هم‌زمان این دارو با آنتراسیکلین‌ها می‌باشد. ویژگی‌های بالینی سمیت قلبی مرتبط با مصرف داروی تراستوزوماب شامل آریتمی، میوکاردیت (التهاب عضله قلب)، فشارخون بالا، ایسکمی میوکارد و نارسایی قلبی هست. سایر عوارض جانبی مربوط به درمان با تراستوزوماب عبارت‌اند از: تب، سردرد، درد معده و شکم، خواب کم، حالت تهوع، استفراغ، زخم دهان و از دست دادن اشتها.

### ۳-۲ سایر داروهای ایجادکننده سمیت قلبی

دیگر داروهای مهم شیمی‌درمانی که سبب آریتمی، ایسکمی قلب، نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد می‌گردند، عبارت‌اند از: داروهای آلکیل‌کننده (سیکلوفسفامید)، آنتراسندیون (میتوکسانترون)، آنتی‌متابولیت‌ها (سیس پلاتین، ۵-فلوروئوراسیل، کاپسیتابین)، آلکالوئیدهای وینکا (وینکریستین، وینبلاستین و وینورلین) و مهارکننده‌های تیروزین کیناز مولکول کوچک (سانیتینیب، سورافنیب، ارلوتینیب، لاپاتینیب و داساتینیب) [۵۹]. علاوه بر این، داروهای ضد میکروتوبول (پاکلیتاکسل و دوکستاکسل) می‌توانند با ایجاد آریتمی‌های بطنی، سنکوپ، ایسکمی میوکارد و برادی‌کاردی به کاردیومیوسیت‌ها آسیب برسانند [۵۷]. مکانیسم‌های سمیت قلبی مرتبط با شیمی‌درمانی غیر آنتراسیکلینی در بین چندین دارو متفاوت هست. سیکلوفسفامید در دوزهای بالا با آسیب رساندن

مستقیم اندوتلیال، استرس اکسیداتیو و آسیب میتوکندری موجب آسیب دائمی قلب می‌شود [۶۰]. کمبود گلوتاتیون S- ترانسفراز P<sup>۱</sup> (GSTP) با افزایش تجمع پروتئین‌های تغییر یافته-اکرولئین در قلب هست که باعث آریتمی و نارسایی قلبی می‌گردد [۶۱]. سیس پلاتین یک داروی شیمی‌درمانی قوی بوده که باعث سمیت قلبی عروقی حاد و تجمعی می‌گردد که شامل علائمی نظیر آنژین، آریتمی، التهاب عضله قلب، انفارکتوس حاد میوکارد، کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی هست [۶۲]. مطالعات بالینی نشان داده است که سیس پلاتین خطر ترومبوتیک در بیماران سرطانی را افزایش می‌دهد. مکانیسم سمیت قلبی شامل آسیب مستقیم به میوسیت، تولید ROS، استرس اکسیداتیو، اختلالات فوق ساختاری میتوکندری، فعال‌سازی و تجمع پلاکت که منجر به اختلال عملکرد اندوتلیال می‌گردد [۶۳]. جالب‌توجه است که میزان سیس پلاتین در پلاسما خون تا ۲۰ سال پس از اتمام درمان نیز قابل اندازه‌گیری هست. ۵-فلوروئوراسیل و کاپسیتابین نیز با بروز سمیت قلبی همراه بوده که میزان آن از ۱ تا ۶۸ درصد متغیر هست. ویژگی‌های بالینی سمیت قلب عبارت‌اند از: آنژین، آریتمی، انفارکتوس حاد قلب، نارسایی قلبی، شوک ناشی از قلبی و افزایش طول QT همراه با تورسدادس دی پوینت. مکانیسم سمیت قلبی نیز شامل وازواسپاسم، آرتربت، ترومبوز عروق کرونر، استرس اکسیداتیو در میوکاردیوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال همراه با القاء نهایی آپوپتوز و اتوفاژی و تجمع سیترات هست که منجر به تغییرات چرخه کربس می‌گردد [۶۲].

در میان آنتی‌بیوتیک‌ها، میتوکسانترون یک داروی شیمی‌درمانی بوده که سبب القاء سمیت برگشت‌پذیر و وابسته به دوز قلب می‌گردد. مکانیسم سمیت آن شامل استرس اکسیداتیو، آسیب به زنجیره تنفسی میتوکندری و اختلال متابولیسم انرژی هست. میتوکسانترون باعث تحریک اختلال عملکرد دیاستولیک، آریتمی، بیماری قلبی ایسکمیک و نارسایی مزمن قلبی می‌گردد. داروهای

---

1- glutathione S-transferase P

شیمی درمانی بلومایسین باعث سمیت موکوئیدی - پوستی همراه با پلوروپریکاردیت و بیماری عروق کرونر ناشی از اثرات التهابی آن بر سلول‌های اندوتلیال می‌گردند [۶۴]. مکانیسم‌های پاکلی تاکسل و دوستاکسل سمیت قلبی شامل آسیب سیستم پورکینز یا کنترل سیستم عصبی خودکار، انتشار هیستامین (همراه با تحریک گیرنده‌های اختصاصی قلب و افزایش نیاز اکسیژن که منجر به عروق کرونر و اثرات کرونوتروپیک می‌گردد) و افزایش متابولیسم انواع دوکسوروبیسین سمی هست [۶۵]. ویژگی‌های بالینی سمیت عبارت‌اند از: برادی کاردی، بلوک بطنی-دهلیزی، بلوک شاخه سمت چپ، تاکی کاردی بطنی و حوادث قلبی ایسکمیک (جدول ۸،۱).

### ۳ غربالگری کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی

کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی می‌تواند به صورت حاد و زیر حاد و حتی چندین دهه پس از درمان رخ دهد. هنوز هم در مورد پیش‌بینی‌های بالینی کاردیومیوپاتی اطمینان کافی وجود ندارد. با این وجود، فاکتورهای خطر بالینی مرتبط با سمیت قلبی ناشی از تجمع آنتراسیکلین از قبیل سن، پرفشاری خون، بیماری قلبی از پیش موجود و درمان هم‌زمان با سایر داروهای شیمی‌درمانی وجود دارند [۶۶-۶۸]. به‌ویژه در کودکان سرطانی نمو HF در مراحل بعدی زندگی یک مسئله پزشکی مهمی هست. مشخص کردن جمعیتی که در معرض خطر زیادی برای عوارض قلبی می‌باشند بسیار مهم هست زیرا این افراد بایستی پس از شیمی‌درمانی تحت نظر پزشک و مورد پیگیری قرار گیرند. یک مطالعه اخیر توسط چو و همکاران [۶۹] و پیگیری یک جمعیت بزرگ متشکل از ۱۳۰۶۰ بیمار بازمانده سرطانی و بر اساس توسعه HF پس از شیمی‌درمانی صورت گرفت که آن‌ها را بر اساس میزان درخطر بودن امتیازبندی کردند. اطلاعات کمی شامل سنی که سرطان تشخیص داده شده، جنسیت و دوزهای آنتراسیکلین و رادیوتراپی قفسه سینه بود که بر اساس آن‌ها نمره افراد محاسبه شد. افراد بر اساس این نمره خطر و شیوع HF در ۴۰ سالگی در ۳ گروه قرار گرفتند: خطر - کم ۰/۵ درصد (۰/۹۵٪

CI  $0/8 - 0/2$ ، خطر -متوسط  $2/4$  درصد (CI  $3-1/8$ ) و افراد در معرض خطر بالا  $11/7$  درصد (CI  $14/5 - 8/8$ ) ولی باین حال، این روش به طور پیش بینی شده ای مورد آزمایش قرار نگرفته است. با وجود اینکه نمرات خطر در تعیین اینکه بیمار نیاز به پیگیری دقیق تر دارد یا خیر، مفید هست ولی از آنجایی که افراد دارای تفاوت های ژنتیکی می باشند لذا در رابطه با این موضوع بایستی تفاوت های فردی نیز مورد توجه قرار گیرد [۷۰]؛ بنابراین، در ارزیابی خطر فردی بایستی فاکتورهایی از قبیل سابقه بالینی و آزمایش های قلبی و مقیاس های پایه عملکرد قلبی و نشانگرهای زیستی قلبی (انتهای N نوع پرو B پپتید ناتریوریتیک یا تروپونین) مدنظر قرار گیرد. ترجیحاً، این ارزیابی بایستی در طول اندازه گیری های پیگیری مورد استفاده قرار گیرد. یک متاآنالیز مربوط به پیش گویی کننده های سمیت قلبی آنتراسیکلین نشان داد که دوز جمعی به عنوان قوی ترین پیش بینی کننده سمیت قلبی هست. عواملی از قبیل رادیوتراپی قفسه سینه، نژاد آفریقایی-آمریکایی، بسیار جوان یا بسیار پیر بودن، دیابت، فشارخون بالا، داشتن وزن بسیار زیاد یا وزن بسیار کم و یا داشتن سایر بیماری های شدید نیز به عنوان ارزش پیش آگهی های قابل قبولی برای سمیت قلبی می باشند [۷۱]. بیماران که دارای بیش از یک فاکتور خطر ابتلا به بیماری می باشند بایستی ابزارهای پیشگیرانه برای آنها شامل شناسایی دقیق عوامل خطر، استفاده از تصویربرداری برای کشف سمیت اولیه، استفاده از داروهای محافظتی قلب و تجویز دارو برای درمان HF تجویز گردد.

حتی در یک گروه انتخاب شده از بیماران جوان که دارای بیماری دیگر و فاکتورهای خطر بیماری قلبی عروقی بودند نتایج نشان داد که تعداد چرخه های آنتراسیکلین، مساحت سطح بدن، مصرف تراستوزوماب و فشارخون  $140/90 \leq$  میلی متر جیوه به عنوان پیش بینی کننده مستقل CIC زیر بالینی در تجزیه و تحلیل چند متغیره هست [۷۲]. روش دارورسانی به بدن نیز ممکن است بر سمیت قلبی تأثیر بگذارد. مطالعات نشان داد که تزریق طولانی مدت دوکسوروبیسین (۴۸-۹۶ ساعت) باعث کاهش

سمیت بالینی قلبی نسبت به تزریق‌های کوتاه-مدت گردید [۷۳]. استفاده از آنتراسیکلین‌های کپسوله شده در لیپوزوم یک روش جایگزین دیگر برای دارورسانی هست که با سمیت قلبی کمتری همراه هست. در میان استراتژی‌های پیشگیری اولیه، داروهای حفاظت‌کننده قلبی نقش مهمی در این زمینه ایفا می‌کنند، زیرا آن‌ها تأثیرات سمی سایر داروها در قلب را کاهش می‌دهند. دکسرازوکسان، یک داروی کلاته‌کننده- آهن هست که باعث کاهش تولید رادیکال‌های آزاد توسط آنتراسیکلین‌ها می‌شود و در حال حاضر به‌طور بالینی برای استفاده در زنان مبتلابه سرطان متاستازی پستان مورد تأیید قرار گرفته است. پروبوکول، یک داروی کاهش‌دهنده چربی مشابه ویتامین E هست که با عمل به‌عنوان یک فاکتور آنتی‌اکسیدانی و افزایش فعالیت‌های سوپراکسید دیسموتاز دارای نقش حفاظت قلبی در برابر CIC نیز هست. یک استراتژی مهم برای پیشگیری اولیه از CIC، استفاده از آنتاگونیست‌های هورمونی-عصبی از قبیل مسدودکننده‌های بتا، مهارکننده‌های ACE و آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین هست [۷۴]. استفاده از آنتاگونیست‌های هورمونی-عصبی تا حد زیادی از نظر عمل بالینی مورد تأیید قرار نگرفته است اما می‌توان آن‌ها را برای بیمارانی که در معرض خطر بالای CIC قرار دارند مورد استفاده قرار داد.





جدول ۸,۱ داروهای عمده شیمی‌درمانی که دارای سمیت برای قلب می‌باشند					
داروهای شیمی‌درمانی	کاربرد درمانی	مکانیسم‌های عمل	مکانیسم‌های سمیت قلب	سمیت قلب	بروز اختلال بطنی (%)
آنتراسیکلین دوکسوروبیسین ۴۰۰ mg/m <sup>2</sup> دوکسوروبیسین ۵۵۰ mg/m <sup>2</sup> دوکسوروبیسین ۷۰۰ mg/m <sup>2</sup>	سرطان پیشرفته معده، سرطان مثانه، سرطان پستان، سرطان تخمدان، سرطان سلول کوچک ریه، سرطان تیروئید، لنفوم هوچکین، لوسمی حاد، لنفوم غیر هوچکین، نوروبلاستوما، سارکوم	آنتراسیکلین ها هلیکاز را مهار، مانع از تجزیه آنزیمی دو رشته DNA و در نتیجه ایجاد تداخل در هماندس سازی و رونویسی	مکانیسم‌های اصلی: آسیب DNA توسط توپوایزومراز II بتا، پر اکسیداسیون لیپید، استرس اکسیداتیو، آپوپتوز و نکروز سلول‌های قلبی	حاد: فشارخون، آریتمی، تاکی کاردی، ترومبوآمبولیسم؛ پایین‌تر از حاد: پریکاردیت، میوکاردیست مزمن: کاردیومیوپاتی کامل، اختلال سیستولیک، نارسایی احتقانی قلب	۳-۵ ۷-۲۶ ۱۸-۴۸
اپی روبیسین بیش از ۹۰۰ mg/m <sup>2</sup>	سرطان پیشرفته تخمدان، سرطان معده، سرطان پستان، سرطان ریه	واکنش‌های اکسایش - کاهش از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد سیتوتوکسیک	درمان ترکیبی باعث تشدید آسیب‌های میوفیلاننت، آسیب ی DNA میتوکندریایی و تغییرات در انرژی‌زایی زیستی میتوکندریایی می‌گردد	حاد: تاکی کاردی بطنی، بلوک AV، بلوک شاخه، برادی کاردی، ترومبوآمبولیک مزمن: کاردیومیوپاتی کامل، اختلال سیستولیک	۴/۱۱ - ۹/۰
ایداروبیسین بیش از	لوسمی حاد لنفوسیتی،	واکنش‌های اکسایش -	اختلال در تنظیم	حاد: آریتمی، فیبریلاسیون	۱۸-۵

جدول ۸,۱ داروهای عمده شیمی‌درمانی که دارای سمیت برای قلب می‌باشند				
۹۰۰ mg/m <sup>2</sup>	لوسمی حاد میلوئید	کاهش از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد سیتوتوکسیک	دینامیک عملکرد قلبی، تغییر فعالیت آدرنژیک و آدنیلیل سیکلاز و هموستازی کلسیم	دهلیزی، انفارکتوس میوکارد، ترومبوآمبولیک مزمن: کاردیومیوپاتی کامل، اختلال سیستولیک، نارسایی احتقانی قلبی
میتوکسانتون بیش از ۱۲۰ mg/m <sup>2</sup>	سرطان پیشرفته پستان، لوسمی حاد میلوئیدی در بزرگسالان، لنفوم غیر هوچکین	واکنش‌های اکسایش - کاهش از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد سیتوتوکسیک	اختلال در تنظیم دینامیک عملکرد قلبی، تغییر فعالیت آدرنژیک و آدنیلیل سیکلاز و هموستازی کلسیم	حاد: آریتمی، میوکاردیت، فشارخون بالا، ایسکمی میوکاردی مزمن: کاردیومیوپاتی کامل، اختلال سیستولیک، نارسایی احتقانی قلبی
دانوروبیسین بیش از ۱۲۰ mg/m <sup>2</sup>	لوسمی حاد لنفوبلاستی، لوسمی حاد میلوئید	واکنش‌های اکسایش - کاهش از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد سیتوتوکسیک	تعادل منفی پروتئین‌های سارکومری در سلول‌های قلبی ناشی از کاهش بیان پروتئین و افزایش تخریب میوفیلامنت	حاد: تاکی کاردی سینوسی، تاکی آریتمی، ضربات زودرس بطنی، بلوک AV مزمن: کاردیومیوپاتی کامل، اختلال سیستولیک، گرفتگی
آنتی‌بادی مونوکلونال تراستوزوماب	سرطان پستان HER 2 / neu	مهار رشد لاین‌های سلول تومور بیان‌کننده بیش‌ازحد HER2	آسیب‌های میوسیتی قلب توسط آنتی‌بادی از طریق مهار ErbB2 در کاردیومیوسیت‌ها	حاد: آریتمی، میوکاردیت، فشارخون بالا، ایسکمی میوکاردی مزمن: نارسایی احتقانی قلب، اختلال قلبی با مقایسه با

جدول ۸،۱ داروهای عمده شیمی‌درمانی که دارای سمیت برای قلب می‌باشند

دوکسوروبیسین	دوز تجمعی				
۱-۶	آرتريت، فشارخون بالا، نارسایی احتقانی قلب	آسیب‌های میوسیتی قلب توسط آنتی‌بادی از طریق مهار VEGF	مهار VEGF	سرطان کولون، سرطان پستان، سرطان متاستازی سلول کلیه	بواسیزوماب
۷- ۲۸	آرتريت، فشارخون بالا، پریکاردیت، ایسکمی قلب، نارسایی احتقانی قلب	نکروز خون‌ریزی قلب احتمالاً به دلیل آسیب‌های رادیکال آزاد	آسیب رادیکال آزاد	سرطان پستان، لوسمی، میلومای چندگانه، سرطان مئانه، سرطان تخمدان	داروهای آلکیل کننده سیکلوفسفامید
۱۹-۲۷	فشارخون بالا، ایسکمی قلب، نارسایی احتقانی قلب، کاردیومیوپاتی	القاء آپوپتوز قلبی از طریق اثرات چندگانه تیروزین	القاء آپوپتوز قلب	تومور استرومائی روده، سرطان متاستاتیک سلول کلیه، سرطان پانکراس نوراندوکرین	مهارکننده‌های پروتئین کیناز سونیتینیب

۳-۱ ابزارهای تشخیصی برای تشخیص کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی درمانی قبل از شروع درمان در تمامی بیماران توصیه می‌شود که الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی پایه همراه با ارزیابی کمی عملکرد LV، صرف‌نظر از سابقه بالینی و فاکتورهای خطر بیمار صورت بگیرد تا از این طریق بتوان خطر ابتدایی فرد را تعیین نمود. در رابطه با بیماران کم‌خطر بایستی هر چهار دوره درمان با آنتی-HER2 یا پس از مصرف ۲۰۰ میلی‌گرم/مترمربع دوکسوروبیسین (معادل آن) برای درمان با آنتراسیکلین‌ها تحت نظارت با اکوکاردیوگرافی صورت بگیرد. در بیمارانی که در آن‌ها کسر خروجی (EF) کاهش یافته و دارای بیماری‌های ساختاری قلبی در ابتدا بوده و یا در بیماران مبتلا به خطر بالینی پایه بالقوه (که تحت شیمی‌درمانی قلبی مبتنی بر آنتراسیکلین، HF قلبی یا انفارکتوس میوکارد قرار گرفته‌اند) لازم است که نظارت بیشتری صورت بگیرد. اکوکاردیوگرافی روش اصلی غیرتهاجمی برای تشخیص اختلال عملکرد قلب قبل از شیمی‌درمانی، در طول و بعد از شیمی‌درمانی هست [۷۵]. تصویربرداری دوبعدی اکوکاردیوگرافی رایج‌ترین روش برای تشخیص و اندازه‌گیری عملکرد سیستولیک LV هست. بدین منظور فرد می‌تواند EF را با استفاده از قانون سیمپسون محاسبه کند. اختلالات زیر بالینی EF ممکن است توسط اکوکاردیوگرافی دوبعدی نشان داده نشود مگر اینکه یک‌میزان بحرانی از قلب آسیب ببیند [۷۶]. در نتیجه، اکوکاردیوگرافی سه‌بعدی در زمان واقعی، یک روش ترجیحی برای اندازه‌گیری نارسایی LV قلب هست زیرا این تکنیک بر فرضیات غیر هندسی از قبیل قانون سیمپسون متکی هست [۷۷، ۷۸]. صرف‌نظر از روش مورد استفاده، اختلال عملکرد مرتبط با شیمی‌درمانی به‌عنوان کاهش در  $EF < LV < 10\%$  به میزان کمتر از حد پایین طبیعی هست که بایستی ۲ تا ۳ هفته پس از تشخیص اولیه در طول دومین اکوکاردیوگرافی تأیید گردد. در نتیجه، می‌توان تأیید نمود که فرد در حال بهبود هست و یا یک اختلال برگشت‌ناپذیر را در بیمار می‌توان شناسایی کرد [۷۹]. اختلال عملکرد دیاستولیک ممکن است پیش از اختلال عملکرد سیستولیک رخ بدهد و استفاده از داپلر بافتی علاوه بر اکوکاردیوگرافی استاندارد باعث بهبود تشخیص

هر دو اختلال شده است [۸۰]. تغییرات قابل توجهی در پارامترهای LV EF و دیاستولیک در طی زمان صورت می‌گیرد. قبلاً این تغییرات را توسط یک منحنی V شکل همراه با کاهش اولیه و بهبودی احتمالی نشان می‌دادند؛ درحالی‌که پارامترهای دیاستولیک، اختلالات پایدار را نشان می‌دهند [۸۱].

باین‌حال، نقش پارامترهای دیاستولیک در تشخیص اختلال عملکرد زودهنگام و زیر-بالینی هنوز جای بحث دارد [۱۱]. گزارش‌ها نشان داده است که استرس طولی میوکارد (GLS)<sup>۱</sup> قلب پیش‌بینی کننده دقیق کاهش بعدی در EF بوده و بنابراین بایستی به‌عنوان یک ابزار کمکی برای ارزیابی روتین مدنظر قرار گیرد [۸۲]. کاهش درصد نسبی GLS به کمتر از ۱۵ درصد نسبت به حد پایه، یک حالت غیرطبیعی بوده و به‌عنوان یک نشانگر برای نشان دادن اختلال عملکردی زیر بالینی اولیه LV هست [۷۵]. علاوه بر این، رزونانس مغناطیسی قلب همراه با افزایش تأخیری گادولینیوم، یک ابزار ارزشمند برای تعیین عامل اختلال عملکرد LV، وجود التهاب، بروز ادم یا بروز فیبروز پراکنده مزمن میوکارد هست [۸۳].

۴ درمان کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی

تجویز مهارکننده‌های ACE و مسدودکننده‌های بتا اثرات مفیدی در بیماران مبتلابه CIC داشته و استفاده از آن‌ها بسیار مفید هست (۸۴). یکی دیگر از گزینه‌های قابل توجه درمانی برای CIC، درمان همسان‌سازی مجدد قلبی (CRT)<sup>۲</sup> هست (۸۵). مطالعات بالینی نشان داده است که پس از پیوند CRT در بیماران مبتلابه کاردیومیوپاتی ناشی از آنتراسیکلین یک پاسخ مثبتی دیده می‌شود. هنوز مشخص نشده است که آیا این اثر مثبت بر کاردیومیوپاتی غیر آنتراسیکلینی نیز تأثیر می‌گذارد یا خیر.

---

1- longitudinal myocardial strain  
2- cardiac resynchronization therapy

پشتیبانی مکانیکی گردش خون یک روش درمانی پذیرفته شده‌ای برای درمان مرحله نهایی HF، حتی در مورد CIC هست. دفتر ثبت INTERMACS استفاده از دستگاه کمکی بطن چپ (LVAD) را در بین جمعیت CIC مورد ارزیابی قرار داده است [۸۶]. مطالعات نشان داد که تفاوت‌های زیادی در استفاده از LVAD در بین بیماران مبتلابه کاردیومیوپاتی اتساعی ناشی از شیمی درمانی و سایر کلاس‌های بیماری وجود ندارد. با این حال، بیماران CIC زیادی از دستگاه کمکی بطن راست استفاده می‌کردند. در واقع، نارسایی بطن راست یک عارضه بسیار شایع در این گروه از بیماران هست. همان‌طور که در تعداد کمی از موارد گزارش شده، استفاده از LVAD برای کمک به بهبود بیماران مبتلابه HF (همراه با شیمی درمانی) فقط در دوران ابتدایی بیماری هست [۸۷]. پیوند قلب در واقع استاندارد طلایی گزینه درمانی برای درمان مرحله نهایی HF هست. با این حال، این روش جراحی، خطر ابتلا به سرطان را در بیماران CIC افزایش داده و بقاء طولانی مدت آن‌ها را کاهش می‌دهد. در دفتر ثبت UNOS، بیماران CIC قرار گرفته تحت پیوند قلب اغلب زنان جوان مبتلابه سرطان پستان بودند که قبل از پیوند نیاز به حمایت مکانیکی گردش خون داشتند [۳].

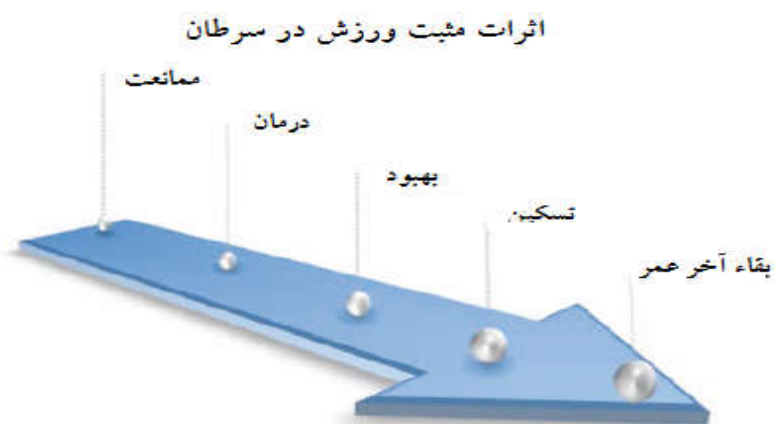
##### ۵ مزیت‌های ورزش در بیماران سرطانی

ورزش نقش اساسی در پیشگیری و درمان سرطان دارد [۸۸] (شکل ۸،۱). در فعالیت جسمانی و چارچوب کنترل سرطان، اهداف مختلف برنامه‌های ورزشی در هر مرحله از بیماری (قبل و بعد از تشخیص) شرح داده شده است [۸۹]. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهند ورزش (به ویژه ورزش طولانی مدت، تکراری و شدید) از طریق استرس القاشده و مکانیسم‌های اپیزوئیک میزان بروز انواع مختلف سرطان را کاهش می‌دهد [۹۰، ۹۱]. علاوه بر این، فعالیت بدنی منظم، باعث کاهش کلی مرگومیر قلبی عروقی می‌گردد [۹۲]. بررسی اپیدمیولوژیک ۷۳ مطالعه در سراسر جهان نشان داد که میزان کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان در میان زنانی که از لحاظ جسمانی فعال می‌باشند در مقایسه

با زنان کمتر فعال حدود ۲۵ درصد هست. ارتباطات بسیار قوی در رابطه با فعالیت‌های تفریحی، برای فعالیت‌های مداوم در طول عمر یا در طول شروع پس از یائسگی و برای فعالیت‌هایی با شدت متوسط تا شدید یافت شد [۹۳]. یک متا آنالیز اخیر مرتبط با فعالیت جسمانی و خطر ابتلا به سرطان کلیه نشان داد که یک رابطه معکوس بین آن‌ها وجود داشته و میزان خطر نسبی (RR) این بیماری با انجام فعالیت جسمانی حدود ۰/۷۸ (فاصله اطمینان ۰/۹۵، CI = ۰/۶۶؛ ۰/۹۲) هست [۹۴]. یک متا آنالیز دیگری نیز به طور مشابهی نشان داد که خطر ابتلا به سرطان کولون بخش پروگزیمال در بین افرادی که از لحاظ جسمانی فعالیت بسیار بالایی دارند حدود ۲۷ درصد پایین‌تر از افرادی هست که فعالیت جسمانی کمتری دارند (RR = ۰/۷۳، CI = ۰/۹۵؛ ۰/۶۶)؛ ۰/۸۱). یک نتیجه تقریباً یکسانی نیز برای سرطان کولون قسمت قاعده‌ای یافت شد (RR = ۰/۷۴، CI = ۰/۹۵؛ ۰/۶۸)؛ ۰/۸۰). برعکس، بیش از ۴ ساعت نشستن در طول روز و عدم تحرک، خطر بسیاری از بیماری‌های مزمن، از جمله سرطان را افزایش می‌دهد [۹۶، ۹۷]. علاوه بر این، در یک فردی که دارای شیوه زندگی بی‌تحرک هست فعالیت جسمانی قادر به برگرداندن خطر بالاتر ابتلا به سرطان در آن فرد نیست (۹۸). داشتن فعالیت جسمانی بالا در دوران قبل از عمل نیز باعث می‌شود که فرد نتیجه بهتری از عمل گرفته و میزان نیاز بیمار به مرخصی استعلاجی پس از عمل رادیکال برای برداشتن پروستات در مردان را کاهش می‌دهد [۹۹]. در حال حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۱۹۸۹، اثرات مثبت ورزش هوازی به‌عنوان کمک‌کننده در شیمی‌درمانی برای سرطان سینه مرحله II را مورد بررسی قرار داد. نتایج این کارآزمایی نشان داد که ورزش هوازی باعث بهبود ترکیب بدن و ظرفیت عملکرد شرکت‌کنندگان و همچنین کاهش تهوع مرتبط با شیمی‌درمانی می‌گردد [۱۰۰]. چندین مطالعه دیگر نیز نشان داد که مزایای ورزش باعث کاهش علائم ناشی از شیمی‌درمانی از قبیل تنگی نفس و خستگی پس از اتمام درمان می‌گردد [۱۰۱، ۱۰۲]. بررسی سیستماتیک مربوط به ۴۸۲۶ بیمار در ۵۶ کارآزمایی تصادفی که



شامل گروه‌های ورزشی و کنترل بود نشان داد که مداخلات ورزشی باعث بهبود کیفیت زندگی، عملکرد جسمانی، عملکرد نقش، عملکرد اجتماعی و رفاه عاطفی می‌گردد. همچنین ورزش باعث کاهش بیشتر میزان افسردگی، خستگی و اختلالات خواب می‌گردد. محققین در بررسی اثرات ورزش در زیرگروه‌ها دریافتند که مداخلات ورزشی به‌طور قابل‌توجهی باعث کاهش اضطراب در بازماندگان سرطان پستان نسبت به افراد مبتلابه سایر سرطان‌ها شدند [۱۰۳]. مطالعات نشان داد که ورزش در مرحله ابتدایی بقاء پس از شیمی‌درمانی به بهبود عملکرد بافت بدن کمک کرده و باعث کاهش اثرات بیماری و درمان می‌گردد [۹۱]. پزشک لازم است که بیمار خود را در انتخاب نوع و میزان مطلوب ورزش راهنمایی کند تا بیمار بیشترین بهبودی را به دست آورد، زیرا تمام ورزش‌ها در مرحله اولیه-بقاء پس از شیمی‌درمانی و زیرگروه‌های آن به یک اندازه مفید واقع نمی‌شوند [۱۰۴]. علاوه بر این، بیماران در مرحله اولیه-بقاء پس از درمان ممکن است نیازهای خاصی برای بهبودی مربوط به جراحی، پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی داشته باشند که با مداخله فعالیت بدنی حاصل می‌گردد یا اینکه نیاز به یک برنامه توان‌بخشی خاص داشته باشند. دستورالعمل‌های فعلی توصیه می‌کنند که این افراد در هفته حدود ۱۵۰ دقیقه ورزش هوازی متوسط و دو جلسه ورزش مقاومتی را انجام دهند [۸۸]. حجم کم فعالیت ورزشی با شدت بالا همراه با یک ساعت و یا کمتر از یک ساعت ورزش در هفته باعث کاهش چربی بدن شده و میزان حساسیت به انسولین و التهاب را کاهش داده و بنابراین باعث تسهیل درک این امر می‌شود که فعالیت بدنی می‌تواند لذت‌بخش باشد [۱۰۵].



شکل ۸،۱ اثرات مثبت ورزش در عمل سرطان در سطوح مختلف در تمام فازهای بیماری با اهداف و پروتکل‌های ورزشی مختلف برای هر زیرگروه

در بیماران مبتلابه سرطان در مراحل پیشرفته، عملکرد جسمانی فرد به علت درمان سرطان بسیار کاهش یافته که این نیز باعث پیشرفت بیماری آن‌ها می‌گردد. برای این بیماران، شایع‌ترین علائم خستگی هست که با کاهش دادن فعالیت‌های روزانه فرد بر کیفیت زندگی بیمار تأثیر بسیار زیادی می‌گذارد. بیمارانی که خسته می‌شوند، اغلب کاهش حافظه، ضعف عمومی، کاهش مشارکت اجتماعی، ضعف عاطفی و وضعیت عملکردی پایین‌تری را نیز تجربه می‌کنند [۱۰۶]. تمرینات جسمانی برای این افراد حتی در گروه‌هایی که درمان خود را به اتمام رسانده‌اند بی‌خطر و قابل انجام هست. علاوه بر این، فعالیت جسمانی ممکن است کاهش عملکرد در این افراد را مهار کرده، مدیریت علائم را بهبود داده، باعث تشویق بیمار به زندگی شده و عوارض جانبی معمول در بیمار را کاهش دهد. با این حال، در این بیماران پیوستن به روال عادی زندگی همچنان یک چالش هست [۱۰۷]. تاکنون هیچ رویکرد استاندارد پروتکل ورزشی برای مراقبت افراد بقاء یافته از سرطان وجود نداشته، اما شواهد روزافزونی

وجود دارد که نشان می‌دهد که ورزش تأثیر مثبتی بر امید به زندگی در این افراد می‌گذارد. بیش از ۳۰ درصد از کل مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان با فقدان ورزش و سوءتغذیه مرتبط می‌باشند. در ایالات متحده سالانه حدود ۲۵۰,۰۰۰ مرگ‌ومیر به علت عدم داشتن فعالیت جسمانی رخ می‌دهد که انتظار می‌رود که با مداخلات خاص ورزشی این میزان کاهش یابد [۱۰۸]. به‌طور کلی، تمرینات دوره‌ای با شدت بالا می‌توانند پیوستگی به یک ورزش معمولی را در مقایسه با ورزش با شدت متوسط بهبود دهند زیرا در تمرینات ورزشی با شدت متوسط برای دستیابی به همان مزایای سلامتی نیاز به ورزش کردن بیشتری هست [۱۰۵].

۶ اساس مولکولی مزیت ورزش در کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی برای درک کامل اینکه چگونه ورزش می‌تواند باعث محافظت قلب در برابر CIC گردد، بایستی بر سه مکانیسم مولکولی مهم در سمیت قلبی ناشی از آنتراسیکلین متمرکز شد:

۱- آنتراسیکلین باعث تولید ROS [۱۰۹-۱۱۱] شده که این نیز باعث افزایش میزان استرس اکسیداتیو در کاردیومیوسیت‌ها و فعال‌سازی پروتئین کیناز (MAPK) فعال شده با میتوزن P38، P38 و کیناز N- ترمینال c-Jun شده که این نیز به‌نوبه خود باعث آپوپتوز کاردیومیوسیت می‌گردد [۱۱۲-۱۱۵].

۲- تغییر مورفولوژی کاردیومیوسیت توسط تغییرات فوق ساختاری و مهار سنتز پروتئین میوفیلامنت صورت می‌گیرد. افزایش آزاد شدن کلسیم و مهار جذب مجدد آن توسط شبکه سارکوپلاسمی باعث ایجاد این تغییرات فوق ساختاری می‌گردد. این حوادث منجر به اضافه بار کلسیم در داخل سیتوپلاسم و سپس اختلال عملکرد سیستولیک / دیاستولیک می‌شود. تحریک آزاد شدن فاکتور پروآپوپتوتیک سیتوکروم C و فعال شدن کالپاین سیستئین پروتئاز که پروتئین‌های ساختاری میوفیبریلی را می‌شکنند باعث القاء اختلال عملکردی می‌گردد [۸، ۱۱۶،

۱۱۷]. تخلیه سلول‌های پیش رو قلب (CPC) و کاهش بیان GATA-4 که یک فاکتور رونویسی CPC ضروری برای بقاء کاردیومیوسیت‌ها پس از تولد هست باعث مهار سنتز پروتئین میوفیلامنت می‌گردد. این نیز به‌نوبه خود منجر به مهار سنتز پروتئین سارکومر، افزایش سلول‌های پیر قلب و اختلال عملکرد بطنی می‌گردد [۹، ۱۱۸، ۱۱۹].

۳- کاهش سطح ATP و فسفوکراتین و فعالیت پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP (AMPK) باعث تغییر متابولیسم انرژی قلب می‌گردد. این حوادث منجر به کمبود کربوکسیلاز استیل کوآنزیم A شده که این نیز باعث اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌گردد [۷، ۱۲۰].

کومبز و همکاران در سال ۱۹۷۹، اولین مطالعه‌ای را منتشر کردند که طی آن نقش ورزش در CIC [۱۲۱] را در مدل موش مورد ارزیابی قراردادند. آن‌ها اثر تجویز ۱۸ یا ۲۳ میلی‌گرم / کیلوگرم آدریامایسین را در موش همراه با ۳۰ دقیقه شنا پس از مصرف این دارو مورد بررسی قراردادند. سی روز بعد، مشاهده کردند که میزان بقاء در گروه ورزشی هیچ تفاوتی با گروه کنترل (حیوانات بی‌تحرك) ندارد؛ بنابراین، این محققین نشان دادند که استرس ورزشی باعث افزایش سمیت آدریامایسین نمی‌شود. مطالعات اخیر توسط کانتر و همکاران [۱۲۲] و جی و میشل [۱۲۳] نقش ورزش را در جلوگیری از تشکیل ROS و کاهش استرس اکسیداتیو قلبی ناشی از آنتراسیکلین مورد بررسی قراردادند. در مطالعه کانتر و همکاران [۱۲۲]، موش‌هایی که دوکسوروبیسین دریافت کرده بودند (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ ۲ روز در هفته به مدت ۷ هفته) به دو گروه تقسیم شدند: موش‌های تحت ورزش (۶۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته برای ۲۱ هفته) و موش‌های بی‌تحرك. بعد از ۲۱ هفته، بررسی‌ها نشان داد که موش‌هایی که تحت تمرینات ورزشی قرار گرفته بودند بدون در نظر گرفتن وضعیت دارو، دارای میزان بالایی از کاتالاز خون (CAT)، CAT کبد، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلووتاتیون پراکسیداز (GP) بودند. علاوه بر این، میزان سمیت قلبی در حیوانات بی‌تحرك درمان شده با دارو

به‌طور قابل توجهی بیشتر از حیوانات تحت درمان با دارو همراه با ورزش شنا بود [۱۲۲]. در سال ۱۹۹۴، جی و میشل [۱۲۳] اثر تجویز آدریامایسین (۴ میلی‌گرم / کیلوگرم و دو بار) بر میتوکندری کاردیومیوسیت را در موش‌های صحرایی در زمان استراحت و بعد از ورزش حاد (۶۰ دقیقه) مورد بررسی قرار دادند. نتایج این آزمایش نشان داد که آدریامایسین می‌تواند در عملکرد طبیعی میتوکندری قلب، در حالت استراحت و در طول ورزش شدید، مداخله نماید. در این بررسی‌ها شاخص کنترل تنفس میتوکندریایی با استفاده از آدریامایسین کاهش یافت، اما این کاهش به دلیل افزایش حالت ۴ تنفس به‌جای کاهش حالت ۳ (تحریک‌شده با ADP) بود. این دو مطالعه باعث گشودن مسیر و تلاش بیشتر برای درک نقش ورزش در جلوگیری از تشکیل ROS در CIC گردید. آسینسائو و همکاران [۱۲۴، ۱۲۵] اثر دوکسوروبیسین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در موش‌های تحت تمرینات ورزشی (۶۰ تا ۹۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته، ۱۴ هفته قبل از دوکسوروبیسین) را بررسی کرده و آن را با موش‌های بی‌تحرك به‌عنوان گروه شاهد مورد مقایسه قرار دادند. دوکسوروبیسین باعث افزایش میزان تروپونین I قلب (cTnI) در پلاسمای خون، گلوتاتیون اکسیدشده، مواد واکنش‌پذیر اسید تیوباربیتوریک، گروه‌های کربونیل و پروتئین شوک حرارتی (HSP) به‌اندازه ۶۰ درصد گردید. ورزش استقامتی به‌طور قابل توجهی میزان گلوتاتیون کاهش‌یافته و کل را افزایش داده و باعث افزایش بیان HSP60 شده و میزان افزایش cTnI پلاسما را کاهش می‌دهد. این تغییرات منجر به بهبود سیستم‌های دفاع میتوکندریایی و سلولی و کاهش استرس اکسیداتیو سلولی می‌گردد. افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان سیتوزولی و میتوکندریایی از قبیل گلوتاتیون ۱، CAT و SOD و افزایش سطح HSP 60 و HSP 70 باعث کاهش میزان cTnI می‌گردد. HSP 60 و HSP 70 باعث کاهش پراکسیداسیون لیپید و حفظ عملکرد قلبی می‌گردند که این کار را با کنترل بسته‌بندی پروتئین، جلوگیری از تخریب پروتئین و تجمع و تسریع تجزیه پروتئین‌های آسیب‌دیده انجام می‌دهند. علاوه بر

این، ویرنر و همکاران [۱۲۶] نشان دادند که AET از طریق کاهش بیان p53 ناشی از دوکسوروبیسین مانع از آپوپتوز کاردیومیوسیت ها می گردد. ورزش استقامتی باعث محدود شدن آپوپتوز القاء شده توسط دوکسوروبیسین می گردد که این کار را از طریق کاهش سطح میتوکندریایی گروه‌های پروتئین کربونیل، مالون دی آلدئید، Bax، نسبت Bax به Bcl-2 و فعالیت کاسپاز-۳ انجام می دهد. یک مطالعه دیگر توسط چیکو و همکاران [۱۲۷] نشان داد که تمرینات ورزشی با شدت کم، باعث کاهش فعال شدن مسیرهای آپوپتوزی و اختلال عملکرد قلبی ناشی از دوکسوروبیسین شده درحالی که بیان GP را افزایش می دهد. در این مطالعه هیچ اثر مثبت قابل توجهی بر پراکسیداسیون لیپید یا ایزو فرم‌های SOD یافت نشد. چیکو و همکاران در دیگر مطالعاتشان [۱۲۸، ۱۲۹] موش‌هایی که به مدت ۸ هفته تحت تمرینات ورزشی و دویدن داوطلبانه روی چرخ قرار گرفته بودند را با موش‌های بی‌تحرك به‌عنوان گروه کنترل مورد مقایسه قرار دادند. این مطالعات نشان داد که فعالیت بدنی مزمن با افزایش سطح HSP72 به میزان ۷۸ درصد در بافت قلبی موش‌های صحرایی باعث مقاومت فرد در برابر سمیت قلبی دوکسوروبیسین می گردد. علاوه بر این مطالعات نشان داد که میزان انقباض سیستولیک LV و میزان شل شدن LV در حیوانات تحت تمرینات ورزش استقامتی به ترتیب بالاتر و سریع‌تر بود. مطالعات اخیر زیادی این یافته‌ها را تأیید کرده‌اند [۱۳۰، ۱۳۱]. به‌ویژه، شیرینیان و همکاران طی مطالعه‌ای نشان دادند که انجام ورزش قبل از قرار گرفتن در معرض دوکسوروبیسین باعث افزایش نشانگرهای محافظتی قلبی (SOD و HSP70) و کاهش موارد سمی قلب از قبیل مالون دی آلدئید، کراتین کیناز و کراتین فسفوکیناز می گردد [۱۳۲]. یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی AIC، کاهش تمایز و تکثیر CPC هست. یک مطالعه انجام‌شده توسط کولویز و همکاران [۱۳۳] نشان داد که ورزش به‌طور قابل توجهی باعث افزایش تعداد CPC در قلب می گردد درحالی که یک مطالعه متفاوتی توسط بوستروم و همکاران [۱۳۴] نشان داد که ورزش باعث افزایش میزان mRNA ی GATA-4 می گردد که یک

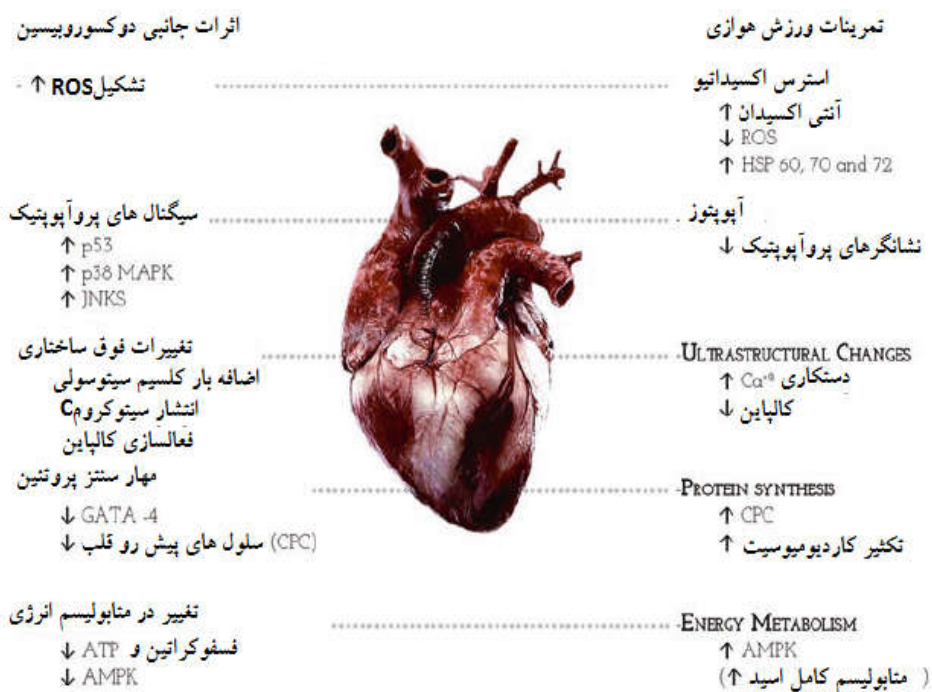
فاکتور مهم رونویسی برای بقاء کاردیومیوسیت هست. بر اساس این دو مطالعه مشخص شد که ورزش هوازی از ایجاد ROS جلوگیری کرده، استرس اکسیداتیو را محدود و باعث کاهش مهار سنتز پروتئین میوفیلامنت می‌گردد. علاوه بر این، آزمایش‌های متعدد توسط هیدوک و همکاران [۱۳۵-۱۳۸] نشان داد که تمرینات ورزشی در موش‌های صحرایی در زمان قبل از تجویز و در طی تجویز دوکسوروبیسین باعث حفظ سطوح بالای ایزوفرم زنجیر سنگین  $\alpha$ -میوزین (MHC) در سلول‌های قلب نسبت به موش‌های صحرایی گروه کنترل بی‌تحرك گردید. از آنجایی که افزایش ایزوفرم  $\beta$ -MHC با HF مرتبط هست لذا این یکی از مکانیسم‌های مختلف محافظت از قلب توسط ورزش محسوب می‌شود. در یک مطالعه‌ای که موش‌های تحت تمرینات ورزشی روی تردمیل و چرخ را با موش‌های بی‌تحرك مقایسه کرد نشان داد که ورزش باعث جلوگیری از اختلال عملکرد LV و کاهش سرعت جریان خون دریچه میترال و آئورت ناشی از دوکسوروبیسین می‌گردد [۱۳۶]. از دیگر تأثیرات مثبت ورزش بر عضله قلب، می‌توان به فعال شدن آنزیم پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP (AMPK) اشاره نمود. یکی از مهم‌ترین مولکول‌هایی که آنزیم AMPK در مسیر پایین دست خود مورد هدف قرار می‌دهد، استیل کوآنزیم A هست. فسفریلاسیون آن مانع سنتز مالونیل کوآنزیم A شده و فعالیت آنزیم کراتین پالمیتول-ترانسفراز I و اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد را افزایش می‌دهد [۱۳۹]. با این وجود، این اثر مفید ورزش پس از تجویز دوکسوروبیسین در حیوانات مورد بررسی قرار نگرفته است. مطالعات پیش بالینی نشان می‌دهد که ورزش هوازی با مقابله مسیره‌های مختلف AIC نقش مهمی در محافظت سیستم قلبی عروقی دارد (شکل ۸،۲):

۱. ورزش از طریق افزایش تولید SOD، HSP 60، ۷۰ و ۷۲ و با کاهش سیگنال دهی پروآپوپتوتیک از بیان Bax، کاسپاز-۳ و p53، بافت را در مقابل تولید ROS محافظت می‌نماید.

۲. ورزش به تحریک تکثیر و تحرک CPC (+ cKit) و افزایش میزان mRNA ی GATA-4 کمک می‌کند که برای بازسازی فوق ساختار میکروفیلامنت قلب ضروری هست. این در نهایت مانع از اضافه بار کلسیم می‌گردد.

۳. ورزش باعث افزایش سطح AMPK شده و در نتیجه باعث بهبود متابولیسم قلب شده به طوری که سطح ATP و کراتین فسفوکیناز افزایش می‌یابد.

۴. ورزش از طریق جلوگیری از سطوح بالای سیگنال دهی اتوفاژی/ لیزوزومی که معمولاً توسط



دوکسوروبیسین القاء می‌شود باعث بقاء سلول می‌گردد [۱۴۰].



شکل ۸،۲ اثرات جانبی دوکسوروبیسین و اثرات بالقوه تمرینات ورزش هوازی در پیشگیری از کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی (AMPK: پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP، ATP: آدنوزین تری فسفات،  $Ca^{32+}$  کلسیم، CPC: سلول‌های پیش رو قلب، HSP: پروتئین شوک حرارتی، JNKs: کیناز N-ترمینال c-Jun، ROS: انواع اکسیژن فعال)

به‌عنوان نتیجه نهایی می‌توان گفت که مکانیسم‌های اصلی استفاده‌شده برای محافظت بدن در مقابل CIC، تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و مهار آپوپتوز هست. ورزش از اختلال عملکرد سیستمولیک و دیاستولیک ناشی از دوکسوروبیسین ممانعت کرده، آسیب قلبی عروقی را کاهش، میزان بقاء سلول را افزایش و نشانگرهای پروآپوپتیک را کاهش می‌دهد [۱۴۱]. مطالعات پیشین نشان داده است که ورزش یک روش درمان مؤثر و تأیید شده برای مهار CIC هست. برای بررسی اینکه آیا این اثرات محافظتی قلب در انسان تجدید پذیر هست یا خیر نیاز به مطالعات بیشتری هست.

#### ۷ مطالعات بالینی

در رابطه با نقش تمرینات ورزش هوازی در بیماران تحت شیمی‌درمانی و استفاده از داروهای سمیت قلبی مطالعات اندکی صورت گرفته است. اکثر این مطالعات کارآزمایی‌های بالینی تصادفی بوده که نقش ورزش در زنان تحت درمان با آنتراسیکلین‌ها برای سرطان پستان را مورد بررسی قرار داده‌اند. در رابطه با این موضوع یک سری مطالعات توسط کورنیا و همکاران صورت گرفته است [۱۴۲-۱۴۴]. در یک مطالعه چندمرحله‌ای تصادفی، ۲۴۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان از ابتدای شیمی‌درمانی مورد مطالعه قرار گرفتند که به‌طور تصادفی تحت مراقبت معمول، تمرینات مقاومتی نظارت یافته یا تمرینات هوازی نظارت یافته در طول مدت شیمی‌درمانی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو ورزش هوازی و مقاومتی باعث بهبود قابل‌توجهی در کیفیت زندگی مرتبط با سلامت

(HRQoL)<sup>۱</sup> نشدند اما باعث بهبود چندین جنبه در جمعیت، از جمله: اعتماد به نفس، آمادگی جسمانی، ترکیب بدن و میزان تکمیل مرحله شیمی‌درمانی گردید. علاوه بر این، این ورزش‌ها باعث لنف ادمی نشده و یا هیچ عوارض جانبی شدیدی را بر جای نگذاشتند [۱۴۲].

کورنیا و همکاران [۱۴۳، ۱۴۴] در مقایسه با یافته‌های قلبی نشان دادند که ورزش هوازی در واقع می‌تواند کیفیت زندگی زنان مبتلا به سرطان پستان را بهبود بخشد. این محققین اثرات پروتکل‌های مختلف ورزشی را در ۳۰۱ زن تحت شیمی‌درمانی با هرسپتین یا تاکسان مورد بررسی قرار دادند. بیماران ۳ روز در هفته به مدت ۲۵ تا ۳۰ دقیقه تحت ورزش هوازی، ۵۰ تا ۶۰ دقیقه ورزش هوازی با شدت بالاتر یا ۵۰ تا ۶۰ دقیقه ورزش هوازی و مقاومتی قرار گرفتند. داده‌ها نشان دادند که حجم‌های بالاتر ورزش (هوازی یا مقاومت) موجب بهبود کیفیت خواب در طول شیمی‌درمانی سرطان پستان، کاهش عملکرد جسمانی و کاهش هرگونه علائم شدید می‌گردد.

هورنسی و همکاران [۱۴۵] نیز طی یک مطالعه‌ای این فرضیه را تأیید کردند. این محققین به‌طور تصادفی ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان تحت عمل جراحی مرحله IIB-IIIC را که با استفاده از دوکسوروبیسیین همراه با سیکلوفسفامید تحت شیمی‌درمانی یا سیکلوفسفامید در ترکیب با یک دوره ورزش هوازی ۱۲ هفته‌ای قرار گرفته بودند را مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش هوازی با شدت متوسط تا شدید، زمانی که با نظارت یک‌به‌یک انجام می‌شود، یک روش درمانی کمکی بوده که باعث پیشرفت عملکرد قلبی ریوی نیز می‌گردد [۱۴۵].

وینسنت و همکاران [۱۴۶] نیز نقش یک برنامه ورزش پیاده‌روی ۱۲ هفته‌ای مبتنی بر خانه را در ۳۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان (عمدتاً سرطان مرحله II) همراه با شیمی‌درمانی مورد بررسی قرار دادند.

---

1- health related quality of life

برنامه پیاده‌روی مبتنی بر خانه در این بیماران امکان‌پذیر بود و باعث بهبود قابل‌ملاحظه‌ای در درصد حداکثر جذب اکسیژن ( $VO_{2max}$ ) شده و تأثیر معنی‌داری بر نمره خستگی نداشت. درنهایت اینکه، هایکوسکی و همکاران [۱۴۷] تأثیر ورزش هوازی بر تغییرات مرتبط با تراستوزوماب در زنان مبتلابه سرطان پستان مثبت - HER2 را موردبررسی قرار دادند. در این مطالعه، اوج ضربان قلب ورزشی، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، قدرت خروجی و مصرف اکسیژن موردبررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش هوازی باعث بهبود کسر خروجی یا اتساع LV نگردید. با خلاصه کردن این یافته‌ها، مشخص می‌شود که ورزش هوازی به‌طورکلی باعث بهبود HRQoL و فعالیت بدنی در بیماران مبتلابه CIC شده و ممکن است یک روش درمانی معتبری برای درمان یا برای پیشگیری از CIC محسوب گردد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که مؤثرترین نوع ورزش یک ورزش نظارت‌شده توسط یک مربی هست.

یک یافته مهم از این مطالعات این بود که حتی اگر تمرینات ورزشی شدید باشد اثرات مفیدتری را نسبت به تمرینات استاندارد و آهسته که در خانه و فقط ۲۰ دقیقه در روز، به مدت ۳ روز در هفته انجام می‌شوند بر جای می‌گذارد [۱۳۷]. با این حال، هنوز هیچ پروتکل رسمی در رابطه با ورزش برای بیماران سرطانی وجود نداشته و برای تشخیص مناسب‌ترین فرم‌های ورزشی، مطالعات بیشتری موردنیاز هست.

#### ۸ تجویز ورزش

توصیه می‌شود که افراد بزرگسال سالم ورزش با شدت متوسط به مدت ۱۵۰ دقیقه در هفته و یا ورزش با شدت بالا به مدت ۷۵ دقیقه در هفته انجام دهند [۱۴۸] و دستورالعمل‌های ورزشی کالج پزشکی ورزشی آمریکا برای افراد نجات‌یافته از سرطان توصیه می‌کنند که این افراد از پروتکل‌های ورزشی سازگار با توانایی‌های فردی خود استفاده نمایند [۸۸]. متأسفانه، اطلاعات کمی که به‌طور

اختصاصی مربوط به سرطان باشند در دست هست. ورزش با شدت متوسط به‌عنوان یک فردی طبقه‌بندی می‌شود که طی آن به ۶۴ تا ۷۶ درصد حداکثر ضربان قلب ( $HR_{max}$ ) دست یابد و اگر هیچ مقیاسی از  $HR_{max}$  در دسترس نباشد، می‌توان از حداکثر ضربان قلب پیش‌بینی شده منهای سن (سن-۲۲۰) استفاده نمود [۱۴۸، ۱۴۹]. از دیگر پارامترها می‌توان به  $VO_{2max}$  و ضربان قلب ذخیره ( $HRR$ ) که تفاوت بین ضربان قلب استراحت و  $HR_{max}$  است) اشاره نمود. با این حال، یک مطالعه نشان داد که ۵۰ درصد افراد نجات‌یافته از سرطان پستان تا ۲۰ ماه پس از شیمی‌درمانی با آنتراسیکلین و / یا تراستوزوماب تاکی کاردی سینوس استراحت را تجربه کرده و ۴۶ درصد بیماران نیز دارای سیستم تنفسی قلبی با آمادگی جسمانی پایین خواهند بود [۱۵۰]؛ بنابراین، تجویز ورزش برای این بیماران با استفاده از شاخص‌های  $HRR$  یا  $VO_{2max}$  ممکن است نادرست باشد. به‌ویژه تجویز ورزش با استفاده از  $HRR$  ممکن است منجر به انتخاب ورزشی گردد که برای بیماران بیش‌از حد شدید بوده، درحالی‌که با استفاده از  $VO_{2max}$  ممکن است ورزشی توصیه شود که از لحاظ شدت پایین‌تر از نیازهای بیمار باشد. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد که  $HR_{max}$  یک پارامتر مناسبی باشد [۱۵۱]. علاوه بر این، بایستی عملکرد  $LV$  با استفاده از ارزیابی کمی  $LV$  EF، تصویربرداری دوپلر بافت و داده‌های فشار طولی جهانی با دقت موردبررسی قرار گیرد. همچنین بایستی آسیب‌های زیر بالینی را در نظر گرفت، زیرا ۱۰ درصد از بیماران ممکن است  $LV$  EF کمتر از ۵۰ درصد و میزان تحمل ورزشی کمی را نشان دهند. توصیه می‌شود که برای ارزیابی وضعیت بالینی قلب و بهبود پروتکل ورزشی، پس از هر دوره شیمی‌درمانی آزمایش‌های اکوکاردیوگرافی و استرس قلبی ریوی صورت بگیرد تا نسخه ورزشی برای بیمار تجویز گردد تا بتواند آن را تحمل نماید [۱۴۱].

## ۹ نتیجه‌گیری

فعالیت جسمانی یک روش درمانی قوی و حمایتی برای جلوگیری از کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی هست. مطالعات انجام‌شده عمدتاً بر سمیت قلبی دوکسوروبیسین متمرکز شده‌اند. لذا لازم است که در تحقیقات آینده سمیت سایر داروهای شیمی‌درمانی، مخصوصاً در زمانی که به صورت توأم تجویز می‌شوند مورد بررسی قرار گیرند. علاوه بر این، برای تعریف یک نسخه ورزشی مناسب و با فراوانی، شدت و زمان مناسب برای جلوگیری از کاردیومیوپاتی ناشی از شیمی‌درمانی نیاز به انجام کارآزمایی‌های بزرگ‌تری هست. با این حال، مطالعات تکمیل‌شده تاکنون پایه‌های محکمی را فراهم نموده تا تحقیقات آینده بتوانند چشم‌انداز بسیار امیدوارکننده‌ای داشته باشند.

## References

1. Mathers CD, Loncar D (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3(11):e442
2. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y et al (2011) Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst* 103(2):117-128
3. Oliveira GH, Hardaway BW, Kucheryavaya AY et al (2012) Characteristics and survival of patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 31(8):805-810
4. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A et al (2013) Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Rev Port Cardiol* 32(5):395-409
5. Saidi A, Alharethi R (2011) Management of chemotherapy induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev* 7(4):245-249
6. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL et al (2012) Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol* 52(6):1213-1225
7. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, da Silva R et al (2005) Acute toxicity of doxorubicin on isolated perfused heart: response of kinases regulating energy supply. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289(1):H37-H47
8. Lim CC, Zuppinger C, Guo X et al (2004) Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 279(9):8290-8299
9. De Angelis A, Piegari E, Cappetta D et al (2010) Anthracycline cardiomyopathy is mediated by depletion of the cardiac stem cell pool and is rescued by restoration of progenitor cell function. *Circulation* 121(2):276-292
10. Kouzi SA, Uddin MN (2016) Aerobic exercise training as a potential cardioprotective strategy to attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Pharm Pharm Sci* 19(3):399-410

11. Curigliano G, Cardinale D, Dent S et al (2016) Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin* 66(4):309–325
12. Ewer MS, Ewer SM (2015) Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 12(9):547–558
13. Gewirtz DA (1999) A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* 57(7):727–741
14. Damiani RM, Moura DJ, Viau CM et al (2016) Pathways of cardiac toxicity: comparison between chemotherapeutic drugs doxorubicin and mitoxantrone. *Arch Toxicol* 90(9):2063–2076
15. Jawa Z, Perez RM, Garlie L et al (2016) Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95(44):e5195
16. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E et al (2002) Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer* 86(11):1697–1700
17. Lancellotti P, Anker SD, Donal E et al (2015) EACVI/HFA cardiac oncology toxicity registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry) – EURObservational research program of the European society of cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16(5):466–470
18. Li DL, Hill JA (2014) Cardiomyocyte autophagy and cancer chemotherapy. *J Mol Cell Cardiol* 71(6):54–61
19. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS (2003) Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97(11):2869–2879
20. Sawyer DB, Peng X, Chen B et al (2010) Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis* 53(2):105–113

21. Zhao Y, McLaughlin D, Robinson E et al (2010) Nox2 NADPH oxidase promotes pathologic cardiac remodeling associated with Doxorubicin chemotherapy. *Cancer Res* 70(22):9287–9297
22. De Falco E, Carnevale R, Pagano F et al (2016) Role of NOX2 in mediating doxorubicin-induced senescence in human endothelial progenitor cells. *Mech Ageing Dev* 159:37–43
23. Carnevale R, Biondi-Zoccai G, Peruzzi M et al (2014) New insights into the steen solution properties: breakthrough in antioxidant effects via NOX2 downregulation. *Oxidative Med Cell Longev* 2014(7):242180
24. Dresdale AR, Barr LH, Bonow RO et al (1982) Prospective randomized study of the role of N-acetyl cysteine in reversing doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Am J Clin Oncol* 5(6):657–663
25. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T et al (2012) Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 18(11):1639–1642
26. Vejpongsa P, Yeh ET (2014) Topoisomerase 2 $\beta$ : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 95(1):45–52
27. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP et al (2007) Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 67(18):8839–8846
28. Vejpongsa P, Yeh ET (2014) Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 64(9):938–945
29. Ikeda Y, Sciarretta S, Nagarajan N et al (2014) New insights into the role of mitochondrial dynamics and autophagy during oxidative stress and aging in the heart. *Oxidative Med Cell Longev* 2014:210934
30. Bartlett JJ, Trivedi PC, Pulinilkunnil T (2017) Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 104:1–8
31. Sciarretta S, Zhai P, Maejima Y et al (2015) mTORC2 regulates cardiac response to stress by inhibiting MST1. *Cell Rep* 11(1):125–136



32. Li DL, Wang ZV, Ding G et al (2016) Doxorubicin Blocks Cardiomyocyte Autophagic Flux by Inhibiting Lysosome Acidification. *Circulation* 133(17):1668–1687
33. Bartlett JJ, Trivedi PC, Yeung P et al (2016) Doxorubicin impairs cardiomyocyte viability by suppressing transcription factor EB expression and disrupting autophagy. *Biochem J* 473(21):3769–3789
34. Condorelli G, Latronico MV, Cavarretta E (2014) microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. *J Am Coll Cardiol* 63(21):2177–2187
35. Cavarretta E, Frati G (2016) MicroRNAs in coronary heart disease: ready to enter the clinical arena? *Biomed Res Int* 2016:2150763
36. Cavarretta E, Chiariello GA, Condorelli G (2013) Platelets, endothelium, and circulating microRNA-126 as a prognostic biomarker in cardiovascular diseases: per aspirin ad astra. *Eur Heart J* 34(44):3400–3402
37. Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi MA et al (2014) Circulating miR-29a, among other up-regulated microRNAs, is the only biomarker for both hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 63(9):920–927
38. Cavarretta E, Condorelli G (2015) miR-21 and cardiac fibrosis: another brick in the wall? *Eur Heart J* 36(32):2139–2141
39. Cavarretta E, Latronico MV, Condorelli G (2012) Endothelial-to-mesenchymal transition and microRNA-21: the game is on again. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(2):165–166
40. Horie T, Ono K, Nishi H et al (2010) Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with miR-146a- induced inhibition of the neuregulin-ErbB pathway. *Cardiovasc Res* 87(4):656–664
41. Vacchi-Suzzi C, Bauer Y, Berridge BR et al (2012) Perturbation of microRNAs in rat heart during chronic doxorubicin treatment. *PLoS One* 7(7):e40395

42. Roca-Alonso L, Castellano L, Mills A et al (2015) Myocardial MiR-30 downregulation triggered by doxorubicin drives alterations in  $\beta$ -adrenergic signaling and enhances apoptosis. *Cell Death Dis* 6:e1754
43. Communal C, Singh K, Pimentel DR et al (1998) Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation* 98(13):1329–1334
44. Chimenti I, Pagano F, Cavarretta E et al (2016) B-blockers treatment of cardiac surgery patients enhances isolation and improves phenotype of cardiosphere-derived cells. *Sci Rep* 6:36774
45. Zhang J, Cui X, Yan Y et al (2016) Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Transl Res* 8(7):2862–2875
46. Lotrionte M, Palazzoni G, Abbate A et al (2013) Cardiotoxicity of a non-pegylated liposomal doxorubicin-based regimen versus an epirubicin-based regimen for breast cancer: the LITE (Liposomal doxorubicin-Investigational chemotherapy-Tissue Doppler imaging Evaluation) randomized pilot study. *Int J Cardiol* 167(3):1055–1057
47. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN et al (2010) Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD005006
48. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC et al (1997) Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 15(4):1333–1340
49. Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR et al (1998) Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes. Persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem* 273(17):10261–10269
50. Fuchs IB, Landt S, Bueller H et al (2003) Analysis of HER2 and HER4 in human myocardium to clarify the cardiotoxicity of trastuzumab (Herceptin). *Breast Cancer Res Treat* 82(1):23–28

51. Bersell K, Arab S, Haring B et al (2009) Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury. *Cell* 138(2):257–270
52. Fedele C, Riccio G, Malara AE et al (2012) Mechanisms of cardiotoxicity associated with ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 134(2):595–602
53. Sparano JA (2001) Cardiac toxicity of trastuzumab (herceptin): implications for the design of adjuvant trials. *Semin Oncol* 28(1 Suppl 3):20–27
54. Higgins AY, O'Halloran TD, Chang JD (2015) Chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 20(6):721–730
55. Long HD, Lin YE, Zhang JJ et al (2016) Risk of congestive heart failure in early breast cancer patients undergoing adjuvant treatment with trastuzumab: a meta-analysis. *Oncologist* 21(5):547–554
56. de Korte MA, de Vries EG, Lub-de Hooge MN et al (2007) 111 Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer* 43(14):2046–2051
57. Ewer MS, Ewer SM (2010) Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 7(10):564–575
58. Chen T, Xu T, Li Y et al (2011) Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 37(4):312–320
59. Madeddu C, Deidda M, Piras A, et al (2016) Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 17 Suppl 1 Special issue on Cardiotoxicity from Antiblastic Drugs and Cardioprotection:e12-e18
60. Albin A, Pennesi G, Donatelli F et al (2010) Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 102(1):14–25

61. Conklin DJ, Haberzettl P, Jagatheesan G et al (2015) Glutathione S-transferase P protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 285(2):136–148
62. Yeh ET, Bickford CL (2009) Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 53(24):2231–2247
63. Czaykowski PM, Moore MJ, Tannock IF (1998) High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol* 160(6 Pt 1):2021–2024
64. Nuver J, De Haas EC, Van Zweeden M et al (2010) Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro. *Oncol Rep* 23(1):247–253
65. Ai D, Banchs J, Owusu-Agyemang P et al (2014) Chemotherapy-induced cardiovascular toxicity: beyond anthracyclines. *Minerva Anesthesiol* 80(5):586–594
66. Ezaz G, Long JB, Gross CP et al (2014) Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 3(1):e000472
67. Domercant J, Polin N, Jahangir E (2016) Cardio-oncology: a focused review of anthracycline-, human epidermal growth factor receptor 2 inhibitor-, and radiation-induced cardiotoxicity and management. *Ochsner J* 16(3):250–256
68. Hong RA, Iimura T, Sumida KN et al (2010) Cardio-oncology/Onco-cardiology. *Clin Cardiol* 33(12):733–737
69. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC et al (2015) Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 33(5):394–402
70. Rahman A (2014) Prediction model for heart failure in childhood cancer survivors. *Lancet Oncol* 15(12):e537
71. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A et al (2013) Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol* 112(12):1980–1984

72. Kotwinski P, Smith G, Cooper J et al (2016) Body surface area and baseline blood pressure predict subclinical anthracycline cardiotoxicity in women treated for early breast cancer. *PLoS One* 11(12):e0165262
73. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B et al (1982) Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 96(2):133–139
74. Bosch X, Rovira M, Sitges M et al (2013) Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 61(23):2355–2362
75. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al (2016) 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 19(36):9
76. Cavarretta E, Casella G, Cali B et al (2013) Cardiac remodeling in obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. *World J Surg* 37(3):565–572
77. De Castro S, Salandin V, Cavarretta E et al (2006) Epicardial real-time three-dimensional echocardiography in cardiac surgery: a preliminary experience. *Ann Thorac Surg* 82(6):2254–2259
78. De Castro S, Pelliccia A, Caselli S et al (2006) Remodelling of the left ventricle in athlete's heart: a three dimensional echocardiographic and magnetic resonance imaging study. *Heart* 92(7):975–976
79. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al (2014) Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American society of echocardiography and the European

- association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15(10):1063–1093
80. De Castro S, Cavarretta E, Milan A et al (2008) Usefulness of tricuspid annular velocity in identifying global RV dysfunction in patients with primary pulmonary hypertension: a comparison with 3D echo-derived right ventricular ejection fraction. *Echocardiography* 25(3):289–293
81. Lotrionte M, Cavarretta E, Abbate A et al (2013) Temporal changes in standard and tissue Doppler imaging echocardiographic parameters after anthracycline chemotherapy in women with breast cancer. *Am J Cardiol* 112(7):1005–1012
82. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al (2012) Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 5(5):596–603
83. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD et al (2013) Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 6(6):1080–1091
84. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371(11):993–1004
85. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al (2009) Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 361(14):1329–1338
86. Oliveira GH, Dupont M, Naftel D et al (2014) Increased need for right ventricular support in patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing mechanical circulatory support: outcomes from the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 63(3):240–248
87. Appel JM, Sander K, Hansen PB et al (2012) Left ventricular assist device as bridge to recovery for anthracycline-induced terminal heart failure. *Congest Heart Fail* 18(5):291–294

88. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C et al (2010) American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 42(7):1409–1426
89. Courneya KS, Friedenreich CM (2007) Physical activity and cancer control. *Semin Oncol Nurs* 23(4):242–252
90. Sanchis-Gomar F, Garcia-Gimenez JL, Perez-Quilis C et al (2012) Physical exercise as an epigenetic modulator: eustress, the “positive stress” as an effector of gene expression. *J Strength Cond Res* 26(12):3469–3472
91. Lemanne D, Cassileth B, Gubili J (2013) The role of physical activity in cancer prevention, treatment, recovery, and survivorship. *Oncology* 27(6):580–585
92. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al (2016) 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37(29):2315–2381
93. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM (2011) Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 186:13–42
94. Behrens G, Leitzmann MF (2013) The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 108(4):798–811
95. Boyle T, Keegel T, Bull F et al (2012) Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 104(20):1548–1561
96. Simons CC, Hughes LA, van Engeland M et al (2013) Physical activity, occupational sitting time, and colorectal cancer risk in the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol* 177(6):514–530

97. Stamatakis E, Chau JY, Pedisic Z et al (2013) Are sitting occupations associated with increased all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality risk? A pooled analysis of seven British population cohorts. *PLoS One* 8(9):e73753
98. George ES, Rosenkranz RR, Kolt GS (2013) Chronic disease and sitting time in middle-aged Australian males: findings from the 45 and Up Study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 10:20
99. Angenete E, Angerås U, Börjesson M et al (2016) Physical activity before radical prostatectomy reduces sick leave after surgery – results from a prospective, non-randomized controlled clinical trial (LAPPRO). *BMC Urol* 16(1):50
100. Winningham ML, MacVicar MG, Bondoc M et al (1989) Effect of aerobic exercise on body weight and composition in patients with breast cancer on adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 16(5):683–689
101. Repka CP, Peterson BM, Brown JM et al (2014) Cancer type does not affect exercise-mediated improvements in cardiorespiratory function and fatigue. *Integr Cancer Ther* 13(6):473–481
102. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK et al (2007) Exercise training manages cardiopulmonary function and fatigue during and following cancer treatment in male cancer survivors. *Integr Cancer Ther* 6(3):235–241
103. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C et al (2012) Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD008465
104. Kampshoff CS, Chinapaw MJ, Brug J et al (2015) Randomized controlled trial of the effects of high intensity and low-to-moderate intensity exercise on physical fitness and fatigue in cancer survivors: results of the resistance and endurance exercise after chemotherapy (REACT) study. *BMC Med* 13:275
105. Bartlett JD, Close GL, MacLaren DP et al (2011) High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: implications for exercise adherence. *J Sports Sci* 29(6):547–553



106. Albrecht TA, Taylor AG (2012) Physical activity in patients with advanced-stage cancer: a systematic review of the literature. *Clin J Oncol Nurs* 16(3):293–300
107. Siemens W, Wehrle A, Gaertner J et al (2015) Implementing a home-based exercise program for patients with advanced, incurable diseases after discharge and their caregivers: lessons we have learned. *BMC Res Notes* 8(1):1–6
108. Eyigor S, Akdeniz S (2014) Is exercise ignored in palliative cancer patients? *World J Clin Oncol* 5(3):554–559
109. Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ (2000) Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Mol Genet Metab* 71(1–2):436–444
110. Simůnek T, Stérba M, Popelová O et al (2009) Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep* 61(1):154–171
111. Xu MF, Tang PL, Qian ZM et al (2001) Effects by doxorubicin on the myocardium are mediated by oxygen free radicals. *Life Sci* 68(8):889–901
112. Zhu W, Zou Y, Aikawa R et al (1999) MAPK superfamily plays an important role in daunomycin-induced apoptosis of cardiac myocytes. *Circulation* 100(20):2100–2107
113. Yamamoto Y, Hoshino Y, Ito T et al (2008) Atrogin-1 ubiquitin ligase is upregulated by doxorubicin via p38-MAP kinase in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 79(1):89–96
114. Shizukuda Y, Matoba S, Mian OY et al (2005) Targeted disruption of p53 attenuates doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice. *Mol Cell Biochem* 273(1–2):25–32
115. Kang YJ, Zhou ZX, Wang GW et al (2000) Suppression by metallothionein of doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through inhibition of p38 mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem* 275(18):13690–13698

116. Keung EC, Toll L, Ellis M et al (1991) L-type cardiac calcium channels in doxorubicin cardiomyopathy in rats morphological, biochemical, and functional correlations. *J Clin Invest* 87(6):2108–2113
117. Saeki K, Obi I, Ogiku N et al (2002) Doxorubicin directly binds to the cardiac-type ryanodine receptor. *Life Sci* 70(20):2377–2389
118. Lewinter MM, Vanburen P (2002) Myofilament remodeling during the progression of heart failure. *J Card Fail* 8(6 Suppl):S271–S275
119. Kim Y, Ma AG, Kitta K et al (2003) Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiac myocyte apoptosis. *Mol Pharmacol* 63(2):368–377
120. Seraydarian MW, Artaza L, Goodman MF (1977) Adriamycin: effect on mammalian cardiac cells in culture I. Cell population and energy metabolism. *J Mol Cell Cardiol* 9(5):375–382
121. Combs AB, Hudman SL, Bonner HW (1979) Effect of exercise stress upon the acute toxicity of adriamycin in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 23(2):395–398
122. Kanter MM, Hamlin RL, Unverferth DV et al (1985) Effect of exercise training on antioxidant enzymes and cardiotoxicity of doxorubicin. *J Appl Physiol* (1985) 59(4):1298–1303
123. Ji LL, Mitchell EW (1994) Effects of Adriamycin on heart mitochondrial function in rested and exercised rats. *Biochem Pharmacol* 47(5):877–885
124. Ascensão A, Magalhães J, Soares J et al (2005) Endurance training attenuates doxorubicin-induced cardiac oxidative damage in mice. *Int J Cardiol* 100(3):451–460
125. Ascensão A, Ferreira R, Magalhães J (2007) Exercise-induced cardioprotection – biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. *Int J Cardiol* 117(1):16–30

126. Werner C, Hanhoun M, Widmann T et al (2008) Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol* 52(6):470–482
127. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R (2005) Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289(2):R424–R431
128. Chicco AJ, Schneider CM, Hayward R (2006) Exercise training attenuates acute doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 47(2):182–189
129. Chicco AJ, Hydock DS, Schneider CM et al (2006) Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. *J Appl Physiol* (1985) 100(2):519–527
130. Parry TL, Hydock DS, Jensen BT et al (2014) Endurance exercise attenuates cardiotoxicity induced by androgen deprivation and doxorubicin. *Can J Physiol Pharmacol* 92(5):356–362
131. Ashraf J, Roshan VD (2012) Is short-term exercise a therapeutic tool for improvement of cardioprotection against DOX-induced cardiotoxicity? An experimental controlled protocol in rats. *Asian Pac J Cancer Prev* 13(8):4025–4030
132. Shirinbayan V, Roshan VD (2012) Pretreatment effect of running exercise on HSP70 and DOX-induced cardiotoxicity. *Asian Pac J Cancer Prev* 13(11):5849–5855
133. Kolwicz SC, MacDonnell SM, Kendrick ZV et al (2008) Voluntary wheel running and pacing-induced dysfunction in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 30(7):565–573
134. Boström P, Mann N, Wu J et al (2010) C/EBP $\beta$  controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell* 143(7):1072–1083

135. Hydock DS, Wonders KY, Schneider CM et al (2009) Voluntary wheel running in rats receiving doxorubicin: effects on running activity and cardiac myosin heavy chain. *Anticancer Res* 29(11):4401–4407
136. Hydock DS, Lien CY, Jensen BT et al (2011) Exercise preconditioning provides long-term protection against early chronic doxorubicin cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 10(1):47–57
137. Hydock DS, Lien CY, Schneider CM et al (2008) Exercise preconditioning protects against doxorubicin-induced cardiac dysfunction. *Med Sci Sports Exerc* 40(5):808–817
138. Hydock DS, Lien CY, Jensen BT et al (2012) Rehabilitative exercise in a rat model of doxorubicin cardiotoxicity. *Exp Biol Med (Maywood)* 237(12):1483–1492
139. Coven DL, Hu X, Cong L et al (2003) Physiological role of AMP-activated protein kinase in the heart: graded activation during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285(3):E629–E636
140. Smuder AJ, Kavazis AN, Min K et al (2013) Doxorubicin-induced markers of myocardial autophagic signaling in sedentary and exercise trained animals. *J Appl Physiol* (1985) 115(2):176–185
141. Nair N, Gongora E (2016) Heart failure in chemotherapy-related cardiomyopathy: can exercise make a difference? *BBA Clin* 6:69–75
142. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR et al (2007) Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 25(28):4396–4404
143. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR et al (2013) Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 105(23):1821–1832
144. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR et al (2014) Effects of exercise dose and type on sleep quality in breast cancer patients receiving chemotherapy: a multicenter randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 144(2):361–369

145. Hornsby WE, Douglas PS, West MJ et al (2014) Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta Oncol* 53(1):65–74
146. Vincent F, Labourey JL, Leobon S et al (2013) Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med* 49(3):319–329
147. Haykowsky MJ, Mackey JR, Thompson RB et al (2009) Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clin Cancer Res* 15(15):4963–4967
148. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR et al (2011) American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43(7):1334–1359
149. Musanti R (2012) A study of exercise modality and physical self-esteem in breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 44(2):352–361
150. Jones LW, Haykowsky M, Peddle CJ et al (2007) Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 16(5):1026–1031
151. Scharhag-Rosenberger F, Kuehl R, Klassen O et al (2015) Exercise training intensity prescription in breast cancer survivors: validity of current practice and specific recommendations. *J Cancer Surviv* 9(4):612–619.

## فصل ۹

شواهد بالینی مزیت‌های ورزش برای سکته

پیپی هان، ون ژانگ، لی کانگ، یکسوان ما، لیوان فو، لی جیا، هایروی یو، زیو چین، لین هو، لو وانگ، زینگ یو، ماساهیرو کوزوکی و کی گو

خلاصه

اگرچه سکته سومین و یکی از مهم‌ترین علل ناتوانی‌های فرد در سال‌های زندگی در کشورهای توسعه‌یافته هست، ولی یکی از پرهزینه‌ترین بیماری‌ها بوده که هزینه‌های درمانی بسیار بالایی را به همراه دارد. بخشی از هزینه‌های این بیماری به علت بروز مشکلات ثانویه در دوره پس از سکته هست که عبارت‌اند از: مسائل شناختی، حافظه، محدوده توجه، درد، از دست دادن حس، روان‌شناختی و مشکلات حرکتی و تعادل. تحقیقات نشان داده است که ورزش تأثیر جسمانی و روانی-اجتماعی بر بیماران پس از سکته می‌گذارد؛ بنابراین، این فصل یک مرور کلی در مورد نقش توان‌بخشی ورزش در بیماران پس از سکته را ارائه می‌دهد.

در این فصل برای استناد بیشتر مطالب، از مجموعه‌ای از نتایج مطالعات چاپ‌شده در مجلات، نتایج گزارش‌های بالینی و اپیدمیولوژی، مطالعات مربوط به مرگ‌ومیر، دستورالعمل‌های بالینی و بهداشت عمومی، پرونده‌های بیمار و بیانیه‌های معتبر استفاده‌شده است.

شواهد به وضوح نشان می‌دهند که استفاده از انواع مختلف تمرینات ورزشی (از قبیل ورزش هوازی، قدرتی، انعطاف‌پذیری، عصبی عضلانی و ورزش سنتی چینی) برای افراد نجات‌یافته از سکته مفید هست. ورزش هوازی، به عنوان یک شکل اصلی توان‌بخشی قلب، می‌تواند نقش مهمی در بهبود آمادگی جسمانی هوازی، آمادگی قلبی عروقی، توانایی‌های شناختی، سرعت و تحمل پیاده‌روی، تعادل، کیفیت زندگی، تحرک و سایر نتایج سلامتی در بیمارانی که دچار سکته قلبی شده‌اند داشته باشد. تمرینات ورزشی شدید که در دستورالعمل‌های سکته وجود دارند و برای ارتقاء سلامت عمومی در افراد نجات‌یافته از سکته توصیه شده‌اند، می‌توانند باعث بهبود عملکرد، جنبه‌های روانی و اجتماعی و کیفیت زندگی بیماران پس از سکته شوند. تمرینات انعطاف‌پذیری می‌تواند مشکلات اسپاستیسی عضلانی را کاهش داده، عملکرد حرکتی و دامنه حرکتی را بهبود داده و از انقباضات عضلانی ممانعت نماید. تمرینات کششی نیز می‌توانند از انقباض مفصلی، کوتاه شدن عضله ممانعت کرده، اسپاستیسی و سفتی مفصلی را کاهش داده و باعث بهبود عملکرد کلی بیمار پس از سکته گردد. ورزش‌های عصبی-عضلانی از طریق فعالیت‌های هماهنگی و تعادل می‌توانند فعالیت‌های زندگی روزمره (ADL)<sup>1</sup> را بهبود بخشند. ورزش‌های سنتی چینی نیز برای بهبود توانایی راه رفتن و تعادل و همچنین افزایش قدرت عضلانی مورد استفاده قرار گرفته که برای بیماران پس از سکته بسیار حائز اهمیت می‌باشند.

شواهد حاضر قویاً تأیید می‌کنند که ورزش برای بیماران پس از سکته بسیار مفید هست که در این مطالعه تمرینات هوازی، تمرینات قدرتی، تمرینات انعطاف‌پذیری، تمرینات عصبی-عضلانی و تمرینات سنتی چینی مدنظر می‌باشند. این تحقیق می‌تواند افراد بازمانده پس از سکته را تشویق کند تا به ورزش اهمیت داده و آن را در روند توان‌بخشی خود مورد توجه قرار دهند.

کلمات کلیدی: شواهد بالینی • ورزش • سکته

حمله ایسکمی گذرا (TIA)<sup>۱</sup>، سکته ایسکمی و خونریزی داخل مغزی، همگی اصطلاحاتی می‌باشند که برای توصیف سکته استفاده می‌شوند. هنگامی که یک بیمار دچار سکته مغزی می‌گردد، از لحاظ حوادث عروقی خطر بالقوه‌ای در آینده این فرد را تهدید خواهد کرد و این خطر حتی در کسانی که دارای بیماری عروقی قلبی-مغزی می‌باشند بیشتر هست.

سکته مغزی در مقایسه با سایر بیماری‌های قلب و عروق، سومین عامل ناتوانی سال‌های زندگی افراد در کشورهای توسعه‌یافته هست. تقریباً ۰/۴ درصد از جمعیت کشورهای غربی تا سن ۴۵ سالگی دچار سکته می‌شوند. حدود نیمی از کسانی که سکته می‌کنند از یک ناتوانی مادام‌العمر رنج می‌برند. علاوه بر این، به دلیل رشد جمعیت جهانی، شیوع چاقی، دیابت، نارسایی قلبی و فقدان فعالیت جسمانی بروز سکته مغزی در میان جمعیت عمومی افزایش یافته است. در ایالات متحده، شیوع سکته از سال ۲۰۱۰ تقریباً ۲۵ درصد افزایش یافته است. پیش‌بینی می‌شود که تا سال ۲۰۳۰ نیز حدود ۴ میلیون نفر دیگر دچار سکته مغزی گردند که این امر سهم زیادی در افزایش هزینه‌های کلی سلامت کشور خواهد داشت.

از آنجایی که میزان نارسایی اولیه پس از سکته و ماهیت آن در افراد مختلف متفاوت هست لذا میزان بهبودی پس از سکته نیز بین افراد متفاوت هست. گزارش شده است که تا ۳۵ درصد از افراد نجات‌یافته از سکته مغزی دچار فلج اولیه پا شده و قادر به بازگرداندن عملکرد جسمانی خود نبوده و ۲۰ تا ۲۵ درصد این افراد نیز قادر به راه رفتن بدون کمک کامل جسمانی نمی‌باشند. حدود ۶۵ درصد از بیماران شش ماه پس از سکته، قادر به به‌کارگیری دست آسیب‌دیده برای انجام فعالیت‌های روزانه خود



نمی‌باشند. همچنین این افراد دچار چندین مشکل فیزیولوژیکی، روانی و روحی و رفتاری درازمدت از جمله مشکلات حرکتی و عملکردی، تعادل، درد، حسی، ادراکی، شناختی، دقتی، حافظه و عاطفی می‌شوند. گزارش‌ها نشان می‌دهد که در نیمی از بازماندگان پس از سکته، مشکلات مربوط به سکته حل نمی‌شود؛ بنابراین، توان‌بخشی افراد دچار سکته، یک بخش ضروری از مراقبت‌های سکته را تشکیل می‌دهد.

این فصل مرور کلی بر مزایای ورزش برای بیماران دچار سکته داشته همچنین در این فصل اثرات تمرینات ورزشی همراه با نیازهای افراد بقاء یافته از سکته مورد بررسی قرار خواهد گرفت. در سال ۲۰۱۴ انجمن پرستاران سکته اسکاتلندی<sup>۱</sup> (SSNF)، ۱۰ اولویت بعد از سکته را شناسایی کرد که در بین آن‌ها مهم‌ترین مداخله‌ای که در این رابطه بارها به آن اشاره شده ورزش بود [۱].

پس از سکته ورزش می‌تواند بر چندین حوزه جسمانی و روانی-اجتماعی فرد تأثیر مثبتی بگذارد. به طوری که شواهد نشان می‌دهد ورزش می‌تواند آمادگی قلبی عروقی، توانایی پیاده‌روی و قدرت عضلانی را در افرادی که دچار سکته شده‌اند بهبود بخشد. ورزش به طور عمده برای بهبود عملکرد جسمانی افراد پس از سکته توصیه شده و نیز تحقیقات جدید نشان می‌دهد که ورزش ممکن است علائم افسردگی، برخی از عملکردهای فرد در انجام کارها، حافظه، خستگی و سایر ویژگی‌های مربوط به کیفیت زندگی مرتبط با سلامت بیماران پس از سکته را بهبود بخشد.

بیماران پس از سکته مغزی می‌توانند از تمرینات ورزشی بهره‌مند شوند؛ با این حال، اکثر متخصصان مربوط به مراقبت‌های بهداشتی در این گروه از بیماران در رابطه با برنامه‌های ورزشی تجربه‌ای ندارند؛ بنابراین، مطالب این فصل از کتاب کمک خواهد کرد که شکاف دانش مربوط به توان‌بخشی بیماران

پس از سکته پر شود؛ بنابراین، هدف این بخش، بررسی تأثیر انواع مختلف ورزش در توان بخشی بیماران پس از سکته هست.

#### ۱ مزیت‌های ورزش هوازی در بیماران پس از سکته

در دهه گذشته، موضوع تمرینات ورزش هوازی در بیماران پس از سکته مورد توجه اغلب پزشکان و محققان قرار گرفته است. تمرینات ورزش هوازی نقش حیاتی در پیشبرد آمادگی جسمانی هوازی، آمادگی قلبی عروقی، شناختی، سرعت و تحمل پیاده‌روی، تعادل، تحرک، کیفیت زندگی و سایر پیامدهای سلامتی در بیماران پس از سکته دارد. انجمن قلب آمریکا (AHA) نیز توصیه می‌کند که ورزش منظم هوازی به‌عنوان بخش مهمی برای پیشگیری و درمان سکته هست [۲]. ورزش هوازی به‌عنوان بخش اصلی توان بخشی قلب، یک بخش جدایی‌ناپذیری از توان بخشی در سکته محسوب شده و نمی‌تواند جایگزین داروهای معمول یا روش‌های درمانی با استفاده از جراحی گردد. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که ورزش هوازی برای بیماران پس از سکته مؤثر بوده و نیاز به اجرای برنامه‌های ورزشی پس از سکته از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است.

#### ۱-۱ آمادگی سیستم قلبی-تنفسی

گزارش‌ها نشان می‌دهد در یک فردی که از لحاظ آمادگی قلبی-تنفسی ضعیف هست احتمال خطر ابتلا به سکته بالاست. اگرچه هنوز ثابت نشده است که در افراد دارای سطح بالای آمادگی قلبی-تنفسی احتمال خطر سکته پایین هست ولی تحقیقات نشان داده که ورزش هوازی می‌تواند آمادگی قلب و ریه در بیماران را پس از سکته بهبود بخشد. در سال‌های اخیر بررسی‌های سیستماتیک [۳-۵] نشان داده است که ورزش هوازی می‌تواند انعطاف‌پذیری قلب و ریه را بهبود بخشد که این نیز در بهبود حداکثر  $\dot{V}O_2$ ، آزمون ۶ متر پیاده‌روی (۶ MWT)، ظرفیت حیاتی اجباری (FVC)<sup>۱</sup>، حداکثر بارکاری و سایر

---

1- forced vital capacity

عملکردهای قلبی ریوی در بیماران سکته کرده مؤثر باشد. به عنوان مثال، گلوباس و همکاران [۶] استفاده از راه رفتن روی تردمیل با ۴۰ تا ۵۰ درصد ضربان قلب (HRR) در شروع به مدت ۱۰ تا ۲۰ دقیقه و سپس تا ۶۰ تا ۸۰ درصد HRR به مدت ۳۰ تا ۵۰ دقیقه، ۳ بار در هفته و در مجموع برای ۱۳ هفته را بکار بردند. این محققین دریافتند که با انجام این تمرینات ورزشی میزان حداکثر  $VO_2$  (اندازه حداکثر حجم اکسیژن) ۲۹ درصد افزایش یافته و MWT ۶، بعد از ۳ ماه ورزش ۲۱ درصد افزایش نشان داد. لنون و همکاران [۷] حداکثر ضربان قلب حاصل در طول یک آزمایش ورزشی را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه از دوره‌های مداخله ورزش چرخ کارسنج ۳۰ دقیقه‌ای با استفاده از اندام فوقانی یا تحتانی به اندازه دو بار در هفته برای مدت ۱۰ هفته استفاده شد. لنون و همکاران، ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب در طول ورزش را به عنوان یک زنگ خطر اعلام کردند. مقیاس‌های اصلی پیامد عبارت بودند از: نمره خطر قلبی (CRS)<sup>۱</sup>؛  $VO_2$  (میزان اکسیژن بر اساس میلی‌لیتر / کیلوگرم در هر دقیقه) و مقیاس سختی ادراک شده (RPE)<sup>۲</sup> بورگ در طی یک آزمون استاندارد کارسنج. نتایج این بررسی با استفاده از آزمون t- تست نشان داد که گروه ورزشی نسبت به گروه شاهد به‌طور معنی‌داری از لحاظ  $VO_2$  و CRS بهبود یافتند. توجه داشته باشید که میزان RPE در افراد تحت مداخله ورزشی کاهش یافته و در گروه کنترل افزایش یافت.

از لحاظ بالینی نیز مشخص شده است که ورزش هوازی به عنوان یک مداخله مثبت و کارآمد برای پیشبرد آمادگی قلبی عروقی محسوب می‌شود. آمادگی سیستم قلبی- تنفسی همراه با پروتکل‌های ورزش هوازی حداقل به مدت ۸ تا ۱۲ هفته (شدت ۵۰ تا ۸۰ درصد  $HR$  (max)؛ ۳ تا ۵ روز در هفته؛ ۲۰ تا ۴۰ دقیقه) باعث بهبود زندگی در بیمارانی می‌شود که دچار سکته خفیف تا متوسط شده‌اند.

- 
- 1- cardiac risk score
  - 2- Borg Rate of Perceived Exertion

## ۱-۲ عملکرد شناختی

بیش از یک‌سوم بیماران که دچار سکته می‌شوند، علائم دائمی اختلالات شناختی را نشان می‌دهند [۸]. نقص شناختی ناشی از سکته، حتی در اختلال خفیف نیز می‌تواند تأثیر منفی بر توان بخشی جسمانی، عملکرد اجتماعی و استقلال فرد بگذارد که اغلب با بیماری و ناتوانی درازمدت نیز همراه هست؛ بنابراین، لازم است که برای رفع این اختلالات شناختی در افرادی که دچار سکته شده‌اند، به دنبال درمان‌های مؤثری بود. اخیراً متاآنالیزها تأیید کرده‌اند که ورزش هوازی می‌تواند عملکرد شناختی را در یک جمعیت سالم تقویت نماید [۹]. علاوه بر این، بسیاری از مطالعات بررسی سیستماتیک در بیماران پس از سکته شامل ورزش هوازی بود [۱۰، ۱۱]. به‌عنوان مثال، کامینگ و همکاران [۱۱] یک بررسی سیستماتیک برای ارزیابی اثرات فعالیت بدنی بر عملکرد شناختی در افراد بقاء یافته از سکته انجام دادند که شامل مطالعات بالینی کنترل‌شده و کارآزمایی‌های تصادفی کنترل‌شده بودند که به بررسی تأثیر فعالیت بدنی یا ورزش بر عملکرد شناختی در بیماران که دچار سکته شده بودند پرداختند. بررسی مقالات و نتایج چاپ‌شده از این مطالعات نشان می‌دهد که افزایش فعالیت بدنی می‌تواند عملکرد شناختی را در افراد بقاء یافته از سکته بهبود بخشد. ورزش می‌تواند مصرف اکسیژن را بهبود، جریان خون مغزی را افزایش و باعث پیشبرد باززایی سلول‌های مغزی در مناطق انسفالیک مربوط به عملکرد شناختی گردد.

ویژگی شناخت در افراد یک مفهوم واحد نبوده بلکه شامل بسیاری از جنبه‌های دیگر، از جمله عملکرد فرد در انجام کارها، توجه، توانایی حرکتی، حافظه و زبان هست. ال-تامای و همکاران [۱۳] طی یک مطالعه‌ای روی ۳۰ بیمار سکته‌ای جنبه‌های توجه، توانایی حرکتی و زبان را مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها در این مطالعه بیماران را به دو گروه تقسیم کردند: (G1) گروهی که تحت یک برنامه فیزیوتراپی معمولی و (G2) گروهی که تحت ورزش هوازی همراه با یک برنامه روتین قرار گرفتند. سپس این

محققین عملکرد شناختی بین این دو گروه را با استفاده از ارزیابی آزمون معاینه شناختی ادن بروک<sup>۱</sup> (ACER) مورد مقایسه قرار دادند. این مطالعه نشان دهنده بهبود قابل توجهی در نمرات توجه ACER بود. یک مطالعه آزمایشی نیز تغییرات در مقیاس عملکرد اجرایی بیماران دچار سکتة طولانی پس از ورزش هوازی و کششی را مورد بررسی قرار دادند [۱۴]. در این مطالعه، ۹ بیمار دچار سکتة یک برنامه ورزش هوازی و کششی ۱۲ هفته‌ای به مدت ۳ روز در هفته را انجام دادند. عملکرد اجرایی این بیماران با آزمون فراخنای ارقام رو به عقب و آزمون فلانکر مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که به دنبال مداخله ورزشی بهبود قابل توجهی در آزمون فراخنای ارقام رو به عقب صورت گرفته و نتایج همبستگی قابل توجهی با آزمون فلانکر نشان داد. برای تصمیم‌گیری در مورد اینکه آیا یک ورزش ترکیبی می‌تواند حافظه بیماران دچار سکتة را بهبود بخشد یا خیر، ۱۱ بیمار دچار سکتة مزمن به مدت ۲ ساعت در برنامه ورزشی و به مدت ۱ ساعت در برنامه تفریحی در هفته به مدت ۶ ماه شرکت کردند [۱۵]. سپس آن‌ها در ابتدا و در طی ۳ ماه، حافظه شرکت‌کنندگان در مطالعه (آزمون یادگیری شنوایی کلامی ری-یادآوری تأخیری) را بررسی کردند که یافته‌ها نشان داد میانگین بهبودی در حافظه این افراد  $69 \pm 61$  درصد هست که نشان می‌دهد ورزش و تفریح ممکن است حافظه این بیماران را بهبود بخشد. برای مشخص کردن اینکه چه نوع مداخلات ورزشی می‌توانند برای بهبود عملکرد شناختی پس از سکتة استفاده شوند نیاز به مطالعات بیشتری هست.

### ۳-۱ عملکرد کاربردی

بیش از ۵۰ درصد از بازماندگان سکتة دچار ناتوانی در قدم زدن یا الگوی راه رفتن غیرطبیعی می‌باشند [۱۶]. اختلالات جسمانی متعدد که می‌تواند از سکتة ناشی شود ممکن است منجر به یک شیوه زندگی غیرفعال شده و باعث ایجاد یک چرخه معیوب و نقص در عملکرد جسمانی فرد گردد؛ بنابراین، تمرینات

---

1- Adenbrookes's Cognitive Examination-Revised

ورزش هوازی ممکن است این چرخه معیوب عدم فعالیت جسمانی و کاهش عملکرد را در هم شکسته و تأثیر مهمی در بهبود عملکرد کاربردی بیماران دچار سکته بگذارند.

### ۱-۳-۱ تعادل

ورزش هوازی تأثیر مثبتی بر عملکرد تعادل در بیماران دچار سکته می‌گذارد. در کارآزمایی‌های بالینی مشخص شده است که معمولاً برای ارزیابی تعادل از مقیاس‌های تعادل (به‌عنوان مثال، نمره تعادل برگ (BBS)<sup>۱</sup>) و آزمون‌های تعادل (به‌عنوان مثال، آزمون بلند شدن و رفتن زمان دار [TUGT]<sup>۲</sup>)، آزمون چهار مرحله‌ای - میدانی و آزمون رسیدن عملکردی) استفاده می‌شود. یک مطالعه اخیر [۴] نشان داد که پس از ۴ هفته دوچرخه‌سواری به مدت ۲۰ تا ۳۰ دقیقه و یا ورزش روی تردمیل با حفظ وزن بدن بهبود قابل توجهی در تعادل فرد ایجاد می‌شود. گاما و همکاران [۱۷] یک مطالعه‌ای روی ۲۸ فرد دارای همی پارزی (فلج ناقص یک طرفه بدن)<sup>۳</sup> انجام داده و بیماران را به دو گروه تقسیم کردند. یک گروه از شرکت‌کنندگان دوازده جلسه ورزش ۲۰ دقیقه‌ای به مدت سه بار در هفته ورزش روی تردمیل با حفظ وزن بدن را انجام دادند. پس از ۱۲ جلسه ورزش، تعادل در آن‌ها از طریق BBS مورد ارزیابی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که ۸ هفته ورزش هوازی متوسط می‌تواند به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای عملکرد تعادل را در این افراد بهبود بخشد. کوانی و همکاران [۱۸] برای درک پیشرفت‌های ناشی از ورزش هوازی در عملکرد تعادل پس از سکته، ۳۸ فرد بقاء یافته از سکته را مورد بررسی قرار داده و آن‌ها را به‌طور تصادفی به دو گروه مختلف که ۳ بار در هفته (جلسات ۴۵ دقیقه‌ای) به مدت ۸ هفته به ورزش مشغول بودند تقسیم کردند. گروه ورزش هوازی (۱۹ نفر؛ ۹ زن و ۱۰ مرد؛ ۱۲/۳ ± ۶۴/۱ ساله) یک برنامه ورزشی دوچرخه ثابت را دنبال کردند، در حالی که گروه دیگری برنامه ورزش کششی (n = ۱۹،

- 
- 1- Berg balance score
  - 2- Timed Up and Go Test
  - 3- hemiparesis

۱۲ زن و ۷ مرد و  $14/68 \pm 58/96$  (ساله) با انجام ورزش‌های کششی در خانه را دنبال کردند. شرکت‌کنندگان در گروه ورزش هوازی دوچرخه ثابت، این ورزش را تحت نظارت یک فیزیوتراپیست و فیزیولوژیست ورزشی همراه باهدف ورزش هوازی برابر ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب (HR) به مدت ۴۵ دقیقه (بر اساس فرمول کاروونن)، ۳ بار در هفته به مدت ۸ هفته انجام دادند. در پایان مطالعه تغییرات در عملکرد در «پست» و «حفظ» (هشت هفته بعد) برای عملکرد عصبی-روانشناختی و عملکرد حرکتی در بین دو گروه اندازه‌گیری شد. تعادل و هماهنگی اندازه‌گیری شده توسط BBS در حالت ایستاده و نشسته، یک افزایش قابل توجهی در کنترل BBS در ۸ هفته پس از شروع ورزش را نشان داد که در نهایت پس از ۱۶ هفته به بیشترین میزان از حد پایه رسید. یک برنامه ورزش هوازی سه‌ماهه باعث بهبود قابل توجهی در توانایی تعادل بیماران دچار سکته شد. باتکو و همکاران [۱۰] طی یک مطالعه‌ای در مجموع ۴۴ بیمار دچار سکته در یک منطقه با درآمد بالا در اروپا (بلژیک) و در یک کشور آفریقایی با درآمد پایین (بنین) را مورد بررسی قرار دادند. مداخله ورزشی سه‌ماهه در این مطالعه شامل یک برنامه پیاده‌روی سریع بر پایه گروهی به دفعات ۳ بار در هفته بود. شرکت‌کنندگان در این مطالعه بایستی سریع‌ترین سرعت را در یک سطح منظم داشته باشند. نتایج این مطالعه نشان داد که عملکرد تعادل شرکت‌کنندگان در مطالعه پس‌از این مداخله به‌طور قابل توجهی بهبود یافت.

ورزش هوازی، بدون در نظر گرفتن نوع ورزش، شدت (خفیف، متوسط یا زیاد) و مدت‌زمان (۳ تا ۵ روز در هفته، ۴ هفته تا ۳ ماه)، تأثیر مثبت بالینی بر عملکرد تعادل مغزی دارد.

### ۲-۳-۱ سرعت پیاده‌روی

معلولیت ناشی از سکته می‌تواند منجر به یک شیوه زندگی بی‌تحرک شده و ممکن است باعث دکاندیشنینگ (آمادگی پایین) جسمانی فرد در درازمدت شده و در توانایی پیاده‌روی نیز مداخله نماید. همچنین می‌تواند منجر به کاهش بیشتر آمادگی بدنی قلبی - عروقی بیمار گردد که پایین‌تر بودن

آمادگی بدنی قلبی- عروقی با یک خطر بالاتر سکتته و مرگومیر ناشی از سکتته همراه خواهد بود. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات ورزش هوازی می‌تواند سرعت پیاده‌روی را بهبود بخشد [۳]. گلوباس و همکاران طی یک مطالعه‌ای حدود سی‌وهشت نفر بعد از ۶ ماه سکتته که دارای فلج نیمه بدن بودند را مورد بررسی قرار دادند [۶]. این محققین برای مقایسه اثرات ۳ ماهه ورزش (۳۹ جلسه) و بررسی تأثیر ورزش هوازی تردمیل (TAEX)<sup>۱</sup> همراه با فیزیوتراپی معمولی (کنترل) با توجه به تجویز نسخه معمولی آلمان (۱ تا ۳ جلسه در هفته)، یک برنامه کنترل شده تصادفی را طراحی کردند. مقیاس پیامد اولیه، توانایی پیاده‌روی پایدار در ۶MW بود. مقیاس پیامد ثانویه نیز سرعت قدم زدن در یک پیاده‌روی ۱۰ دقیقه‌ای بود. ۳۶ شرکت‌کننده (۱۸ TAEX، ۱۸ کنترل) این مطالعه را تکمیل کردند که مشخص شد TAEX و نه مراقبت‌های معمول، باعث بهبود ۶MW (۵۳ متر،  $P < 0/001$ ) گردید. علاوه بر این، حداکثر سرعت پیاده‌روی (۰/۱۳ متر بر ثانیه،  $P = 0/010$ ) نیز پس از TAEX بهبود نشان داد. با پیشرفت در سرعت تردمیل و مدت‌زمان ورزش، پیاده‌روی در این افراد بهبود نشان داد. در این بیماران در مقایسه با شروع مطالعه، بهبود عملکرد ۶MW حتی یک سال پس از پایان دوره نیز تداوم داشت. این کارآزمایی نشان می‌دهد که TAEX می‌تواند به‌طور مؤثری قدم زدن پس از سکتته و آمادگی قلبی و عروقی را بهبود بخشد.

بهبود سرعت پیاده‌روی ممکن است به علت ورزش پیاده‌روی با سرعت بالاتر باشد. پیشرفت در حداکثر سرعت پیاده‌روی به‌طور قابل توجهی به پیشرفت سرعت تردمیل و مدت‌زمان ورزش مربوط می‌شد. مطالعات قبلی در رابطه با ورزش هوازی با شدت بالا نشان داد که حتی در دامنه انتهایی پایین HR بین ۵۰ و ۵۹ درصد برای ۴-۱ هفته و افزایش آن به ۶۹-۶۰ درصد در طول ۸-۵ هفته و افزایش شدت ورزش نیز پیشرفت قابل توجهی در واکنش‌پذیری وازوموتور شریان وریدی و همچنین سرعت

---

1- test the efficacy of aerobic treadmill exercise



پیاده‌روی رخ می‌دهد [۱۹]. مدت‌زمان ورزش از ۲۰ دقیقه باهدف نهایی ۳۰ دقیقه ورزش پایدار در یک‌بار ورزشی معین شروع شد. ظرفیت ورزشی فرد با استفاده از آزمون حداکثر ورزش مورد ارزیابی قرار گرفت و نشان داد که میانگین زمان آزمون ورزش نسبت به شروع، افزایش یافت. در پیگیری ۱ ماهه، فقط حداکثر وات و RPE تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای نسبت به سطح پایه نشان دادند. بااین‌حال اگر شرکت‌کنندگان پیاده‌روی برنامه‌ریزی‌شده‌تری را انجام دهند پیشرفت سریع‌تر پیاده‌روی پس از ورزش ممکن است بیشتر نمایان گردد [۳].

### ۳-۳-۱ استقامت

استقامت یک مسئله دشواری برای افراد پس از سکته هست. متا‌آنالیزها [۳، ۴] نشان داده‌اند که ورزش هوازی در ایجاد استقامت پیاده‌روی مؤثر می‌باشند. در یک مطالعه‌ای [۲۰] تأثیر ۴ هفته ورزش هوازی شدید برای ۳۰ دقیقه در روز به همراه فیزیوتراپی رایج که یک‌بار در روز برای ۵ روز در هفته انجام می‌شد، موردبررسی قرار گرفت. گروه کنترل ورزش هوازی را برای مدت ۳۰ دقیقه انجام دادند و گروه دیگر یک جلسه فیزیوتراپی به مدت ۳۰ دقیقه در روز برای ۵ روز در هفته داشتند. پس از مداخله، ظرفیت حیاتی اجباری، حجم تنفس اجباری در ۱ ثانیه، آزمون ۱۰ متر پیاده‌روی و آزمون ۶ دقیقه پیاده‌روی در این دو گروه اندازه‌گیری شد. پس از مداخله، مقایسه بین دو گروه نشان داد که گروه آزمایشی، بهبود قابل‌ملاحظه‌ای در ظرفیت حیاتی اجباری، حجم تنفس اجباری در ۱ ثانیه و آزمون ۶ دقیقه پیاده‌روی را نشان دادند. نتایج نشان می‌دهد که ورزش هوازی شدید نقش مثبتی در ظرفیت تنفسی و استقامت پیاده‌روی در بیماران پس از سکته دارد. در یک مطالعه دیگر [۲۱] نیز ۲۸ بیمار که دچار سکته ایسکمیک شده بودند ۱ تا ۳ هفته بعد از سکته به‌صورت تصادفی به دو گروه مداخله‌ای یا کنترل تقسیم شدند. مداخله ورزش ۶ هفته‌ای شامل یک جلسه ورزش ۳۵ تا ۵۵ دقیقه‌ای با تردمیل، ماشین دوچرخه و یک دوچرخه بود که دو بار در هفته برای ۳ ساعت در هفته و با میزان

ضربان ۵۰ تا ۷۰ درصد از حداکثر ضربان قلب انجام شد. آنالیز داده‌های هر پروتکل اثر متقابل قابل توجهی را فقط در گروه شرکت‌کننده در مداخله ورزشی نشان داد که به دلیل تغییر قابل توجه بالینی در آزمون MWD ۶ ( $178 \pm 412$  متر به  $196 \pm 472$  متر در مقابل گروه کنترل  $116 \pm 459$  متر به  $484 \pm 122$  متر؛  $p < 0.01$ ) بود.

ورزش هوازی می‌تواند استقامت در بیماران پس از سکته را بدون در نظر گرفتن نوع، شدت (خفیف، متوسط یا زیاد) و مدت‌زمان مداخله ورزشی بهبود بخشد. ورزش هوازی می‌تواند عملکرد جسمانی را بهبود بخشد و باعث بازگشت بیماران به خانواده و جامعه خود گردد (جدول ۹،۱).

جدول ۹،۱ پارامترهای بهینه تأثیرگذار بر پیامدهای سکته			
پیامدها	فراوانی	مدت‌زمان	شدت
آمادگی قلبی- تنفسی	۳-۵ روز در هفته؛ ۲۰ تا ۴۰ دقیقه در روز	۸-۱۲ هفته	متوسط-شدید
عملکرد شناختی	< ۳ روز در هفته؛ حدود ۳۰ دقیقه	بیش از ۴ هفته	نامعلوم
عملکرد کارکردی			
تعادل	۳-۵ روز در هفته؛ ۲۰-۳۰ دقیقه	۴ هفته تا ۳ ماه	خفیف- بالا
سرعت پیاده‌روی	۳-۵ روز در هفته؛ ۲۰-۳۰ دقیقه	۸-۱۲ هفته	خفیف- متوسط
استقامت	۳-۵ روز در هفته؛ ۲۰-۳۰ دقیقه	۶-۴ هفته	خفیف- بالا

## ۲ مزیت‌های ورزش قدرتی

ورزش قدرتی که تحت عنوان ورزش مقاومتی (RE) نیز شناخته می‌شود به‌عنوان یک فرم در دستورات عمل‌های ملی سکته قرار گرفته و برای بیماران پس از سکته توصیه می‌شود تا از این طریق بتوانند سلامت کلی خود را بهبود بخشند.

ضعف عضله یک آسیب جسمانی رایج و یک هدف پیش‌رونده آسیب ثانویه پس از سکته هست [۲۲]. باوجود این، تمرینات قدرتی در مقایسه با تمرینات هوازی کمتر مورد مطالعه قرار گرفته و کمتر از

تمرینات هوازی برای افراد دچار سکته مورداستفاده قرار می‌گیرند. ورزش قدرتی می‌تواند عملکرد، جنبه‌های روانی-اجتماعی و کیفیت زندگی افراد دچار سکته را بهبود بخشد. تمرینات مقاومتی در برنامه‌های توان‌بخشی برای بهبود قدرت عضلانی مورداستفاده قرار گرفته [۲۳] و مهارت‌های عملکردی و کیفیت کلی زندگی را در بیماران افزایش می‌دهند.

#### ۲-۱ بهبود قدرت و استقامت عضلات

از دست دادن بافت عضلانی ناشی از آسیب ثانویه سکته و تغییر سبک زندگی پس از سکته به حالت بی‌حرکی می‌تواند منجر به بروز اختلالات متابولیکی و اندوکرینی گردد. دو مطالعه نشان دادند که انجام ۱۰ تا ۱۲ هفته ورزش مقاومتی پیشرونده نسبت به گروه شاهد دارای اثرات مثبت بر قدرت عضلانی هست که با افزایش ۳۰ تا ۷۰ درصد باز و بسته کردن زانو یا خمیدگی و افزایش ۱۵ تا ۳۵ درصدی خمیدگی کف پا از مچ (پینتار فلکشن) همراه بود. لی و کانگ [۲۴] دریافتند که تمرینات مقاومتی اکسنتریک ایزوکینتیک (۸ تکرار در هر ست برای ۴ ست ورزشی، ۶۰ دقیقه در روز، ۳ روز در هفته برای ۶ هفته، در سرعت زاویه ۹۰ درجه در ثانیه) می‌تواند قدرت عضلات اندام را بهبود بخشد. وینیستراپ و همکاران [۲۵] دریافتند که با افزایش سرعت (دامنه حرکتی کامل ROM) برای ۳ بار تکرار با ۱۰ تکرار بیشنه) در طول ورزش مقاومتی فلکشن زانو، میزان فعالیت عضلانی افزایش می‌یابد. علاوه بر این فردریک و همکاران [۲۶] طی مطالعات خود دریافتند افرادی که در تمرینات قدرتی شرکت کردند (۲ ست با ۲۰ تکرار در هر پا، ۴۵ دقیقه در روز، ۳ روز در هفته برای ۳ ماه)، توانایی استقامت عضلانی اسکلتی در آن‌ها به میزان قابل توجهی نسبت به گروه کنترل در هر دو عضله پای آسیب‌دیده (۱۷۸ درصد در مقابل ۱۲ درصد) و پای غیر آسیب‌دیده (۱۶۱ درصد در مقابل ۱۲ درصد) افزایش یافت. کیم و همکاران [۲۷] نیز اثرات مثبت ۱۰ هفته تمرینات شدید ورزشی بر قدرت عضلانی

اندام تحتانی را نشان دادند، اما در مطالعه آنها بین گروه مداخله‌ای و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

## ۲-۲ بهبود کارایی و تعادل پیاده‌روی

از آنجایی که قدرت عضلانی ارتباط تنگاتنگی با عملکرد پیاده‌روی دارد [۲۸] لذا یکی از اهداف توان‌بخشی سکته، تقویت قدرت عضلانی هست که از این طریق می‌توان توانایی پیاده‌روی را افزایش داد [۲۹]. اغلب مطالعات RE نشان‌دهنده بهبود مثبتی در عملکرد پیاده‌روی هست. یکی دیگر از متاآنالیزها نشان داد که انجام برنامه ورزش مقاومتی با بکارگیری اندام تحتانی در بیماران بستری‌شده در خانه پس از ۶ ماه سکته باعث افزایش سرعت راه رفتن و کل مسافت پیموده شده می‌گردد [۳۰]. به‌طور مشابهی، یک بررسی در سال ۲۰۰۸ نشان داد که ورزش مقاومتی باعث افزایش قدرت، سرعت قدم زدن و نتایج عملکردی می‌گردد و کیفیت زندگی را در بیماران پس از سکته بهبود می‌بخشد. بیل و استرند [۳۲] گزارش کردند که تمرینات قدرتی بر پایه اصل ۱۰ تا ۱۵ تکرار بیشینه باعث بهبود قابل توجه سرعت راه رفتن پس از ورزش قدرتی در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد.

مطالعات متعددی اثرات ورزش قدرتی بر عملکرد راه رفتن (فعالیت) و مشارکت ادراک‌شده (در جدول ۹،۲ ارائه شده است) را مورد توجه قرار داده‌اند. پارک و همکاران [۲۲] اثرات یک برنامه ورزشی RE پیشرفته در توانایی پیاده‌روی در بیماران را پس از سکته مورد بررسی قرار داده و دریافتند که RE می‌تواند سرعت پیاده‌روی را افزایش داده و زمان ۱۰ متر پیاده‌روی را کاهش دهد. کلارک و همکاران [۳۷] یک برنامه ورزش مقاومتی پویا با شدت بالا به مدت بیش از ۵ هفته و به دنبال آن ۳ هفته ورزش راه رفتن مبتنی بر کلینیک را مورد مطالعه قرار داده و دریافتند که با انجام این تمرینات میزان فعال‌سازی دوطرفه عصبی-عضلانی، قدرت و سرعت پیاده‌روی در بیماران پس از سکته بهبود می‌یابد. بر اساس مطالعات انجام‌شده توسط دانکن و همکاران [۳۶] و فلانسبجیر و همکاران [۳۴] نیز مشخص

شد که انجام تمرینات ورزشی اندام تحتانی برای ۱۰ تا ۱۲ هفته می‌تواند سرعت راه رفتن و کیفیت زندگی را در افراد افزایش دهد.

ورزش‌های مربوط به آمادگی جسمانی و تحرک نیز می‌تواند مسافت راه رفتن در بیماران پس از سکته را افزایش دهد [۳۵]. رودریگو و همکاران [۳۸] تمرینات باز و بستن زانو در بیماران پس از سکته را انجام داده و بهبود قابل توجهی در عملکرد تعادل و عملکرد راه رفتن در این شرکت‌کنندگان را نشان دادند. باین‌حال، ورزش مقاومتی بایستی با نظارت بر ضربان قلب بیمار، فشارخون و احساسات ذهنی بیمار همراه باشد.

### ۲-۳ بهبود پیامدهای عملکردی

یک بررسی سیستماتیک [۴۰] نشان داد که ورزش قدرتی پس از سکته می‌تواند فعالیت عملکردی و کیفیت زندگی ارزیابی شده توسط مقیاس‌های خود-ارزیابی نظیر مقیاس فرم کوتاه-۳۶ (SF-36)، نمره حداکثر فعالیت (MAS)<sup>۱</sup>، نیمرخ سلامتی ناتینگهام (NHP)<sup>۲</sup>، مشخصات فعالیت انسانی (HAP)<sup>۳</sup> یا شاخص بارتل را بهبود بخشد. میشل و همکاران [۴۱] طی مطالعات خود دریافتند که ورزش مقاومتی با شدت بالا (۳ ست ورزشی با ۸ تا ۱۰ تکرار، ۳ بار در هفته برای ۱۲ هفته در ۷۰ درصد تکرار بیشینه) موجب بهبود عملکرد و معلولیت خود-گزارش شده می‌گردد. علاوه بر این یک RCT تک-کور [۴۲] از ۳۶ جلسه ورزشی بیش از ۱۲ هفته در برنامه ورزشی مبتنی بر خانه باهدف قرار دادن قدرت (حرکت فعال در الگوهای PNF یک‌طرفه همراه با مقاومت پیش‌رونده به سه تکرار با یک مقاومت خارجی در جهات مختلف در ۲ ست از ۱۰ ست) باعث بهبود در جنبه‌های جسمانی و اجتماعی گردید.

- 
- 1- Maximal Activity Score
  - 2- Nottingham Health Profile
  - 3- Human Activity Profile

جدول ۹،۲ تأثیر ورزش قدرتی بر عملکرد راه رفتن و مشارکت ادراک‌شده			
مطالعه	طرح	مداخله	تأثیر بر کارایی راه رفتن
بوربونایز [۳۳] ۲۰۰۲	RCT	مفصل تحتانی ران و زانو (۹۰-۴۰٪)	وجود تفاوت در سرعت راه رفتن بین گروه‌ها، اما نه برای TUGT
دانکن [۳۴] ۲۰۰۳	RCT	مقاومت دستی و تراباند ۱۰ تکرار، ۲ ست، جلسات ۹۰ دقیقه‌ای، ۱۲ هفته	سرعت پیاده‌روی در گروه مداخله ۲۶ درصد افزایش یافت
پانگ [۳۵] ۲۰۰۵	RCT	ورزش تحرک و آمادگی جسمانی؛ افزایش شدت و مدت‌زمان در طول کارآزمایی، ۱ ساعت، ۳ روز در هفته و ۱۹ هفته	وجود تفاوت معنی‌دار در مسافت راه رفتن
فلانسبجیر [۳۶] ۲۰۰۸	RCT	PRT زانو ext / flex هر دو اندام تحتانی، ۲ ست، ۶-۸ تکرار ۲ روز در هفته، ۱۰ هفته	عملکرد راه رفتن در هر دو گروه بهبود یافت. با پیگیری پس از مداخله، تفاوت معنی‌داری در گروه مداخله مشاهده شد
دیویسد [۳۷] ۲۰۱۳	RCT	استفاده از دینامومتر ایزوکینتیک، ۳ ست با ۱۰ تکرار در هر یک از ۳ معیار سرعتی. ۳ بار در هفته ۵ هفته ورزش مقاومتی پویا با شدت بالا و ۳ هفته ورزش راه رفتن مبتنی بر کلینیک	بهبود فعال‌سازی عصبی عضلانی دوطرفه، قدرت و سرعت پیاده‌روی
سونگ مین [۲۳] ۲۰۱۴	RCT	۳ ست (۸-۱۰ تکرار در هر ست) تمرینات مقاومتی در ۷۰ درصد یک بیشینه تکرار (۱RM) برای تقویت عضلات در طول مفاصل متعدد. ۵ روز در هفته، برای ۶ هفته	بهبود فاصله‌های قدمی-خلفی (A-P) و جانبی-میانی (M-L) تاب خوردن و کاهش زمان TUGT
بیونگ [۲۲] ۲۰۱۵	RCT	وزن مقاومتی به‌طور پیوسته از ۳۰ تا ۴۰ کیلوگرم و سپس تا ۵۰ کیلوگرم افزایش یافت. ۳ ست شامل ۱۱ فشار و کشش برای هر افزایش وزن. ۳۰ دقیقه در هر زمان ۳ روز / هفته برای ۶ هفته	افزایش سرعت راه رفتن و طول گام سمت، کاهش زمان پیاده‌روی ۱۰ متر
جنیفر [۳۸] ۲۰۱۶	RCT	ورزش قدرتی، ۴۰ درصد RM؛ ۱؛ ۲۴ جلسه؛ ۸ تا ۱۲ تکرار	افزایش سرعت راه رفتن
بودریگو [۳۹] ۲۰۱۶	RCT	۴ ست با حداکثر ۷ زنجیره حرکتی باز و بسته کردن زانو زنجیره؛ کمتر از ۲ دقیقه فعالیت انقباضی در هر جلسه؛ ۱۲ هفته، ۲ بار در هفته	افزایش تعادل (۸٪/۹)، عملکرد راه رفتن (۱۰٪/۱۶)، کارایی تکالیف دوگانه

## ۲-۴ سایر جنبه‌های مزیت ورزش

از دیگر مزیت‌های استفاده از ورزش می‌توان به بهبود عملکرد تنفسی، عملکرد شناختی و اضطراب اشاره نمود. سونگ و پارک طی مطالعه خود [۴۳] دریافتند که پس از مداخله ورزشی (برنامه تمرینات مقاومتی سینه با شدت متوسط انجام شده تحت نظارت متخصص درمانی، ۳۰ دقیقه، ۵ بار در هفته به مدت ۸ هفته) در بیماران پس از سکته، عملکرد تنفسی (FEV1، FVC) و توانایی کنترل تنه به‌طور قابل توجهی بهبود می‌یابد. مارزولینی و همکاران [۴۴] دریافتند که ورزش مقاومتی (یک‌بار در هفته برای ۶ ماه، در یک تکرار بیشینه ۵۰ درصد یا بیشتر و / یا مقاومت ۱۳ تا ۱۴ در رتبه‌بندی مقیاس تلاش ادراک شده، به تدریج از ۱۰ تا ۱۵ تکرار و سپس افزایش مقاومت توسط ۵- ۱/۶ کیلوگرم و یا افزایش سطح تمرین در ورزش) باعث بهبود اختلال شناختی خفیف پس از سکته می‌گردد.

یک مطالعه آزمایشی [۴۵] نشان داد که تمرینات مقاومتی (۳ ست با ۸ تا ۱۰ تکرار با شدت یکسان مطابق با مقادیر مقیاس OMNI، ۴۵-۶۰ دقیقه در یک‌زمان، ۳ بار در هفته برای ۱۲ هفته) باعث بهبود اضطراب در افراد دچار سکته ایسکمیک می‌گردد.

## ۳ مزیت‌های ورزش انعطاف‌پذیری

حدود ۶۵ درصد از تمام بیماران دچار سکته مغزی، از اسپاستیسیته<sup>۱</sup> (حالت اسپاستیک) رنج می‌برند که ممکن است به علت تنگی عضله و سفتی مفصلی باشد که محدودیت‌های عملکردی را به همراه خواهد داشت. اسپاستیسیته همچنین می‌تواند عملکرد حرکتی را مختل نماید. شواهد نشان می‌دهد که تمرینات انعطاف‌پذیری ممکن است برای افراد نجات‌یافته از سکته مغزی مفید واقع شود. هدف از برنامه ورزش انعطاف‌پذیری، رفع اسپاستیسیته، بهبود عملکرد حرکتی، دامنه حرکت و جلوگیری از انقباضات هست. ورزش انعطاف‌پذیری شامل ورزش‌های انعطاف‌پذیری و حرکات مفاصل توسط دامنه

---

1- spasticity

حرکات (ROM) آن‌ها از طریق نیروی خارجی هست [۴۶، ۴۷]. پیشنهاد شده است که ورزش کششی می‌تواند مانع از انقباضات مفصلی و اسپاستیسیته عضلانی شده [۴۸]، اسپاستیسیته [۴۷، ۴۹]، سفتی مفصلی [۴۶، ۵۰] را کاهش و باعث بهبود فعالیت عملکردی گردد [۴۶].

### ۳-۱ افزایش ROM

پس از تمرینات انعطاف‌پذیری، پس از حدود ۳ یا ۴ هفته ورزش کششی منظم با فراوانی حداقل ۲ تا ۳ بار در هفته دامنه حرکتی مفصل نیز به‌طور موقت بهبود می‌یابد [۵۱-۵۶]. این تمرینات انعطاف‌پذیری به اندازه ۱۰ جلسه همراه با یک برنامه فشرده ممکن است باعث بهبود بیمار گردد [۵۷]. هنگامی که ورزش انعطاف‌پذیری برای تمرینات گرم کردن یا همراه با تمرینات مقاومتی و هوازی استفاده می‌شود، می‌تواند باعث افزایش ROM در بیماران سکتته کرده گردد. در مطالعه هیون-جو جون و همکاران، بیماران مبتلابه همی پارازی پس از سکتته مغزی به‌طور تصادفی به گروه آزمایشی یا کنترل تقسیم‌بندی شده و میزان تغییرات در ROM در گروه‌های آزمایشی و کنترل برنامه تمرینی باند و مانکی چیر در هفته‌های ۰، ۴، ۸ و ۱۲ اندازه‌گیری شدند. در این بررسی اختلاف معنی‌داری در خمیدگی شانه در شروع مطالعه و هفته‌های بعدی مشاهده شد. گروه آزمایشی افزایش چشمگیر ROM در طول زمان را نشان دادند. باین‌حال در گروه کنترل، هیچ پیشرفت قابل‌توجهی در ROM مشاهده نشد [۵۸]. در یک کارآزمایی دیگری، بیماران دچار سکتته یک ROM و یک برنامه ورزش انعطاف‌پذیری همراه با ورزش مقاومتی یا ورزش هوازی به مدت ۹۰ دقیقه در روز برای ۶ ماه را در کلاس و در خانه انجام دادند که این تمرینات ورزشی باعث افزایش قابل‌توجهی در ROM مفصلی شد [۵۹].



## ۳-۲ ممانعت از انقباضات

مشکلات اسپاستیسیته پس از یک سکته مغزی می‌تواند منجر به ضعف عضلانی و انقباض، درد و اسپاستیسیته بافت نرم در عرض یک هفته شده و در ۲ هفته پس از سکته نیز منجر به انقباض عضلانی گردد [۶۰، ۶۱]. داده‌ها نشان می‌دهد که ورزش کششی می‌تواند به‌طور مؤثری اسپاستیسیته و عملکرد حرکتی در افراد دارای اسپاسم و ضعف شدید پس از سکته را بهبود بخشد. فن گائو و همکاران از یک دستگاه کشش مچ پا برای بیماران دچار سکته استفاده کردند که شامل ۱۲ جلسه ورزش متوالی به مدت ۵ دقیقه همراه با ۳۰ ثانیه بین هر ورزش بود. حدود ۱۲۰ چرخه کششی صورت گرفت که حدود ۱ ساعت طول کشید. افراد نجات‌یافته از سکته قبل از مداخله ورزشی دارای گشتاور مقاومت و سفتی مفصلی بسیار بالایی نسبت به افراد سالم بودند. فن گائو و همکاران دریافتند که پس از ورزش کشش مکرر، افراد نجات‌یافته از سکته کاهش قابل‌توجهی را در سفتی مفصلی مچ پا و گشتاور مقاومت نشان دادند [۶۲]. در یک مطالعه تصادفی و کنترل‌شده روی ۲۱ بیمار دچار سکته، از دستگاه کشش مچ دست برای تمرینات کششی استفاده شد که با سه موقعیت مختلف تحمل وزن به مدت ۱۴ دقیقه انجام شد. برنامه ورزش کششی به مدت ۴ هفته و ۳ جلسه در روز برای ۶ روز در هفته در خانه یا دفتر کار بیمار اجرا شد. نتایج این مطالعه نشان داد که پس از انجام ورزش کششی بهبود قابل‌توجهی در شدت اسپاستیسیته و عملکرد حرکتی مشاهده شد [۶۳]. در مطالعه دیگری از یک دستگاه کششی ایستا برای بیماران دچار سکته استفاده شد که با استفاده از آن ورزش کششی به مدت ۱۰ دقیقه در هر جلسه و ۲ جلسه در هر روز برای ۴ هفته انجام شد. یافته‌ها نشان داد که دستگاه کشش ایستا به‌طور مؤثری باعث بهبود اسپاستیسیته و عملکرد حرکتی در بیماران دارای اسپاستیسیته و ضعف شدید پس از سکته می‌گردد [۶۴].

### ۳-۳ افزایش ADL ها

ناتوانی ناشی از سکته مغزی ممکن است در تمام طول عمر فرد تداوم داشته و باعث محدود شدن استقلال فرد و فعالیت‌های زندگی روزمره (ADL) گردد [۶۵]. مطالعات انجام‌شده در رابطه با ورزش مبتنی بر خانه نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند به‌طور مؤثری تحرک در بیماران پس از سکته را بهبود بخشد [۶۶]. در یک مطالعه‌ی آزمایشی کنترل‌شده تصادفی، ۷۲ فرد دچار سکته مغزی ایسکمیک پایین‌تر از حد تحت برنامه ورزشی قرار گرفتند. این برنامه ورزشی شامل ورزش انعطاف‌پذیری و تمرینات مقاومتی بود. هر جلسه ورزشی به مدت ۱ ساعت و به مدت ۱۲ هفته به‌دفعات دو بار در هفته انجام شد. این برنامه ورزشی مبتنی بر خانه باعث افزایش ADL و قابلیت تحرک افراد گردید [۶۷].

در نتیجه، برنامه ورزش انعطاف‌پذیری که شامل ترکیبی از ورزش مقاومتی یا ورزش هوازی هست می‌تواند به طرز قابل توجهی موجب افزایش دامنه حرکتی (ROM) در بیماران دچار سکته گردد. تمرینات انعطاف‌پذیری یک روش مؤثری برای بهبود اسپاستیسیته، عملکرد حرکتی، افزایش ADL ها و جلوگیری از انقباضات هست.

### ۴ مزیت‌های عصبی-عضلانی ورزش

مطالعات اخیر نشان داده است که اختلالات راه رفتن از قبیل پیاده‌روی کند و عدم تقارن فضایی - زمانی معمولاً بعد از سکته مغزی تداوم می‌یابد. برای اینکه فرد بتواند به‌صورت ایمن و بی‌خطر پیاده‌روی را انجام دهد لازم است که انطباق الگوی راه رفتن صورت بگیرد [۶۸]. چنین پدیده‌ای نیازمند به‌کارگیری مکانیسم‌های عصبی زیادی هست که در کنترل ثبات میانی- جانبی (ML) دخیل می‌باشند. با توجه به اهمیت حرکات روزانه [۶۹] و افزایش خطر افتادن و آسیب‌دیدگی در هنگام چرخش [۷۰] لازم است که بیماران پس از سکته، ورزش‌های عصبی-عضلانی را انجام دهند تا بتوانند سطح ایمنی ADL خود را از طریق فعالیت‌های هماهنگی و تعادل بهبود بخشند.

## ۴-۱ بهبود قابلیت تحرک

تمرینات اختلال، فراتر از ارتقاء توانایی تعادل فرد باعث تحرک مستقل بیماران سکته مغزی می‌گردد. در یک کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی [۷۱]، شرکت‌کنندگانی که دچار سکته مغزی شده بودند به یکی از دو گروه تقسیم شدند: گروه تمرینات اختلالی و گروه تمرینات ورزش تعادلی سنتی. نتایج این بررسی نشان داد که حرکات اختلالی (به‌عنوان مثال، فشار یا کشیدن یک فیزیوتراپیست) و حرکت سریع ارادی هر دو باعث ایجاد تعادل می‌گردند. در این مطالعه تمرینات اختلالی دو بار در هفته به مدت ۶ هفته صورت گرفت. باگذشت ۱ سال از دوره نظارت برافتادن و مقیاس فعالیت جسمانی برای افراد دارای معلولیت جسمانی (PASIPD)<sup>۱</sup> و شاخص ذهنی پیامد جسمانی و اجتماعی (SIPSO)<sup>۲</sup> برای رفع خطر افتادن و فعالیت بدنی و مشارکت، مشخص شد که میزان افتادن و محدودیت‌های فعالیت جسمانی در میان شرکت‌کنندگان پس از سکته کاهش می‌یابد. علاوه بر این، تعادل عملکرد و تحرک پذیری در گروه تحت تمرینات اختلالی نیز بهبود نشان داد.

## ۴-۲ بهبود کنترل تنه

یکی دیگر از درمان‌های عصبی-عضلانی تمرینات ورزشی تغییر وزن (WST)<sup>۳</sup> روی یک سطح بی‌ثبات تأثیر قابل توجه این تمرینات بر ثبات و تعادل تنه در افراد دچار سکته مزمن هست. بی‌ثباتی تنه یکی از مشکلات اصلی پس از سکته هست. طی یک مطالعه کنترل‌شده به‌صورت تصادفی، هجده نفر از افراد دچار سکته در دو گروه WST و گروه کنترل موردبررسی قرار گرفتند [۷۲]. گروه WST شامل یک برنامه ورزشی تغییر وزن برای ۳۰ دقیقه و سپس برنامه ورزشی سنتی برای ۳۰ دقیقه بود، درحالی‌که گروه کنترل یک برنامه ورزشی سنتی را برای ۶۰ دقیقه، ۵ بار در هفته به مدت ۴ هفته دریافت کردند.

- 
- 1- Physical Activity Scale for Individuals with Physical Disabilities
  - 2- Subjective Index of Physical and Social Outcome
  - 3- weight-shifting training

در این مطالعه از ۳ مقیاس نتیجه استفاده شد که عبارت‌اند از: خطای تغییر موقعیت تنه (TRE)<sup>۱</sup> به زاویه هدف در طول حرکات فعال تنه، مقیاس آسیب تنه (TIS) برای اندازه‌گیری میزان توانایی‌های کنترل تنه و TUGT برای اندازه‌گیری توانایی تعادل پویا. پس از تمرینات ورزشی، نمرات آزمون TRE، TIS و TUG در گروه WST نسبت به گروه کنترل بهبود چشمگیری را نشان داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش تغییر-وزن می‌تواند به بهبود کنترل تنه در افراد مبتلابه سکتة مزمن که نیمی از بدن آن‌ها فلج شده است کمک نماید.

#### ۳-۴ بهبود تعادل

تمرینات واقعیت مجازی (VRT)<sup>۲</sup> به بیماران پس از سکتة این امکان را می‌دهد تا با استفاده از نرم‌افزار و سخت‌افزار کامپیوتر با محیط مجازی ارتباط برقرار کرده و توانایی تعادل خود را افزایش دهند. طی یک مطالعه‌ای در یک گروه کنترل تصادفی [۷۳] که شامل ۲۲ بیمار دچار سکتة مغزی بود، بیماران به دو گروه شامل گروه شرکت‌کننده در یک سیستم بازی ویدیویی (VRBT) برای انجام دادن تمرینات واقعیت-مجازی و یک گروه کنترل تقسیم شدند. هر دو گروه تحت برنامه تمرینات توان‌بخشی (درمان جسمانی و شغلی) برای ۶۰ دقیقه در روز و ۵ بار در هفته به مدت ۶ هفته قرار گرفتند. گروه VRBT به مدت ۳۰ دقیقه در روز، ۳ بار در هفته به مدت ۶ هفته در VRBT شرکت کردند. توانایی تعادل پویا در این بیماران توسط BBS ارزیابی شد درحالی‌که تعادل در تحرک توسط TUGT اندازه‌گیری شد. گروه VRBT در مقایسه با گروه شاهد بهبودی قابل‌توجهی را در BBS و TUGT نشان دادند.

وجود اختلال در توانایی تعادل نه‌تنها باعث کاهش فعالیت عملکردی روزانه می‌گردد بلکه فعالیت‌های بدنی و اجتماعی فرد را نیز محدود می‌کند. پس از سکتة مغزی بایستی اختلال عملکرد تعادل،

---

4- trunk impairment scale  
1- Virtual reality training

عادی‌سازی و / یا بازسازی شود. تلاش‌های پیشرفته‌ای برای تمرینات مؤثر تعادلی صورت گرفته است [۷۴]. بر اساس این بررسی مشخص شد که درمان با بازی ویدیویی و تمرینات تعادل می‌تواند به افراد دچار سکتة مغزی کمک کرده تا بتوانند تعادل خود را به دست آورند و خطر افتادن آن‌ها را کاهش دهد.

#### ۵ مزیت‌های ورزش سنتی چینی

تمرینات سنتی چینی که شامل تای چی، بادوان جین، ییجین جینگ و لیوزی جو می‌باشند دارای یک تئوری ورزش روانی و جسمانی می‌باشند. تمرینات سنتی چینی یک خود-روش‌شناسی می‌باشد که توسط چینی‌های باستانی ابداع شده‌اند. تمرینات سنتی چینی برای افراد مسن مناسب می‌باشند زیرا یادگیری آن آسان، کم‌هزینه، بسیار امن بوده و سطح مناسب هوازی را فراهم می‌نمایند. از آنجایی که ورزش سنتی چینی ترکیبی از حرکات جسمانی با تمرکز ذهنی و آرامش [۷۵، ۷۶] هست لذا دارای مزایای بیشتری بر توان بخشی سکتة هست. برخی تحقیقات نشان می‌دهند که تمرینات سنتی چینی می‌توانند توانایی پیاده‌روی و تعادل و قدرت عضلانی فرد را افزایش داده و باعث بهبود عملکرد سیستم حرکتی فرد گردند [۷۷، ۷۸].

تای چی یک روش ورزشی رایج در میان سالمندان بوده و یک ورزش سنتی چینی به‌ویژه در آسیا هست. ورزش سنتی چینی شامل یک مداخله کمپلکس و چند مؤلفه‌ای هست که شامل عناصر جسمی، روحی-اجتماعی، معنوی، عاطفی و رفتاری هست [۷۹]. تای چی به‌عنوان یک ورزش بوده که از صدها سال پیش برای ترویج سلامت در چین فعالیت می‌شود و این روش ورزشی به‌تدریج در کشورهای غربی پذیرفته می‌شود. یک بررسی سیستماتیک نشان داده است که ورزش شدید تای چی باعث بهبود آمادگی جسمانی و عملکرد قلبی تنفسی و وضعیت عملکردی فرد می‌گردد. علاوه بر این،

تای چی به طور بالقوه‌ای برای بیماری‌های قلبی و عروقی در سالمندان، از جمله بیماران سکته مغزی، مفید هست [۸۰].

#### ۵-۱ بهبود تعادل و راه رفتن

کیم ح و همکاران [۸۱] طی یک مطالعه‌ای دریافتند که گروه آزمایشی شرکت‌کننده در ورزش تای چی (۶۰ دقیقه در یک‌زمان، دو بار در هفته که شامل ۱۰ حرکت مختلف برای ۶ هفته بود)، تفاوت آماری قابل توجهی در آزمون رسیدن به قابلیت عملکرد و شاخص راه رفتن پویا (که برای ارزیابی تعادل پویا استفاده شد) را نشان دادند. گروه آزمایشی اختلاف آماری قابل توجهی را در طول تاب خوردن و سرعت تاب خوردن نشان دادند. متوسط تغییرات در آزمون ۱۰ دقیقه پیاده‌روی و آزمون بلند شدن و رفتن زمان دار (که برای اندازه‌گیری توانایی راه رفتن مورد استفاده قرار گرفت) در گروه ورزشی بعد از مداخله از لحاظ آماری بسیار بیشتر از گروه کنترل بود. مطالعه دیگری [۸۲] که شامل ۸۰ بیمار همی پلازی پس از سکته مغزی دارای اختلال بالقوه در تعادل بودند نشان داد که نمرات BBS در گروه ورزشی تای چی بالاتر از گروه توان بخشی پس از ۱۲ هفته ورزش بود.

#### ۵-۲ کاهش خطر افتادن

یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی [۸۳] که توسط پیالی ر. ی و همکاران انجام شد نشان داد که شرکت در یک کلاس ۱ ساعته ورزش تای چی فرم کوتاه با ۲۴ حالت سبک یانگ ۳ بار در هفته به مدت بیش از ۱۲ هفته (شایع‌ترین شیوه) باعث کاهش میزان افتادن بیماران دچار سکته در مقایسه با بیمارانی می‌گردد که در تمرینات قدرتی، تمرینات دامنه حرکتی، یا مداخلات مراقبت روزمره شرکت می‌کنند. میزان خطر افتادن در افراد شرکت‌کننده در تای چی (۵ افتادن) نسبت به کسانی که در تمرینات قدرتی و تمرینات دامنه حرکتی (۱۴ افتادن) و گروه مراقبت معمول (۱۵ افتادن) قرار داشتند به اندازه دوسوم کاهش یافت. علاوه بر این، این محققین نتیجه گرفتند که تای چی، تمرینات قدرتی و

تمرینات دامنه حرکتی منجر به بهبود استقامت هوازی شده و برای برنامه‌های مبتنی بر جامعه مناسب بوده و باعث بهبود افراد دچار سکته و بازگشت آن‌ها به جامعه می‌گردند.

### ۳-۵ بهبود کیفیت زندگی

در یک مطالعه‌ای [۸۴] ۱۸ بیمار نجات‌یافته از اولین سکته، تحت یک تمرین ورزش تای چی به صورت روزانه یک ساعت، دو بار در هفته به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. این افراد بهبود قابل‌توجهی را در نیمرخ سلامت دوک<sup>۱</sup> نشان دادند که یک وضعیت سلامتی خود-گزارش‌شده برای ارزیابی چهار جنبه از جمله: وضعیت علائم و عملکرد جسمانی، اجتماعی و همچنین عملکرد عاطفی نظیر عملکرد عمومی و عملکرد اجتماعی هست. کیم ح و همکاران [۸۱] طی مطالعه‌ای نشان دادند که گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری را در کیفیت زندگی بر اساس نمرات SF-36 برای عملکرد جسمانی، درد جسمانی، سلامت عمومی، سرزندگی و از لحاظ طبقه‌بندی‌های سلامت روانی نشان می‌دهند.

### ۴-۵ تأثیر بر افسردگی

یک مطالعه [۸۵] که شامل ۶۸ بیمار پس از سکته بود، نشان داد که گروه آزمایشی (شرکت‌کننده در ورزش تای چی به مدت ۳۰ دقیقه در یک‌زمان، دو بار در هفته، برای ۵ هفته)، دارای اختلاف آماری معنی‌داری در میزان نمره‌های مقیاس درجه‌بندی افسردگی همیلتون بودند. بنابراین تأثیر تمرینات تای چی در بهبود افسردگی پس از سکته بهتر از ورزش اندام‌های طبیعی بود.

ورزش سنتی چینی نقش مهمی در بهبود عملکرد جسمانی در بیماران پس از سکته دارد. با این حال، ممکن است برخی عوارض جانبی نیز در این جمعیت رخ دهد که از جمله آن‌ها می‌توان به مشکلات عضلانی، افت فشارخون و سرگیجه اشاره کرد. تعدادی از این بیماران نیز ممکن است درد پشت، پا یا زانو را گزارش کنند همچنین احتمال خطر پیچ‌خوردگی مچ پا در این افراد با انجام این تمرینات

افزایش می‌یابد؛ بنابراین، هنگامی که از ورزش چینی برای توان‌بخشی بیماران دچار سکته استفاده می‌شود، بایستی مشکلات احتمالی را مورد توجه قرار داده و از آن به‌درستی استفاده کرد.

#### ۶ خلاصه

شواهد قوی، نقش مثبت تمرینات بدنی را در افراد نجات‌یافته از سکته نشان می‌دهد که شامل تمرینات ورزشی نظیر تمرینات هوازی، تمرینات قدرتی (به‌خصوص اندام فوقانی)، تمرینات انعطاف‌پذیری، تمرینات عصبی-عضلانی و / یا تمرینات سنتی چینی هست. مطالعات نشان می‌دهند که ورزش می‌تواند باعث بهبود بیماران دچار سکته مغزی از لحاظ فیزیولوژیکی، روان‌شناختی و همچنین حسگر حرکتی، قدرت، استقامت و عملکردی گردد. اگرچه برای اثبات دقیق آن‌ها نیاز به بررسی‌های بالینی تصادفی و سایر مطالعات به‌درستی طراحی شده هست ولی این بررسی کلی نشان می‌دهد که افراد بقاء یافته از سکته مغزی بایستی پس از سکته در یک دوره رژیم ورزشی شرکت نمایند.

تمرینات ورزشی به‌عنوان بخشی از مراقبت پس از سکته بوده که برای بیمار مفید هست. مراقبت و ورزشی که پس از سکته برای بیمار ارائه می‌شود بایستی شامل تمرینات ورزشی برای بهبود وضعیت کلی سلامت بیمار باشد. این مداخلات ممکن است خطر وقوع رویدادهای قلب و عروق در آینده از قبیل یک سکته مغزی دیگر و / یا انفارکتوس میوکارد را کاهش دهند.

هنگام مطالعه فرایند حرکت، بایستی همیشه شاخص‌های ایمنی مختلف در بیماران دچار سکته کنترل گردد. اگر هرگونه خطری در فرد رخ دهد، آزمون بایستی بلافاصله خاتمه یابد. موارد منع استفاده از روش ورزش‌درمانی برای بیماران دچار سکته مغزی شامل موارد زیر هست:

- فشارخون پایدار (BP) بیشتر از ۱۸۵/۱۱۰ Hg باوجود درمان؛



- تعداد گلبول قرمز پایین‌تر از  $1000000$ ؛ هماتوکریت (HCT) کمتر از  $25\%$ ؛ سطح گلوکز کمتر از  $50$  یا بیشتر از  $200$  میلی‌گرم / دسی لیتر؛
- استفاده از هپارین در  $48$  ساعت، PTT طولانی‌مدت یا INR بالا؛
- علائم بهبودی سریع؛
- سکته مغزی قبلی یا آسیب سر در مدت  $3$  ماه؛
- خونریزی قبلی جمجمه
- جراحی اصلی در  $14$  روز گذشته؛
- علائم سکته کوچک؛
- خونریزی‌های دستگاه گوارش در  $21$  روز قبل؛
- انفارکتوس قلبی
- کما یا استوپور

با آموزش و تشویق بیماران دچار سکته در مورد مزایای ورزش جسمانی پس از سکته مغزی و توسعه برنامه‌های مناسب سکته مغزی در بیمارستان‌ها و جوامع، توانایی جذب افراد به برنامه‌های توان‌بخشی پس از سکته مغزی را بهبود می‌بخشد. این برنامه‌ها که توسط متخصصان تمرینات ورزشی فرموله می‌شوند، بایستی پس از سکته مغزی ارائه‌شده و در سرتاسر طول بررسی رفتارهای تغییر شیوه زندگی و تأثیر آن‌ها بر سلامت کلی تداوم یابند.

### References

1. Pollock A, St George B, Fenton M et al (2014) Top 10 research priorities relating to life after stroke--consensus from stroke survivors, caregivers, and health professionals. *Int J Stroke* 9(3):313–320
2. Winstein CJ, Stein J, Arena R et al (2016) Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 47(6):e98–e169
3. Pang MY, Charlesworth SA, Lau RW et al (2013) Using aerobic exercise to improve health outcomes and quality of life in stroke: evidence-based exercise prescription recommendations. *Cerebrovasc Dis* 35(1):7–22
4. Hasan SM, Rancourt SN, Austin MW et al (2016) Defining optimal aerobic exercise parameters to affect complex motor and cognitive outcomes after stroke: a systematic review and synthesis. *Neural Plast* 2016(6):2961573
5. Constans A, Pin-Barre C, Temprado JJ et al (2016) Influence of aerobic training and combinations of interventions on cognition and neuroplasticity after stroke. *Front Aging Neurosci*. doi:10.3389/fnagi.2016.00164
6. Globas C, Becker C, Cerny J et al (2012) Chronic stroke survivors benefit from high-intensity aerobic treadmill exercise: a randomized control trial. *Neurorehabil Neural Repair* 26(1):85–95

7. Lennon O, Carey A, Gaffney N et al (2008) A pilot randomized controlled trial to evaluate the benefit of the cardiac rehabilitation paradigm for the non-acute ischaemic stroke population. *Clin Rehabil* 22(2):125–133
8. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O et al (2014) Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis* 40(4):1029–1038
9. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM et al (2010) Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 72(3):239–252
10. Batcho CS, Stoquart G, Thonnard JL (2013) Brisk walking can promote functional recovery in chronic stroke patients. *J Rehabil Med* 45(9):854–859
11. Cumming TB, Tyedin K, Churilov L et al (2012) The effect of physical activity on cognitive function after stroke: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 24(4):557–567
12. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM (2013) Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Int J Stroke* 8(1):38–45
13. El-Tamawy MSDM, Abd-Allah F et al (2012) Aerobic exercises improve blood flow and cognitive functions in anterior circulation ischemic strokes. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 49(1–2):305–308
14. Kluding PM, Tseng BY, Billinger SA (2011) Exercise and executive function in individuals with chronic stroke: a pilot study. *J Neurol Phys Ther* 35(1):11–17
15. Rand D, Eng JJ, Liu-Ambrose T et al (2010) Feasibility of a 6-month exercise and recreation program to improve executive functioning and memory in individuals with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 24(8):722–729
16. Hsu AL, Tang PF, Jan MH (2003) Analysis of impairments influencing gait velocity and asymmetry of hemiplegic patients after mild to moderate stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 84(8):1185–1193

17. Gama GL, de Lucena Trigueiro LC, Simao CR et al (2015) Effects of treadmill inclination on hemiparetic gait: controlled and randomized clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil* 94(9):718–727
18. Quaney BM, Boyd LA, McDowd JM et al (2009) Aerobic exercise improves cognition and motor function poststroke. *Neurorehabil Neural Repair* 23(9):879–885
19. Billinger SA, Mattlage AE, Ashenden AL et al (2012) Aerobic exercise in subacute stroke improves cardiovascular health and physical performance. *J Neurol Phys Ther* 36(4):159–165
20. Bang DH, Son YL (2016) Effect of intensive aerobic exercise on respiratory capacity and walking ability with chronic stroke patients: a randomized controlled pilot trial. *J Phys Ther Sci* 28(8):2381–2384
21. Toledano-Zarhi A, Tanne D, Carmeli E et al (2011) Feasibility, safety and efficacy of an early aerobic rehabilitation program for patients after minor ischemic stroke: A pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation* 28(2):85–90
22. Park BS, Kim MY, Lee LK et al (2015) The effects of a progressive resistance training program on walking ability in patients after stroke: a pilot study. *J Phys Ther Sci* 27(9):2837–2840
23. Son SM, Park MK, Lee NK (2014) Influence of resistance exercise training to strengthen muscles across multiple joints of the lower limbs on dynamic balance functions of stroke patients. *J Phys Ther Sci* 26(8):1267
24. Lee SB, Kang KY (2013) The effects of isokinetic eccentric resistance exercise for the hip joint on functional gait of stroke patients. *J Phys Ther Sci* 25(9):1177–1179
25. Michelle M, Ouellette MNKL, Jonathan FB et al (2006) High-intensity resistance training improves muscle strength, self-reported function, and disability in long-term stroke survivors. *Stroke* 35(6):1404–1409

26. Ivey FM, Prior SJ, Hafer-Macko CE et al (2016) Strength training for skeletal muscle endurance after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.018
27. Kim CMEJ, MacInthr DL, Dswson AS (2001) Effects of Isokinetic strength training on walking persons with stroke: a double-blind controlled pilot study. *J Stroke Cerebrovase Dis* 10(6):265–273
28. Flansber UBDD, Lexell J (2006) Knee muscle strength, gait performance, and perceived participation after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 87(7):974–980
29. Bohannon RW (2007) Muscle strength and muscle training after stroke. *J Rehabil Med* 39(1):14–20
30. Mehta PS, Viana R, Mays R et al (2012) Resistance training for gait speed and total distance walked during the chronic stage of stroke: a meta-analysis. *Top Stroke Rehabil* 19(6):471–478
31. Pak PC (2008) Strengthening to promote functional recovery poststroke: an evidence-based review. *Top Stroke Rehabil* 15(3):177–199
32. Bale SL (2008) Does functional strength training of the leg in subacute stroke improve physical performance? A pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 22(10–11):911–921
33. Dourbonnais DBS, Lepage Y, Beaudoin N et al (2002) Effect of force-feedback treatments in patients with chronic motor deficits after a stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 81(12):890–897
34. Duncan SS, Richards L, Gollub S et al (2003) Randomized clinical trail of therapeutic exercise in subacute stroke. *Stroke* 34(1):2173–2180
35. Pang MYEJ, Dawson AS, McKay HA et al (2005) A community-based fitness and mobility exercise program for older adults with chronic stroke: a randomized, controlled trail. *J Am Geriatr Soc* 53(10):1667–1674
36. Flansber UB, Lexell J (2008) Progressive resistance training after stroke: effects on muscle strength, muscle tone, gait performamnce and perceived participation. *J Rhabil Med* 40(1):42–48

37. Clark DJ, Patten C (2013) Eccentric versus concentric resistance training to enhance neuromuscular activation and walking speed following stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 27(4):335–344
38. Jennifer L, Hunnicutt SEA, Embry AE et al (2016) The effects of power training in young and older adults after stroke. *Stroke Res Treat* 2016(4):1–5
39. Rodrigo Fernandez-Gonzalo SF-G, Marc T, Cristina P et al (2016) Muscle, functional and cognitive adaptations after flywheel resistance training in stroke patients: a pilot randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil* 13(1):37
40. Ada L, Dorsch S, Canning CG (2006) Strengthening interventions increase strength and improve activity after stroke: a systematic review. *Aust J Physiother* 52(4):241–248
41. Ouellette MM, LeBrasseur NK, Bean JF et al (2004) High-intensity resistance training improves muscle strength, self-reported function, and disability in long-term stroke survivors. *Stroke* 35(6):1404–1409
42. Studenski S, Duncan PW, Perera S et al (2005) Daily functioning and quality of life in a randomized controlled trial of therapeutic exercise for subacute stroke survivors. *Stroke* 36(8):1764–1770
43. Song GB, Park EC (2015) Effects of chest resistance exercise and chest expansion exercise on stroke patients' respiratory function and trunk control ability. *J Phys Ther Sci* 27(6):1655–1658
44. Marzolini S, Oh P, McIlroy W et al (2013) The effects of an aerobic and resistance exercise training program on cognition following stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 27(5):392–402
45. Aidar FJ, de Oliveira RJ, Silva AJ et al (2012) The influence of resistance exercise training on the levels of anxiety in ischemic stroke. *Stroke Res Treat* 2012(7):298375
46. Selles RW, Li X, Lin F et al (2005) Feedback-controlled and programmed stretching of the ankle plantarflexors and dorsiflexors in stroke: effects of a 4-week intervention program. *Arch Phys Med Rehabil* 86(12):2330–2336

47. Wu CL, Huang MH, Lee CL et al (2006) Effect on spasticity after performance of dynamic-repeated- passive ankle joint motion exercise in chronic stroke patients. *Kaohsiung J Med Sci* 22(12):610–617
48. Ada L, Goddard E, McCully J et al (2005) Thirty minutes of positioning reduces the development of shoulder external rotation contracture after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 86(2):230–234
49. Nuyens GE, De Weerd WJ, Spaepen AJ et al (2002) Reduction of spastic hypertonia during repeated passive knee movements in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 83(7):930–935
50. Bressel E, McNair PJ (2002) The effect of prolonged static and cyclic stretching on ankle joint stiffness, torque relaxation, and gait in people with stroke. *Phys Ther* 82(9):880–887
51. Weijer VC, Gorniak GC, Shamus E (2003) The effect of static stretch and warm-up exercise on hamstring length over the course of 24 hours. *J Orthop Sports Phys Ther* 33(12):727–733
52. Decoster LC, Cleland J, Altieri C et al (2005) The effects of hamstring stretching on range of motion: a systematic literature review. *J Orthop Sports Phys Ther* 35(6):377–387
53. Guissard N, Duchateau J (2006) Neural aspects of muscle stretching. *Exerc Sport Sci Rev* 34(4):154–158
54. Kokkonen J, Nelson AG, Eldredge C et al (2007) Chronic static stretching improves exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 39(10):1825–1831
55. Radford JA, Burns J, Buchbinder R et al (2006) Does stretching increase ankle dorsiflexion range of motion? A systematic review. *Br J Sports Med* 40(10):870–875
56. Reid DA, McNair PJ (2004) Passive force, angle, and stiffness changes after stretching of hamstring muscles. *Med Sci Sports Exerc* 36(11):1944–1948

57. Guissard N, Duchateau J (2004) Effect of static stretch training on neural and mechanical properties of the human plantar-flexor muscles. *Muscle Nerve* 29(2):248–255
58. Jeon HJ, An S, Yoo J et al (2016) The effect of monkey chair and band exercise system on shoulder range of motion and pain in post-stroke patients with hemiplegia. *J Phys Ther Sci* 28(8):2232–2237
59. Marzolini S, Tang A, McIlroy W et al (2014) Outcomes in people after stroke attending an adapted cardiac rehabilitation exercise program: does time from stroke make a difference? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23(6):1648–1656
60. Dias CP, Freire B, Goulart NB et al (2016) Muscle architecture and torque production in stroke survivors: an observational study. *Top Stroke Rehabil* 24(3):206–213
61. Allison R, Shenton L, Bamforth K et al (2016) Incidence, time course and predictors of impairments relating to caring for the profoundly affected arm after stroke: a systematic review. *Physiother Res Int* 21(4):210–227
62. Gao F, Ren Y, Roth EJ et al (2011) Effects of repeated ankle stretching on calf muscle-tendon and ankle biomechanical properties in stroke survivors. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 26(5):516–522
63. Jang WH, Kwon HC, Yoo KJ et al (2016) The effect of a wrist-hand stretching device for spasticity in chronic hemiparetic stroke patients. *Eur J Phys Rehabil Med* 52(1):65–71
64. Jo HM, Song JC, Jang SH (2013) Improvements in spasticity and motor function using a static stretching device for people with chronic hemiparesis following stroke. *NeuroRehabilitation* 32(2):369–375
65. Lincoln NB, Parry RH, Vass CD (1999) Randomized, controlled trial to evaluate increased intensity of physiotherapy treatment of arm function after stroke. *Stroke* 30(3):573–579



66. Anderson C, Rubenach S, Mhurchu CN et al (2000) Home or hospital for stroke rehabilitation? Results of a randomized controlled trial: I: health outcomes at 6 months. *Stroke* 31(5):1024–1031
67. Koc A (2015) Exercise in patients with subacute stroke: a randomized, controlled pilot study of home-based exercise in subacute stroke. *Work* 52(3):541–547
68. Roerdink M, Lamoth CJ, Kwakkel G et al (2007) Gait coordination after stroke: benefits of acoustically paced treadmill walking. *Phys Ther* 87(8):1009–1022
69. Glaister BC, Bernatz GC, Klute GK et al (2007) Video task analysis of turning during activities of daily living. *Gait Posture* 25(2):289–294
70. Hyndman D, Ashburn A, Stack E (2002) Fall events among people with stroke living in the community: circumstances of falls and characteristics of fallers. *Arch Phys Med Rehabil* 83(2):165–170
71. Mansfield A, Aquilino A, Centen A et al (2015) Perturbation training to promote safe independent mobility post-stroke: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 15:87
72. Jung K, Kim Y, Chung Y et al (2014) Weight-shift training improves trunk control, proprioception, and balance in patients with chronic hemiparetic stroke. *Tohoku J Exp Med* 232(3):195–199
73. Cho KH, Lee KJ, Song CH (2012) Virtual-reality balance training with a video-game system improves dynamic balance in chronic stroke patients. *Tohoku J Exp Med* 228(1):69–74
74. Morone G, Tramontano M, Iosa M et al (2014) The efficacy of balance training with video game-based therapy in subacute stroke patients: a randomized controlled trial. *Biomed Res Int* 2014(10):580861
75. Hall AM, Maher CG, Lam P et al (2011) Tai chi exercise for treatment of pain and disability in people with persistent low back pain: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 63(11):1576–1583

76. Li F (2014) Transforming traditional Tai Ji Quan techniques into integrative movement therapy-Tai Ji Quan: moving for better balance. *J Sport Health Sci* 3(1):9–15
77. Zheng G, Li S, Huang M et al (2015) The effect of Tai Chi training on cardiorespiratory fitness in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10(2):e0117360
78. Li F, Harmer P, Fitzgerald K et al (2012) Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 366(6):511–519
79. Wang C, Schmid CH, Rones R et al (2010) A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med* 363(8):743–754
80. Verhagen AP, Immink M, Meulen A et al (2004) The efficacy of Tai Chi Chuan in older adults: a systematic review. *Fam Pract* 21(1):107–113
81. Kim H, Kim YL, Lee SM (2015) Effects of therapeutic Tai Chi on balance, gait, and quality of life in chronic stroke patients. *Int J Rehabil Res* 38(2):156–161
82. Xu XD, Zhang H, Bai J et al (2014) Analysis of curative effect for Tai chi on the balance function of patients with hemiplegia after stroke. *Hebei Cangzhou Integ Med Hosp* 36(8):1149–1150
83. Taylor-Piliae RE, Hoke TM, Hepworth JT et al (2014) Effect of Tai Chi on physical function, fall rates and quality of life among older stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 95(5):816–824
84. Hart J, Kanner H, Gilboa-Mayo R et al (2004) Tai Chi Chuan practice in community-dwelling persons after stroke. *Int J Rehabil Res* 27(4):303–304
85. Li YI HXJ, Cui LN (2012) Clinical observation on sitting Tai Chi exercise used for 30 cases of patients with depression after stroke. *Chin Nurs Res* 26(8):2254–2256

## فصل ۱۰

شواهدی مبنی بر تأثیر تمرینات ورزشی بر پرفشاری خون ریوی  
آبراهام ساموئل بابو، رز آرینا و نورمن ر. موریس

## خلاصه

پرفشاری خون ریوی (PH)<sup>۱</sup> یک وضعیت مزمن و ناتوان کننده هست که به شدت بر ظرفیت تحمل ورزشی و کیفیت زندگی فرد تأثیر می گذارد. گرچه اغلب درمان‌ها صرفاً بر مداخله پزشکی متمرکز شده‌اند ولی شواهد روزافزون نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی تأثیر مثبتی بر فشارخون ریوی بالا می‌گذارند. در این فصل، اساس فیزیولوژیکی مختلف برای عدم تحمل ورزشی مشاهده شده در PH و اساس تمرینات ورزشی مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت. همچنین در این فصل شواهد اخیر مربوط به تمرینات ورزشی خلاصه شده و مسیرهای بالقوه پیشنهاد شده برای سازگاری به تمرینات ورزشی ارائه شده است. با وجود اینکه این مقاله برای پزشکان در نظر گرفته شده با این حال در این فصل جزئیات مربوط به ارزیابی عدم تحمل ورزش، تجویز ورزش و راه‌اندازی مراکز توان بخشی برای PH مورد بحث قرار خواهد گرفت.

کلمات کلیدی: ورزش • تست ورزش قلبی - ریوی • فشارخون شریانی - ریوی • توان‌بخشی

#### ۱ مقدمه

پرفشاری خون ریوی (PH) یک‌حالتی بوده که با افزایش شیوع خود همراه با افزایش سایر بیماری‌ها از قبیل نارسایی قلبی (HF) و بیماری مزمن انسداد ریه (COPD)<sup>۱</sup> توجه جهانیان را به خود جلب کرده است. اخیراً سمپوزیوم جهانی پرفشاری خون ریوی در فرانسه، PH را به پنج گروه علمی مجزا طبقه‌بندی می‌کند که از نظر بالینی به هم مرتبط می‌باشند [۲]. با این حال، بر اساس پارامترهای همودینامیکی، PH می‌تواند به‌عنوان پیش‌از-مویرگی، پس‌از-مویرگی، پس‌از-مویرگی جداشده و ترکیبی از پس‌و پیش‌از مویرگی نیز طبقه‌بندی گردد [۳، ۴]. بازسازی عروق ریوی با ایجاد تغییرات در همودینامیک‌ها مرتبط بوده که این تغییرات به علت اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال ریه و عضلات صاف عروقی رخ می‌دهد [۵]. تمامی این تغییرات ناشی از مکانیسم‌های مختلف فیزیولوژیکی به محدود شدن بسیار زیاد انجام ورزش منجر شده و باعث ایجاد علائمی از قبیل تنگی نفس، خستگی و سنکوپ می‌شوند [۶-۸].

درمان‌های اخیر از طریق استفاده از هر روش درمان ترکیبی متوالی یا از طریق استفاده از یک روش درمان ترکیبی اولیه دوگانه یا سه‌گانه روی سه مسیر اصلی بازسازی عروق ریوی (مسیر اندوتلین، مسیر نیتریک اکساید و مسیر پروستاگلین) متمرکز شده است [۹]. با این پیشرفت در درمان‌های پزشکی، فقط طول عمر بیماران افزایش می‌یابد ولی اغلب افراد بازمانده از بیماری PH از لحاظ ظرفیت عملکرد

---

1- chronic obstructive pulmonary disease

و کیفیت زندگی دچار ضعف می‌شوند [۱۰، ۱۱]. بنابراین در این افراد لازم است که تلاش‌هایی برای بهبود عملکرد و کیفیت زندگی از طریق مداخلات درمانی مختلف نظیر تمرینات ورزشی صورت بگیرد. این فصل بر مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مختلف محدودکننده عملکرد ورزشی، اساس تمرینات ورزشی، ارزیابی ظرفیت ورزشی فرد و بررسی مطالب به‌روزرسانی شده در مورد تمرینات ورزشی در افراد دارای PH تمرکز خواهد کرد. علاوه بر این، در این فصل اطلاعات کلیدی در مورد راه‌اندازی مرکز توان‌بخشی PH نیز مطالبی شرح داده خواهد شد.

## ۲ محدودیت‌های ورزشی در پرفشاری خون ریوی

عدم تحمل ورزش، یک مشخصه اصلی در تمامی انواع PH هست. وجود برهمکنش پیچیده بین دستگاه‌های ریوی، قلب و عروق و اسکلتی-عضلانی مسئول این عدم تحمل ورزشی در افراد دارای PH هست. مطالعات اولیه سان و همکاران، مکانیسم‌های مرکزی و محیطی مختلف دخیل در PH ایدیوپاتیک (هر چیزی که بدون علت خاصی بروز کند) در تست ورزش قلبی-ریوی (CPX) را شناسایی کردند [۱۲]. یک بررسی اخیر، فاکتورهای مختلف محدودکننده برای علل مختلف PH و مکانیسم‌های احتمالی پیش‌بینی‌شده برای آن را توصیف می‌نماید که PH از طریق این سیستم‌های مختلف شامل بطن راست و چپ، گردش خون ریه، سیستم تنفسی و عضلات اسکلتی در کاهش تحمل ورزش سهم خواهد داشت.

### ۲-۱ همودینامیک‌ها و محدودیت‌های ورزشی

یکی از مشخصه‌های کلیدی در PH بروز تغییر همودینامیکی در گردش خون ریه هست. تغییرات در مقاومت عروق ریوی (PVR) و فشارهای شریان ریوی (PAP) در شرایط عادی، باعث کاهش و حفظ کافی گردش خون شده و هموستازی خون را تضمین می‌نماید [۷]. در یک فرد سالم، پاسخ به ورزش باعث افت در PVR ثانویه و به‌کارگیری بستر عروق می‌گردد. علاوه بر این، بروز کمترین تغییر در قطر

این عروق باعث افزایش تقریباً چهار برابری در PVR می‌شود [۷]. تمامی این‌ها مشابه تغییرات در انسداد عروق ریوی هست که در آن یک کاهش ۲ درصدی در هر میلی‌متر جیوه از PAP متوسط در طول برون دهی بالای قلب اتفاق می‌افتد [۱۳]. باین‌حال، وقوع یک تغییر ناچیز به‌اندازه ۰/۱ درصد در هر میلی‌متر جیوه باعث افزایش بسیار زیاد PAP متوسط شده که این نیز باعث محدودیت ورزشی می‌شود. PVR بالا بر بطن راست (RV) تأثیر گذاشته و این امر نیز منجر به عدم جفت شدن RV و عروق ریوی می‌گردد [۱۴]. یک مطالعه اخیر نشان می‌دهد که نسبت جفت‌شدگی دهلیزی-بطنی در زمان استراحت تغییر یافته و این نسبت در طول ورزش قادر به افزایش نبوده و در نتیجه باعث ایجاد اختلال عملکرد RV و محدود شدن ورزش می‌شود [۱۵].

تغییر اندازه RV به‌نوبه خود فشار بطن چپ (LV) را کاهش داده که متعاقب آن با تأثیر بر کشش LV می‌تواند CO را تحت تأثیر قرار دهد [۱۶، ۱۷]. این چرخه با پیشرفت عدم جفت شدن ادامه یافته و در نتیجه بر انقباض RV تأثیر می‌گذارد [۱۸]. در شرایطی مانند HF همراه با کسر خروجی کاهش یافته PAP(HFrEF) به تدریج افزایش خواهد یافت که این نیز به دلیل افزایش طولانی مدت PCWP هست [۱۹]. باین‌حال HF همراه با کسر خروجی حفظ‌شده (HFpEF)، در فشار دهلیز چپ افزایش یافته که منجر به بازسازی و کاهش انطباق بستر شریانی ریه و در نتیجه افزایش بار نوسان بر RV می‌گردد [۲۰].

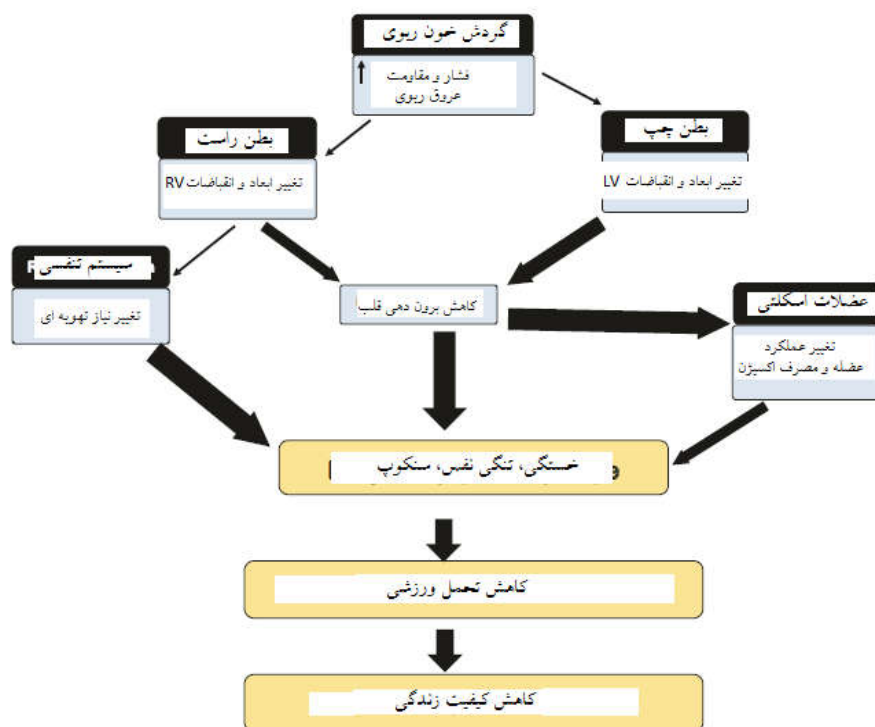
## ۲-۲ عملکرد قلبی - تنفسی و محدودیت ورزشی

عملکرد قلبی - تنفسی توسط تست ورزش قلبی ریوی (CPX) مورد ارزیابی قرار گرفته که در حال حاضر دارای سطح B، کلاس IIa برای ارزیابی تشخیصی بوده [۲۱] و در ابتدا برای توصیف دو مسیر بالقوه در عدم تحمل ورزش در PAH، یعنی افزایش نیاز تهویه و اختلال در انقباض عضلانی (که در بخش ۲،۳ توضیح داده خواهد شد) مورد استفاده قرار می‌گرفت [۱۲].

این تغییرات در بیماری مزمن ریوی و PH مزمن ترومبوآمبولی (گروه ۳ و گروه ۴) بیشتر یافت می‌شوند. تغییر انتشار در بیماری مزمن ریوی به علت تغییر بیومکانیک قفسه سینه و ایجاد هیپوکسی ناشی از تنگ و گشاد شدن عروق و افزایش مقاومت عروق محیطی رخ می‌دهد [۲۲] [۲۳]. علاوه بر این، CTEPH ناشی از افزایش تهویه فضای مرده، کاهش غیرطبیعی در مقدار مکش نهایی دی‌اکسید کربن ( $P_{ETCO_2}$ )<sup>۱</sup> و افزایش غیرطبیعی در رابطه تولید تهویه دقیقه‌ای - دی‌اکسید کربن ( $V^E / \dot{V}CO_2$ ) را نشان می‌دهد [۲۴]. این حالت در سایر اشکال PH از قبیل PH ایدئوپاتیک H ناشی از بیماری‌های مادرزادی قلبی و اختلالات بافت همبند نیز مشاهده می‌شود [۲۵].

### ۳-۲ عضلات و محدودیت ورزشی

علاوه بر تغییر همودینامیک های ریوی و سیستم‌های قلبی-تنفسی، اختلالات عضلانی (محیطی و تنفسی) نیز در ایجاد محدودیت‌های ورزشی سهم می‌باشند. تحویل ضعیف اکسیژن در محیط ناشی از تغییرات گردش خون به علت تولید اسیدلاکتیک باعث محدودیت ورزشی می‌شود [۲۶]. علاوه بر این، برون دهی محدود قلب نیز می‌تواند باعث فعال شدن بیش از حد سیستم‌های سمپاتیک مشابه آنچه در HF دیده شد گردد [۲۷]. این عوامل هر دو می‌توانند در میوپاتی کلی مشاهده شوند [۲۸]. بررسی‌ها نشان داده است که دیافراگم همراه با عضلات محیطی نیز نقش زیادی در محدودیت‌های ورزشی دیده شده در PH دارند [۲۹]. اخیراً ثابت شده است که تغییرات در قدرت عضلات تنفسی رابطه قوی با ظرفیت عملکردی ( $r = 0/40$ ) و فعالیت بدنی ( $r = 0/38 - 0/61$ ) برای فعالیت بدنی شدید و متوسط دارد [۳۰].



شکل ۱۰،۱ خلاصه‌ای از مکانیسم‌های دخیل در محدودیت‌های ورزشی در شرایط فشارخون ریوی بالا

بنابراین، سهم سیستم‌های مختلف در محدودیت‌های ورزشی در PH خلاصه‌شده است. شکل ۱۰،۱ شماتیکی از برهمکنش پیچیده سیستم‌های مختلف فیزیولوژیکی را ارائه می‌دهد.

### ۳ اساس تمرینات ورزشی

تمرینات ورزشی دارای مزایای متعددی بر سیستم قلبی عروقی و سیستم عضلات اسکلتی می‌باشند [۳۱، ۳۲]. بررسی‌ها نشان داده است که بیماران دارای HF و COPD پاسخ خوبی به تمرینات ورزشی نشان داده و ورزش کردن در این بیماران باعث بهبود ظرفیت ورزشی، کیفیت زندگی و طول عمر آنها می‌گردد [۳۳]. هر دو بیماری PH و HF از لحاظ محدودیت در کارایی ورزشی مشابه می‌باشند. در هر دو بیماری فاکتورهای مرکزی، عملکرد عروقی، سیستم تنفسی و عضلات محیطی در ایجاد محدودیت



ورزشی در این بیماران نقش دارند [۳۴، ۶]. مطالعات انجام شده در افراد دارای HF نشان می‌دهد که مکانیسم‌های بالقوه‌ای برای بهبود تغییرات به وجود آمده در سیستم‌های عصبی-هورمونی، عملکرد اندوتلیال، اثرات ضدالتهابی، اثرات قلبی عروقی و تغییرات عضله اسکلتی وجود دارند [۳۵]. با توجه به این اثرات مشاهده شده در بیماران مبتلا به HF، منطقی است که فرض کرد این اثرات مشابه در یک بیمار مبتلا به PH بدون شک پیامدها را همراه با تمرینات ورزشی بهبود خواهد بخشید. در واقع نتایج به دست آمده از مطالعات صورت گرفته روی افراد دارای HF برای نشان دادن اثرات آنتی‌اکسیدانی تمرینات ورزشی و بهبود عملکرد عروقی را می‌توان به افراد دارای بیماری PH نیز مطابقت داد [۳۶].

از زمان انتشار اولین کارآزمایی کنترل شده تصادفی در رابطه با تمرینات ورزشی در انسان [۳۶]، مطالعات انجام شده مزیت‌های قابل توجه تمرینات ورزشی در آمادگی قلبی تنفسی (حداکثر  $VO_2$ )، ظرفیت عملکرد (مسافت ۶ دقیقه پیاده‌روی - ۶MWD) و عملکرد عضلات تنفسی و محیطی در افراد مبتلا به PH را نشان می‌دهد. دیسای و چانیک (۲۰۰۸) اساس تمرینات ورزشی را مشخص نمودند [۳۷]. این محققین همچنین مزایای ورزش در بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD) و مکانیسم‌های آن‌ها را به عنوان دلایل بالقوه برای تأیید بیشتر نقش تمرینات ورزشی در بهبود این بیماری نشان دادند. از آن زمان به بعد بررسی سیستماتیک مطالعات موجود، نقش و مزایای تمرینات ورزشی در بهبود عملکردهای مختلف بدن را مورد تأیید قرارداد [۳۸-۴۰]؛ بنابراین، به نظر می‌رسد که تمرینات ورزشی از طریق مکانیسم‌های مختلفی که هنوز نیاز به توضیح دارند، بر پیامدهای بالینی و عملکردی PH تأثیر می‌گذارند.

۴ شواهدی مبنی بر تأثیر تمرینات ورزشی در فشارخون بالای ریه تا اوایل سال ۲۰۰۰ وجود شواهدی مبنی بر اثرات تمرینات ورزشی در PH بسیار کم بود. با این حال، تعداد زیادی از کارآزمایی‌ها برای بررسی این موضوع در سراسر جهان ثبت شده است [۴۱]. اخیراً

بررسی‌ها و متا‌آنالیزهای فراوانی در رابطه با این موضوع صورت گرفته و هرکدام بر جنبه‌های مختلفی از آن متمرکز شده‌اند [۳۸-۴۰]. علاوه بر این، اخیراً نیز نتایج یک بازبینی کوکران در کارآزمایی‌های کنترل‌شده به‌صورت تصادفی منتشر شده است [۴۲].

این بخش از فصل مجموعه‌ای از اطلاعات به‌دست‌آمده از تمامی این بررسی‌ها را جمع‌آوری نموده است. در میان این سه بررسی اخیر، فقط یکی از این مطالعات شامل تمامی فرم‌های طراحی مطالعه هست [۴۰]، درحالی‌که دو مطالعه دیگر فقط بر کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی متمرکز شده‌اند [۳۸، ۳۹]. علاوه بر ۱۵ کارآزمایی موجود در بررسی سیستماتیک، چهارمقاله دیگر از آخرین بررسی انجام‌شده در این مطالعه منتشر شده است [۴۳-۴۶]، لذا تاکنون در مجموع ۱۹ کارآزمایی کنترل‌شده به‌صورت تصادفی منتشر شده است. خلاصه‌ای از این مطالعات در جدول ۱۰،۱ ارائه شده است.

همان‌طور که مشاهده شد، نتایج اغلب مطالعات وجود تغییراتی در ظرفیت عملکرد و کیفیت زندگی را نشان می‌دهند. متا‌آنالیز و بررسی‌های سیستماتیک اخیر وجود مزایای قابل توجه در رابطه با ظرفیت ورزشی، عملکرد و کیفیت زندگی را مورد تأیید قرار داده است [۳۸-۴۰، ۴۷]. در حال حاضر نتایج کارآزمایی بالینی تصادفی [۳۶، ۴۴، ۴۵، ۴۸-۵۰] نشان می‌دهد که ورزش تأثیر مثبت زیادی بر ظرفیت ورزشی (اوج  $VO_2$ )، آزمون ۶ دقیقه پیاده‌روی، (۶MWD)، فشار سیستولیک بطن راست (RVSP)، متوسط PAP، PVR و کیفیت زندگی می‌گذارد. علاوه بر این مطالعات اخیر استفاده از ورزش مبتنی بر خانه در کودکان مبتلا به PH را مورد ارزیابی قرار دادند [۵۱]. با این حال، علیرغم ادبیات روزافزون، مدارک مبتنی بر تمرینات ورزشی کم بوده و این مدارک و شواهد از لحاظ کیفیت ضعیف می‌باشند [۴۲]. علاوه بر این، بسیاری از مدارک موجود حاصل نتایج مطالعات صورت گرفته از یک برنامه تمرینات ورزشی مبتنی بر بستری در بیمارستان و به دنبال آن یک برنامه مبتنی بر خانه هست.

پیوستن به این مدل پرهزینه تمرینات ورزشی در بسیاری از برنامه‌های توان‌بخشی استاندارد در سرتاسر جهان بسیار دشوار هست [۵۲، ۵۳].

جدول ۱۰،۱ خلاصه‌ای از مطالعات مختلف موجود در بررسی							
منبع	N	طرح	درجه NYHA در ثبت‌نام	علت PH	مداخله (شدت)	مدت‌زمان	نتایج
[۳۶]	۳۰	RCT	II – IV	CTEPH, PAH	ورزش + تمرینات عضلات تنفسی	۳ هفته - مبتنی بر بستری و ۱۲ هفته - مبتنی بر خانه	۸۵ متر افزایش پس از ۳ هفته و ۹۶ متر بعد از ۱۵ هفته برای ۶MWD ( $p < ۰/۰۰۱$ ) QoL بهبودیافته در عملکرد جسمانی و سرزندگی ( $p < ۰/۰۰۵$ )
[۶۲]	۲	گزارش مورد		PAH و iPH ناشی از اسکرودرمی	چرخ‌کار سنج (حداکثر بارکار ۵۰ درصد)	۶ هفته - مبتنی بر موسسه، ۳ روز در هفته	افزایش ۴ و ۲۴ درصدی در حداکثر VO2 QoL بهبودیافته
[۶۵]	۱۹	قبل و بعد	II – III	iPH	دوچرخه‌سواری و تمرینات عضله چهار سر با حفظ SpO2 بیشتر از ۸۵ درصد و HR کمتر از ۱۲۰ bpm	۱۲ هفته - مبتنی بر بیمار سرپایی	افزایش ۴ درصدی در ۶MWD ( $p = ۰/۱۳$ ) افزایش دربار کاری AT از ۳۲ تا ۴۶ وات؛ افزایش ۱۳ و ۳۴ درصدی در استقامت و قدرت عضلات چهار سر ( $p < ۰/۰۰۳$ ) افزایش ۱۳ و ۳۴ درصدی در استقامت و قدرت عضلات چهار سر ( $p < ۰/۰۰۵$ )
[۸۵]	۸	آزمایش کنترل شده	II – III	بیماری قلبی مادرزادی	تمرینات دوره‌ای روی دوچرخه و تمرینات	۲ روز در هفته برای ۱۲ هفته - مبتنی	بدون تغییر قابل‌ملاحظه‌ای در ۶MWD و QoL

جدول ۱۰,۱ خلاصه‌ای از مطالعات مختلف موجود در بررسی

	غیر تصادفی		مقاومتی	بر بیمار سرپایی	
[۶۳]	۵	سری‌های مورد	II - III	iPH	تمرینات هوازی و مقاومتی (حداکثر بارکاری ۶۰٪ و ۷۰ درصد MVC)
				۱۲ هفته - مبتنی بر بیمار سرپایی	۵۸ متر بهبود در ۶MWD ( $p = ۰/۰۱$ )
[۶۴]	۲۲	آزمایش کنترل شده غیر تصادفی	II - III	iPH و CTEPH	تمرینات هوازی و مقاومتی + بالا رفتن از پله (۶۰ تا ۸۰ درصد HRmax)
				۱۲ هفته - مبتنی بر بیمار سرپایی و خانه	۳۲ متر و ۱/۱ میلی لیتر / کیلوگرم در دقیقه بهبود در ۶MWD و حداکثر VO2 ( $P < ۰/۰۵$ )
[۵۴]	۵۸	قبل و بعد	II - IV	iPH	تمرین هوازی و مقاومتی + تمرینات عضلات دمی
				۳ هفته - مبتنی بر بستری و ۱۲ هفته - مبتنی بر خانه	۸۷ متر و ۰/۵ میلی لیتر بر کیلوگرم بر دقیقه برای ۶MWD و حداکثر VO2 ( $P < ۰/۰۰۱$ ) بهبود در تمامی حوزه‌های SF36 ( $P < ۰/۰۵$ )
[۵۶]	۱۸۳	قبل و بعد	II - IV	PAH, CTEPH, PH ناشی از بیماری قلبی ریوی	ورزش + تمرینات عضلات دمی
				۳ هفته - مبتنی بر بستری و ۱۲ هفته - مبتنی بر خانه	۶۸ متر پس از ۳ هفته و ۷۸ متر بعد از ۱۵ هفته برای ۶MWD ( $P < ۰/۰۰۱$ ) QoL بهبودیافته ( $P < ۰/۰۵$ )
[۵۷]	۲۱	قبل و بعد	II - IV	PAH به علت CTD	ورزش + تمرینات عضلات دمی
				۳ هفته - مبتنی بر بستری و ۱۲ هفته - مبتنی بر خانه	۶۷ متر افزایش پس از ۳ هفته و ۷۸ متر بعد از ۱۵ هفته برای ۶MWD ( $P < ۰/۰۵$ ) QoL بهبودیافته ( $P < ۰/۰۵$ )

جدول ۱۰،۱ خلاصه‌ای از مطالعات مختلف موجود در بررسی

[۵۵]	۳۵	قبل از-بعد از	II – IV	CTEPH	ورزش + تمرینات عضلات دمی	۳ هفته - مبتنی بر بستری و ۱۲ هفته - مبتنی بر خانه	۶۱ متر افزایش پس از ۳ هفته و ۷۱ متر پس از ۱۵ هفته ۱/۹ میلی‌لیتر / کیلوگرم در دقیقه در حداکثر VO <sub>2</sub> پس از ۱۵ هفته QoL بهبودیافته (P < ۰/۰۵) بیش از ۲۰٪ کاهش در NT-proBNP در ۳ هفته میزان بقا ۱، ۲ و ۳ سال ۹۷٪، ۹۴٪ و ۸۶٪
[۴۸]	۲۳	RCT	I – IV	PAH	آموزش در مقابل تمرینات ورزشی	۱۰ هفته سرپایی	افزایش ۵۶ متر در ۶MWD همراه با تمرینات ورزشی (p = ۰/۰۰۲) بهبود در دو مقیاس QoL (P < ۰/۰۵)
[۵۸]	۲۰	قبل از-بعد از	II – IV	PAH ناشی از CHD	ورزش + تمرینات عضلات دمی	۳ هفته - مبتنی بر بستری و ۱۲ هفته - مبتنی بر خانه	افزایش ۶۳ متر پس از ۳ هفته و افزایش ۶۷ متر بعد از ۱۵ هفته برای ۶MWD (P < ۰/۰۰۱) افزایش در حداکثر VO <sub>2</sub> از ۸/۳ لیتر در دقیقه تا ۹/۰۲ و ۹/۲۵ لیتر در دقیقه به ترتیب در ۳ و ۱۵ هفته بهبود قابل‌ملاحظه‌ای فقط در درد بدن ۱۰۰٪ بقا در سال‌های ۱ و ۲. بررسی عمل پیوند ۱۰۰ و ۹۳ درصد در سال‌های ۱ و ۲
[۴۹]	۲۰	RCT	II – III	.PAH .CTD .CTEPH	ورزش + تمرینات عضلات دمی	۳ هفته بستری	بهبودی ۹۱ متر در گروه تجربی در ۶MWD (p = ۰/۰۰۸)

جدول ۱۰،۱ خلاصه‌ای از مطالعات مختلف موجود در بررسی							
			پرفشاری خون سیستم پورتال				
۵۳ متر افزایش در MWD <sub>۶</sub> (p= ۰/۰۰۳) با تمرینات ورزشی بهبود نمرات خستگی	۱۰ هفته این مطالعه همان مطالعه‌ای است که توسط جان و همکاران صورت گرفته است	ورزش + تمرینات عضلات دمی	PAH, CTD	I – IV	RCT	۲۴	[۵۰]
افزایش ۹۲ متر پس از ۳ هفته و افزایش ۸۱ متر پس از ۱۵ هفته در MWD <sub>۶</sub> (p < ۰/۰۰۱) بهبود P <sub>Imax</sub> به اندازه ۱ kPa (p= ۰/۰۸۶)، P <sub>E</sub> max به اندازه ۲/۳ kPa (p= ۰/۰۲۱) و SnPna به اندازه ۱/۳ kPa (p= ۰/۰۲۵) در ۱۵ هفته	۳ هفته - مبتنی بر بستری و ۱۲ هفته - مبتنی بر خانه		PAH	III – IV	سری‌های مورد	۷	[۶۱]
۳۳ متر بهبود در MWD <sub>۶</sub> بهبود در QoL	۱۲ هفته، مبتنی بر خانه	تمرینات استقامتی + قدرتی	CTEPH	II – III	سری‌های مورد	۸	[۴۳]
۵۰ متر بهبود در MWD <sub>۶</sub> بهبود در مؤلفه در نیم‌رخ سلامت ناتینگهام ۲۶ و ۱۰ cmH <sub>2</sub> O بهبود در MIP و MEP افزایش FEV <sub>1</sub> (۰/۶) و FVC (۰/۱۰)	۶ هفته	ورزشی عضلات دمی	iPAH، PAH ناشی از CHD، RA و CTD	II – III	RCT	۲۹	[۴۴]
۴۱ متر بهبود در MWD <sub>۶</sub>	۳ هفته - مبتنی بر	ورزش + تمرینات	PAH,	II – IV	RCT	۸۷	[۴۵]

جدول ۱۰,۱ خلاصه‌ای از مطالعات مختلف موجود در بررسی							
۳/۱ میلی‌لیتر / کیلوگرم در دقیقه بهبود	بستری و ۱۲ هفته - مبتنی بر خانه	عضلات دمی	CTEPH				
MWD۶ متر بهبود در	۴ هفته	ورزش + تمرینات عضلات دمی + تنفس آهسته + مداخله روان‌شناختی	PAH	II – III	غیر تصادفی	۲۷	[۴۶]

MWD۶ - مسافت پیاپی در ۶ دقیقه، MWT۶ - آزمون پیاپی در شش دقیقه، CHD - بیماری‌های مادرزادی قلبی، CTD - اختلال بافت همبند،  
 CTEPH - فشارخون ریوی ترومبوآمبولیک مزمن، HR - ضربان قلب، HRmax - حداکثر ضربان قلب، iPH - پرفشاری خون ریوی ایدئوپاتی، MVC - حداکثر  
 انقباض ارادی، NR - گزارش نشده، PAH - پرفشاری خون عروق ریوی، PEmax - حداکثر فشار تنفس، PImax - حداکثر فشارخون، QoL - کیفیت زندگی،  
 SF36 - نتیجه‌های پزشکی توسط بررسی فرم کوتاه ۳۶، RA - آرتریت روماتوئید، SF12 - نتیجه‌های پزشکی توسط بررسی فرم کوتاه ۱۲، SnPna - فشار خرخر  
 بینی، SpO2 - اشباع اکسیژن، حداکثر VO2 - حداکثر مصرف اکسیژن



### ۵ سازگاری‌های تمرینات ورزشی

علاوه بر وجود شواهدی مبنی بر تأثیر تمرینات ورزشی در بهبود ظرفیت عملکرد و کیفیت زندگی در افراد دارای PH، مدارکی نیز وجود دارند که نشان می‌دهند برنامه‌های ورزشی باعث ایجاد یکسری سازگاری‌های خاصی در بدن می‌گردد. اکثر مطالعات از ترکیبی از مداخلات ورزش هوازی و مقاومتی [۳۶، ۴۵، ۵۴-۶۱] و یکسری نیز فقط از تمرینات ورزش هوازی [۶۲-۶۴]، محیطی [۶۵] و تقویت عضلات دمی [۴۴] و تمرینات ورزشی مبتنی بر خانه [۴۳] استفاده می‌کنند.

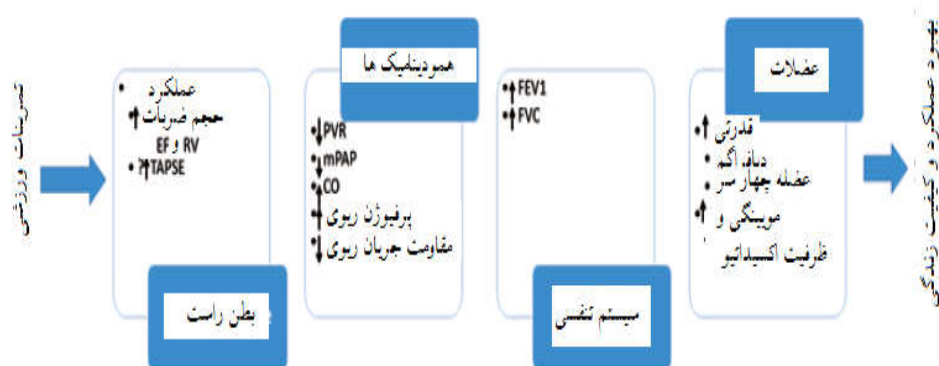
تمامی مطالعات صورت گرفته در این زمینه تا حدودی تغییرات در RV و قدرت عضلات را نشان داده‌اند. تعداد اندکی از تغییرات همودینامیکی نیز گزارش شده است. بررسی گروه‌ها به صورت انفرادی تغییرات قابل توجهی را نشان نداده‌اند، هرچند که هنگام ارزیابی توسط اکوکاردیوگرافی یا کاتتراسیون قلب راست، یک کاهش حداکثری mPAP در حالت استراحت به اندازه ۴-۲ میلی‌متر جیوه مشاهده می‌شود [۳۶، ۴۵]. متاآنالیز اخیر نیز نشان داده است که با انجام تمرینات ورزشی میزان حداکثر فشار سیستولیک شریان ریوی تغییر می‌یابد (۶،۶۶ میلی‌متر Hg، CI٪۹۵، ۱/۸۷ -، ۵/۴۵؛ P = ۰/۶۹۴) [۳۹].

در کنفرانس اخیر انجمن توراسیک آمریکا (۲۰۱۶) یک خلاصه‌ای ارائه شده است که بیان می‌کند تمرینات ورزشی نظارت شده باعث بهبود عملکرد RV (با توجه به کسر خروجی و حجم ضربات RV) ارزیابی شده توسط MRI قلبی می‌گردند [۶۶]. طی یک مطالعه‌ای مشاهده شد که با انجام تمرینات ورزشی میزان عملکرد RV تعیین شده توسط چرخش سیستولیک آنولوس دریچه سه لته<sup>۱</sup> (TAPSE) نیز از  $10 \pm 23$  میلی‌متر به  $3 \pm 21$  میلی‌متر بهبود می‌یابد. تا به امروز این تنها مطالعه‌ای هست که تأثیر ورزش در بهبود TAPSE را نشان داده است [۴۶]. یکی دیگر از مطالعات MRI قلبی نیز

---

1- tricuspid annular plane systolic excursion

مشخص کرد که انجام ۳ هفته تمرینات ورزشی باعث کاهش جریان خون شریان ریوی همراه با افزایش پرفیوژن ریوی می‌گردد [۴۹]. شکل ۱۰,۲ خلاصه سازگاری‌های مختلف ناشی از ورزش که طی مطالعاتی تا به امروز گزارش شده‌اند را به‌طور خلاصه نشان می‌دهد.



شکل ۱۰,۲ سازگاری‌های ایجاد شده در فشارخون ریوی ناشی از انجام برنامه‌های تمرینات ورزشی که در مقالات منتشر شده است.

اختصارات: RV- بطن راست EF- کسر خروجی؛ TAPSE- چرخش سیستولیک آنولوس سه لتی؛ PVR- مقاومت عروق ریوی؛ mPAP- میانگین فشار شریان ریوی؛ CO- برون دهی قلب؛ Pul- ریه؛ FEV1- حجم بازدم اجباری طی اولین ثانیه؛ FVC- ظرفیت حیاتی اجباری

۶ ارزیابی و تجویز ورزش برای افراد دارای فشارخون ریه بالا ارزیابی ظرفیت ورزشی در افراد دارای PH همواره نقش مهمی ایفا می‌نماید. آزمون ۶ دقیقه پیاده‌روی (۶MWT) با توجه به سهولت مدیریت برای سالیان سال به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته

است. اهمیت ارزیابی ظرفیت ورزشی توسط CPX و ۶MWT در دستورالعمل اخیر ESC-ERS مورد تأیید قرار گرفته است [۳]. استفاده از CPX یا سایر آزمون‌های عملکردی نظیر آزمون ۶ دقیقه پیاده‌روی (۶MWT)، آزمون پیاده‌روی شاتل، آزمون پیاده‌روی، آزمایش عملکردی یا آزمون حمل کیسه بستگی به محیط و تخصص دارد [۶۷]. باین‌حال، CPX و ۶MWT رایج‌ترین روش‌ها برای ارزیابی ظرفیت ورزشی می‌باشند.

#### ۶-۱ تست ورزش قلبی عروقی

CPX یک روش استاندارد طلایی برای ارزیابی ظرفیت ورزشی بوده و در حال حاضر بر اساس شواهدی استفاده از این روش برای تشخیص، پیش‌بینی و ارزیابی اثربخشی درمان توصیه شده است [۲۱]. CPX یک روش غیرتهاجمی بوده که تهویه بازدمی و غلظت اکسیژن و دی‌اکسید کربن را از طریق یک آنالیز کننده گاز تنفس-به-تنفس، هنگام ورزش بیمار روی دوچرخه یا تردمیل مورد ارزیابی قرار می‌دهد. پیامدهای مختلفی نظیر حداکثر  $\dot{V}O_2$ ، حداکثر نسبت تبادل تنفسی (RER)، آستانه بی‌هوای / لاکتات، راندمان تهویه (شیب  $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ )، مقدار مکش نهایی  $CO_2$  ( $P_{ET}CO_2$ ) و نسبت فضای مرده به حجم مکنده ( $V_d / V_t$ ) در این آزمون مورد ارزیابی قرار می‌گیرند [۶۸، ۶۹]. علاوه بر این متغیرها، ضربان قلب، فشارخون، اشباع اکسیژن، درجه‌بندی فشار دریافت شده بورگ و علائم در طول آزمون ارزیابی می‌شود. باین‌حال برای ارزیابی PH، متغیرهای اصلی نظیر حداکثر  $\dot{V}O_2$ ، شیب  $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ ،  $P_{ET}CO_2$ ، آستانه بی‌هوای و  $V_d / V_t$  مدنظر می‌باشند.

بسیاری از این متغیرها دارای اهمیت پیش‌آگاهی نیز می‌باشند [۲۱، ۶۷]. به‌عنوان مثال بالا بودن شیب  $\dot{V}E / \dot{V}C$  (بیشتر از ۴۵) پایین بودن حداکثر  $\dot{V}O_2$  (کمتر از ۱۰ ml/kg/min) و  $P_{ET}CO_2$  پایین پیش‌بینی کننده ضعف در PH همراه با توصیه سطح IIb برای شواهد سطح B می‌باشند [۲۱]. علاوه بر این مشاهدات نشان داده که CPX نیز با داشتن سطح IIb از توصیه با شواهد سطح C در تعیین

اثربخشی درمانی نقش دارد. استفاده از این شاخص‌ها و میزان اثربخشی آن‌ها در پیش‌بینی PH ممکن است در سال‌های اخیر تغییر کند ولی با این حال تقریباً تمام تحقیقات صورت گرفته روی PH از آزمون ۶ دقیقه پیاده‌روی (۶MWT) استفاده نموده‌اند.

در روش‌های آزمون ورزش استاندارد، غربالگری قبل از آزمون ورزشی و کالیبراسیون تجهیزات بسیار ضروری است. لازم است که در آزمایشگاه آزمون ورزش فضای کافی و میزان تجهیزات کافی برای انجام آزمون ورزش وجود داشته باشد. وجود تجهیزات احیاء اضطراری و کارکنان آموزش دیده برای احیاء اولیه و / یا پیشرفته نیز ضروری است. علاوه بر این داشتن مهارت‌های نجات فرد، توانایی ضبط و تفسیر ECG بسیار مهم است [۷۰]. در نهایت اینکه، سطح تجربه افراد برای آزمون CPX بسیار مهم بوده و استفاده از مراکز باتجربه از قابلیت اطمینان بیشتری برخوردار است [۷۱].

#### ۲-۶ آزمون ۶ دقیقه پیاده‌روی

۶MWT به‌طور گسترده‌ای در مطالعات PH به‌عنوان یک مقیاس ارزیابی نتایج عملکردی مورد استفاده قرار گرفته و توسط انجمن توراسیک آمریکا و انجمن‌های تنفسی اروپایی نیز توصیه شده است [۷۲، ۷۳]. دستورالعمل‌های اخیر به استفاده از این مقیاس به‌عنوان یک نتیجه برای طبقه‌بندی خطر تأکید می‌کنند [۳]. ۶MWT به‌عنوان یک مقیاس پیامد در تعدادی از کارآزمایی‌های بالینی و حداقل تفاوت مهم بالینی (MID) به‌خوبی برای تشخیص در جمعیت PH مورد استفاده قرار گرفته است [۷۲، ۷۴]. یافته‌های حاصل از مطالعات نشان می‌دهد که ۶MWT قادر به استنباط حداکثر پاسخ قلبی عروقی در بیماران مبتلا به PH است [۷۵]. آزمون ورزش قادر به پیش‌بینی حداکثر  $VO_2$  در کودکان و بزرگسالان دارای PH همراه با سطوح مختلف دقت (به ترتیب  $r = 0.87$ ؛  $p < 0.001$  و  $r = 0.68$ ؛  $p < 0.001$ ) است [۷۶]. کارایی تهویه در بزرگسالان، در طول ۶MWT پایین بوده و فقط یک همبستگی متوسطی بین ۶MWT و حداکثر  $VO_2$  از CPX وجود دارد ( $r = 0.49$ ) [۷۵]. با این حال،

بدتر شدن ۶MWD نشان‌دهنده این است که این شاخص پیش‌آگهی ضعیفی داشته اگرچه بهبود در ۶MWD هنوز نشان‌دهنده مزیت آن بر مرگ‌ومیر نیست [۷۷]. با این حال، محققین در حال حاضر در رابطه با این موضوع اختلاف نظر دارند زیرا در یک مطالعه اخیر با وجود تفاوت درشیب  $\dot{V}E / \dot{V}CO_2$ ،  $P_{ET}CO_2$  هیچ تغییری در ۶MWD در بین بیماران تحت یک نوع درمان و یا درمان سه‌گانه مشاهده نشد [۲۵].

علیرغم عدم اطمینان ۶MWT برای پیش‌بینی حداکثر  $\dot{V}O_2$ ، این واقعیت که این آزمون می‌تواند حداکثر پاسخ قلبی عروقی را استنباط نماید باعث شد که از این آزمون به‌عنوان جایگزینی ایدئال برای آزمایش بیماران دارای PH استفاده گردد. استفاده از این آزمون در محیط‌هایی که دارای منابع کمی می‌باشند مناسب بوده که در آن هزینه برای تنظیم آزمایشگاه CPX می‌تواند بیش از ۵۰۰۰۰ USD باشد [۶۷].

استفاده از آزمون ۶MWT به‌دفعات زیاد فاقد هرگونه خطر هست. چندین مطالعه وجود دارد که نشان می‌دهند استفاده از ۶MWT باعث ایجاد حوادث ناگواری شده که این امر نیاز بیشتر برای نظارت نزدیک در طول آزمون را افزایش می‌دهد [۴۰، ۷۹، ۸۰]. استفاده از سیستم‌های نظارت تله‌متری (در صورت وجود) در حین آزمون و یا داشتن سرپرست آزمون برای نظارت فرد تحت آزمون می‌تواند این گروه از بیماران که احتمال تجربه آریتمی ناگهانی و در نتیجه ایست قلبی در آن‌ها وجود دارد را محافظت نماید [۷۲].

۷ راه‌اندازی یک مرکز توان‌بخشی برای افراد دارای فشارخون بالای ریه  
مراکز توان‌بخشی برای PH محدود می‌باشند. در حال حاضر این بیماران در برنامه‌های توان‌بخشی قلبی برای بیماران HF یا برنامه‌های توان‌بخشی ریوی ثبت‌نام می‌کنند. با این حال، هیچ برنامه اختصاصی برای افراد دارای PH وجود ندارد. انجمن پرفشاری خون ریه، ایالات متحده آمریکا یک برنامه

برای راه‌اندازی مراکز مراقبت از PH (PHCC) در سراسر نقاط مختلف ایالات متحده آغاز کرده است (گرفته‌شده از <http://www.phassociation.org/PHCareCenters>). این برنامه مراکز راه‌اندازی شده را بر اساس میزان تخصص در ارزیابی و مدیریت PH برای بهبود پیامدهای بیماران مبتلابه PH ارزیابی و اعتبارسنجی می‌کند. هدف از راه‌اندازی این مراکز ارائه گروه مراقبتی مبتنی بر شواهد برای بیماران مبتلابه PH، بهبود دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی تخصصی، ترویج پیروی از دستورالعمل‌ها برای بهینه‌سازی تحقیقات و خدمات بالینی و ارتقاء سطح آگاهی هست [۸۲].

توسعه مراکز مراقبت جامع نیازمند استفاده از کارکنان متخصص و نیز داشتن تخصص در ارائه خدمات پشتیبانی، تسهیل و تحقیق هست. علیرغم این دستورالعمل‌ها برای مراکز خاص PH، یکسری محدودیت‌هایی وجود دارد که نیازمند استفاده از فیزیوتراپیست‌ها / فیزیولوژیست‌های ورزشی به‌عنوان بخشی از تیم مراقبت‌های جامع بهداشتی هست. اگرچه مراجعه به برنامه‌های توان‌بخشی قلبی یا ریوی توصیه‌شده است ولی باین‌حال مراجعه به این برنامه‌ها به‌عنوان بخشی از نیازهای مرکز در نظر گرفته نمی‌شود. این بخش چارچوبی برای توسعه یک مرکز توان‌بخشی PH فراهم می‌نماید که بر اساس هر دو برنامه‌های توان‌بخشی قلبی و ریوی توسعه‌یافته و اصلاح‌شده است (جدول ۱۰،۲ و ۱۰،۳).

مرکز توان‌بخشی PH در کنار مراکز مراقبت از PH یا به‌عنوان بخشی از آن‌ها می‌تواند بر اساس مدل مراکز توان‌بخشی قلبی و ریوی توسعه یابد. جدول ۱۰،۲ فهرستی از کارکنان، امکانات و خدماتی که بایستی در مرکز توان‌بخشی PH در دسترس قرار گیرد را ارائه نموده است. اگرچه این‌ها مؤلفه‌هایی می‌باشند که بودن آن‌ها مطلوب هست ولی بایستی در نظر داشت که حتی استفاده از روش‌های ساده و ارزان نیز قابل قبول می‌باشند. مدل اخیر و بیانیه اجماعی در زمینه بازتوانی قلبی کم‌هزینه می‌تواند

به‌عنوان منبعی برای هدایت برنامه‌های تمرینات ورزشی در محیط‌هایی که دارای منابع کم و محدودی می‌باشند حتی برای PH استفاده گردد [۸۳، ۸۴].

جدول ۱۰،۲ مرکز توان‌بخشی PH: کارکنان، امکانات و خدمات
کارکنان
پزشک دارای تخصص در PH
پرستار PH
داروساز بالینی
فیزیوتراپیست
فیزیولوژی ورزش
متخصص کاردرمانی
متخصص تغذیه
کارگر اجتماعی
روانشناس / روان‌پزشک
تسهیلات
آزمایشگاه‌های ارزیابی برای بررسی عملکرد ریوی، آمادگی قلبی ریوی، قدرت عضلانی (محیطی و تنفسی)، عملکرد سیستم عصبی خودکار (قابلیت تغییر ضربان قلب)، هزینه انرژی و ترکیب بدن
تمرینات ورزشی برای تمرینات هوازی، تمرینات تنفسی و مقاومتی
اتاق‌های آموزش بیمار
حوزه‌های مشاوره
حوزه بحث‌ها و درمان گروه‌ها
آزمایشگاه‌های شبیه‌سازی کار
خدمات
تمرینات ورزشی
مشاوره تغذیه
توان‌بخشی حرفه‌ای
پشتیبانی روان‌شناختی
آموزش بیمار

جدول ۱۰,۳ الزامات پیش‌بینی‌شده برای ارزیابی بیماران مبتلا به PH			
ارزیابی	اعضاء تیم اجرایی	حد پایه	پیگیری
اکوکاردیوگرام	متخصص قلب	√	√
اکوکاردیوگرافی	متخصص قلب	√	√
کاتتراسیون قلب راست	متخصص قلب	√	
تست عملکرد ریه	فیزیولوژیست ورزشی / فیزیوتراپیست	√	
ارزیابی ظرفیت انتشار	فیزیولوژیست ورزشی / فیزیوتراپیست	√	
ظرفیت ورزشی			
CPX	فیزیولوژیست ورزشی / فیزیوتراپیست / پزشک	√	√
۶MWT	فیزیولوژیست ورزشی / فیزیوتراپیست / پرستار	√	√
قدرت عضلات دمی	فیزیولوژیست ورزشی / فیزیوتراپیست	√	
قدرت عضلات محیطی	فیزیولوژیست ورزشی / فیزیوتراپیست	√	
کیفیت زندگی	پرستار	√	√
افسردگی	پرستار/روانشناس	√	√

#### ۸ توصیه‌های آینده

آینده برای استفاده از ورزش در افراد دارای PH روشن بوده و طیف گسترده‌ای از تحقیقات در این زمینه صورت گرفته است. در حال حاضر، نیاز به مطالعات باکیفیت‌تری در این زمینه هست تا بتوانند به‌طور سیستماتیکی اثرات تمرینات ورزشی بر همودینامیک‌ها و پیامدهای قلب و عروق را از طریق مدل‌ها، شدت‌ها و روش‌های مختلف مورد ارزیابی قرار دهند. علاوه بر این، لازم است که مطالعات طولانی‌مدتی که زمان بدتر شدن بالینی و پیامدهای دشواری از قبیل مرگ‌ومیر را ارزیابی می‌کنند، صورت بگیرند. در صورت توسعه مراکز توان‌بخشی PH، این مراکز خواهند توانست مدارک ارزشمندی را از طریق پایگاه ثبت و پیش‌بینی داده‌ها مبنی بر تأثیر ورزش ارائه نمایند.



## ۹ نتیجه‌گیری

عدم تحمل ورزش، یکی از موانع اصلی عملکرد و کاهش کیفیت زندگی در بیماران مبتلابه PH هست. قبل از شروع توان‌بخشی لازم است که مکانیسم‌های عدم تحمل ورزش مورد ارزیابی قرار گیرد. آزمون ورزش قلب و ریه و استفاده از آزمون‌های عملکردی در ارزیابی و پیش‌آگهی این بیماران مفید می‌باشند. مداخلات تمرینات ورزشی نشان‌دهنده تأثیر مثبت آن بر بیماران مبتلابه PH هست ولی برای داشتن تأثیر بیشتر بایستی از پروتکل تمرین ورزشی مناسبی در این بیماران استفاده گردد. باین‌وجود، تمرینات ورزشی بر سیستم‌های مختلف بدن تأثیر گذاشته و منجر به سازگاری‌های متعددی خواهند شد که این سازگاری‌ها به بهبود عملکرد و کیفیت زندگی فرد کمک خواهند نمود (جدول ۱۰،۳).

## References

1. Hoeper MM, Humbert M, Souza R et al (2016) A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 4(4):306–322
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al (2013) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62(25 Suppl):D34–D41
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al (2016) 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 37(1):67–119
4. Lau EM, Manes A, Celermajer DS et al (2011) Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J* 32(20):2489–2498
5. Rabinovitch M (2008) Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 118(7):2372–2379
6. Babu AS, Arena R, Myers J et al (2016) Exercise intolerance in pulmonary hypertension: mechanism, evaluation and clinical implications. *Expert Rev Respir Med* 10(9):1–12
7. Waxman AB (2012) Exercise physiology and pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 55(2):172–179
8. Fowler RM, Gain KR, Gabbay E (2012) Exercise intolerance in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Med* 2012:359204
9. Kanwar MK, Thenappan T, Vachiery JL (2016) Update in treatment options in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 35(6):695–703

10. Mathai SC, Suber T, Khair RM et al (2016) Health-related quality of life and survival in pulmonary arterial hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 13(1):31–39
11. Halank M, Einsle F, Lehman S et al (2013) Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Lung* 191(4):337–343
12. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ et al (2001) Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 104(4):429–435
13. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP et al (2013) Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. *Am J Respir Crit Care Med* 187(6):576–583
14. Roberts JD, Forfia PR (2011) Diagnosis and assessment of pulmonary vascular disease by Doppler echocardiography. *Pulm Circ* 1(2):160–181
15. Lin AC, Strugnell WE, Seale H et al (2016) Exercise cardiac MRI-derived right ventriculo-arterial coupling ratio detects early right ventricular maladaptation in PAH. *Eur Respir J* 48(6):1797–1800
16. Lai YC, Potoka KC, Champion HC et al (2014) Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome. *Circ Res* 115(1):115–130
17. Kasner M, Westermann D, Steendijk P et al (2012) Left ventricular dysfunction induced by nonsevere idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pressure-volume relationship study. *Am J Respir Crit Care Med* 186(2):181–189
18. Spruijt OA, de Man FS, Groepenhoff H et al (2015) The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 191(9):1050–1057
19. Guazzi M, Arena R (2010) Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nat Rev Cardiol* 7(11):648–659
20. Borlaug BA (2014) Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* 78(1):20–32
21. Pinkstaff SO, Burger CD, Daugherty J et al (2016) Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: clinical recommendations based on a review of the evidence. *Expert Rev Respir Med* 10(3):279–295

22. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G et al (2009) Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration* 77(1):3–17
23. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R (2013) Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 81(4):390–398
24. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG et al (2005) End-tidal PCO<sub>2</sub> abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 127(5):1637–1646
25. Morris NR, Seale H, Harris J et al (2017) Gas exchange responses during 6-min walk test in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respirology* 22(1):165–171
26. Tolle J, Waxman A, Systrom D (2008) Impaired systemic oxygen extraction at maximum exercise in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 40(1):3–8
27. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B et al (2004) Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 110(10):1308–1312
28. Bauer R, Dehnert C, Schoene P et al (2007) Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 101(11):2366–2369
29. de Man FS, van Hees HW, Handoko ML et al (2011) Diaphragm muscle fiber weakness in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 183(10):1411–1418
30. Kuran Aslan G, Akinci B, Yeldan I et al (2016) Respiratory muscle strength in patients with pulmonary hypertension: the relationship with exercise capacity, physical activity level and quality of life. *Clin Respir J*. doi:10.1111/crj.12582
31. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM et al (2013) Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J* 77(2):281–292
32. Lavie CJ, Arena R, Swift DL et al (2015) Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res* 117(2):207–219

33. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE et al (2015) An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society policy statement: enhancing implementation, use, and delivery of pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 192(11):1373–1386
34. Phillips SA, Vuckovic K, Cahalin LP et al (2015) Defining the system: contributors to exercise limitations in heart failure. *Heart Fail Clin* 11(1):1–16
35. Piepoli MF (2013) Exercise training in chronic heart failure: mechanisms and therapies. *Neth Hear J* 21(2):85–90
36. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S et al (2006) Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 114(14):1482–1489
37. Desai SA, Channick RN (2008) Exercise in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 28(1):12–16
38. Yuan P, Yuan XT, Sun XY et al (2015) Exercise training for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 178:142–146
39. Pandey A, Garg S, Khunger M et al (2015) Efficacy and safety of exercise training in chronic pulmonary hypertension: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail* 8(6):1032–1043
40. Babu AS, Padmakumar R, Maiya AG et al (2016) Effects of exercise training on exercise capacity in pulmonary arterial hypertension: a systematic review of clinical trials. *Heart Lung Circ* 25(4):333–341
41. Babu AS, Padmakumar R, Maiya AG (2013) A review of ongoing trials in exercise based rehabilitation for pulmonary arterial hypertension. *Indian J Med Res* 137(5):900–906
42. Morris NR, Kermeen F, Holland AE (2017) Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 1:Cd011285

43. Inagaki T, Terada J, Tanabe N et al (2014) Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study. *Respir Invest* 52(6):357–364
44. Saglam M, Arikan H, Vardar-Yagli N et al (2015) Inspiratory muscle training in pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 35(3):198–206
45. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H et al (2016) Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 37(1):35–44
46. Bussotti M, Gremigni P, Pedretti RF et al (2016) Effects of an outpatient service rehabilitation programme in patients affected by pulmonary arterial hypertension: an observational study. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 16(3)
47. Buys R, Avila A, Cornelissen VA (2015) Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med* 15:40
48. Chan L, Chin LM, Kennedy M et al (2013) Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 143(2):333–343
49. Ley S, Fink C, Risse F et al (2013) Magnetic resonance imaging to assess the effect of exercise training on pulmonary perfusion and blood flow in patients with pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 23(2):324–331
50. Weinstein AA, Chin LM, Keyser RE et al (2013) Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 107(5):778–784
51. Zoller D, Siaplaouras J, Aplitz A et al (2016) Home exercise training in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Pediatr Cardiol* 38(1):191–198

52. Babu AS, Padmakumar R, Maiya AG (2015) Letter by Babu et al regarding article, “advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension”. *Circulation* 132(12):e153
53. Lau EM, Montani D, Jais X et al (2015) Response to letter regarding article, “advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension”. *Circulation* 132(12):e154
54. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A et al (2011) Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 81(5):394–401
55. Nagel C, Prange F, Guth S et al (2012) Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One* 7(7):e41603
56. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N et al (2012) Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 40(1):84–92
57. Grunig E, Maier F, Ehlken N et al (2012) Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 14(3):R148
58. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N et al (2013) Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 168(1):375–381
59. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO et al (2013) Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation* 128(18):2005–2015
60. Ehlken N, Verduyn C, Tiede H et al (2014) Economic evaluation of exercise training in patients with pulmonary hypertension. *Lung* 192(3):359–366
61. Kabitz HJ, Bremer HC, Schwoerer A et al (2014) The combination of exercise and respiratory training improves respiratory muscle function in pulmonary hypertension. *Lung* 192(2):321–328

62. Shoemaker MJ, Wilt JL, Dasgupta R et al (2009) Exercise training in patients with pulmonary arterial hypertension: a case report. *Cardiopulm Phys Ther J* 20(4):12–18
63. Mainguy V, Maltais F, Saey D et al (2010) Effects of a rehabilitation program on skeletal muscle function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 30(5):319–323
64. Fox BD, Kassirer M, Weiss I et al (2011) Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension. *J Card Fail* 17(3):196–200
65. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H et al (2009) Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 34(3):669–675
66. Morris N, Strugnell W, Seale H et al (2016) Outpatient-based rehabilitation program improves right ventricular function in patients with pulmonary hypertension: results from a pilot study. In: A69 PULMONARY REHABILITATION IN PULMONARY HYPERTENSION, INTERSTITIAL LUNG DISEASE, AND OTHER CONDITIONS: WHAT'S NEW? *Am Thorac Soc* 193:A2319–A2319
67. Babu AS, Myers J, Arena R et al (2013) Evaluating exercise capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 11(6):729–737
68. Guazzi M, Adams V, Conraads V et al (2012) EACPR/AHA joint scientific statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Eur Heart J* 33(23):2917–2927
69. Paolillo S, Farina S, Bussotti M et al (2012) Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 19(5):960–971
70. Colquhoun D, Freedman B, Cross D et al (2015) Clinical exercise stress testing in adults (2014). *Heart Lung Circ* 24(8):831–837



71. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE et al (2006) Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 97(1):123–126
72. Holland AE, Spruit MA, Troosters T et al (2014) An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 44(6):1428–1446
73. American Thoracic Society (2002) ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166(1):111–117
74. Mathai SC, Puhan MA, Lam D et al (2012) The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 186(5):428–433
75. Deboeck G, Niset G, Vachiery JL et al (2005) Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26(4):667–672
76. Zapico AG, Fuentes D, Rojo-Tirado MA et al (2016) Predicting peak oxygen uptake from the 6-minute walk test in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 36(3):203–208
77. Farber HW, Miller DP, McGoon MD et al (2015) Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transplant* 34(3):362–368
78. De Carvalho ET, Arakelian V, Costa IP et al (2016) Functional performance tests elicit a maximal cardiovascular response in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 193:A2315
79. Seale H, Harris J, Hall K et al (2011) The hidden risk of a 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 1:S37
80. Morris NR, Seale H, Harris J et al (2015) Serious adverse events during a 6-min walk test in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 45(4):1179–1182

81. Sahay S, Melendres-Groves L, Pawar L et al (2016) Pulmonary hypertension care center network improving care and outcomes in PH. *Chest* 151(4):749–754
82. Chakinala MM, Duncan M, Wirth J (2016) Managing the patient with pulmonary hypertension: specialty care centers, coordinated care, and patient support. *Cardiol Clin* 34(3):489–500
83. Grace SL, Turk-Adawi KI, Contractor A et al (2016) Cardiac rehabilitation delivery model for low-resource settings. *Heart* 102(18):1449–1455
84. Grace SL, Turk-Adawi KI, Contractor A et al (2016) Cardiac rehabilitation delivery model for low-resource settings: an International Council of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Consensus Statement. *Prog Cardiovasc Dis* 59(3):303–322
85. Martinez-Quintana E, Miranda-Calderin G, Ugarte-Lopetegui A et al (2010) Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis* 5(1):44–50

## فصل ۱۱

بیماری عروق محیطی: تأثیر مفید ورزش در بیماری‌های عروقی محیطی بر اساس  
مطالعات بالینی  
باسانت م. النادی و آیمن سعید

## خلاصه

لنگیدن متناوب (IC)<sup>۱</sup> ناشی از بیماری‌های سرخرگ محیطی (PAD)<sup>۲</sup> یکی از بیماری‌های ناتوانی بوده که می‌تواند بر کیفیت زندگی (QOL) و وضعیت ظرفیت عملکرد تأثیر بگذارد. لنگیدن متناوب توسط تیر کشیدن تشخیص داده می‌شود که با ورزش توسعه‌یافته و توسط استراحت ثانویه برای کاهش جریان خون به عضلات از بین می‌رود. میزان بروز سالانه آن با افزایش سن افزایش می‌یابد. توان‌بخشی ورزش تأثیر زیادی در بهبود ظرفیت عملکردی و جلوگیری از ناتوانی عملکردی دارد. شواهد موجود از مطالعات فعلی نشان می‌دهد که ورزش درمانی به‌عنوان اولین روش درمانی در PAD محسوب می‌شود که در نهایت QOL را بهبود می‌بخشد. در این فصل، شواهد اخیر موجود در رابطه با مزایای ورزش و پیامدهای آن در PAD همراه با IC نشان داده خواهد شد.

کلمات کلیدی: بیماری عروق محیطی • ورزش • لنگیدن متناوب

- 
- 1- Intermittent claudication
  - 2- peripheral artery diseases

## ۱ مقدمه

لنگیدن متناوب (IC) یا بیماری‌های سرخرگ محیطی (PAD) یک درد تیر کشیدن هست که پس از ورزش و یا در طول ورزش ایجاد می‌شود و با استراحت بهبود می‌یابد. این درد به دلیل ناکافی بودن جریان خون به عضلات رخ می‌دهد. واضح است که میزان بروز IC با افزایش سن افزایش می‌یابد. میزان بروز سالانه IC در مردان ۳۵ تا ۴۴ ساله ۰/۷ درصد، مردان ۴۵ تا ۵۴ ساله ۳/۹ درصد و در مردان ۵۵ تا ۶۴ ساله ۱۰/۶ درصد هست باین‌حال میزان بروز آن در زنان تا ۵۰ درصد پایین‌تر از مردان هست [۱]. لنگیدن متناوب مانع قابلیت تحرک، فعالیت و ناتوانی در شیوه زندگی می‌گردد [۲، ۳].

بیماری‌های عروق محیطی باعث کاهش ظرفیت عملکرد ناشی از ناتوانی می‌گردد [۴، ۵]. توان بخشی ورزشی همراه با پیشگیری مناسب ثانویه اثرات مطلوبی بر حفظ و بهبود ظرفیت عملکردی و کاهش حوادث قلبی عروقی می‌گذارد.

بر اساس شواهد موجود، ورزش یک روش درمانی اصلی برای PAD هست. ورزش باعث بهبود کیفیت زندگی (QOL) می‌گردد. شواهد مطالعات حاکی از آن است که ورزش نظارت‌شده مبتنی بر جامعه دارای توان بالقوه‌ای بوده که به‌اندازه برنامه ورزشی مبتنی بر بیمارستان مؤثر هست [۶]. در این فصل، شواهد موجود در رابطه با مزایا و اساس ورزش در بیماران دارای IC و PAD، انواع PAD مرتبط با ورزش در مطالعات تصادفی همراه با انتخاب کارآزمایی‌های مناسب با کمترین خطا ارائه خواهد شد.

## ۲ اثرات مفید ورزش بر PAD

اختلال در توانایی پیاده‌روی ناشی از PAD دارای پیامدهای مهم بالینی، جسمانی و اجتماعی هست. بیماران PAD کاهش قابل توجهی در QOL و شیوع بالاتر افسردگی را نشان می‌دهند [۷، ۸]. کاهش فعالیت بدنی می‌تواند باعث افزایش میزان مرگ‌ومیر در افراد مبتلابه PAD گردد [۹]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که توان بخشی ورزش در بیماران مبتلابه PAD با مزیت‌های متعدد زیادی همراه هست [۱۰].

تجویز ورزش در PAD باعث بهبود سازگاری‌ها می‌گردد. همچنین ورزش به‌عنوان یکی از راه‌های مؤثر مدیریت بیماران مبتلابه PAD بدون منع هست ولی باین حال، قبول آن به‌عنوان یک روش درمانی یکی از مشکلات اساسی در جامعه هست. برای توضیح اهمیت اصلاح سبک زندگی در بیماران و تشویق آنان برای انجام فعالیت‌های ورزشی روزانه نیاز به آموزش عمومی هست [۱۱].

برنامه‌های ورزشی نظارت‌شده به‌عنوان خط اول درمان PAD در نظر گرفته می‌شوند [۱۲-۱۴]. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که تمرینات ورزشی تأثیر مثبتی در بیماران مبتلابه PAD بدون درد با لنگیدن خفیف دارد [۱۵]. برنامه‌های تمرینات ورزشی همراه با اصلاح فاکتورهای خطر استاندارد، باعث بهبود پیامد بالینی بیماران PAD شده که هدف آن بهبود علائم اندام و افزایش تحمل ورزشی برای کاهش ناتوانی‌های جسمانی و کاهش حوادث قلبی عروقی هست.

بر این اساس، توان بخشی ورزش در دستورالعمل‌های مدیریت فعلی PAD، از جمله انجمن توان بخشی قلب و عروق و ریوی آمریکا ۲۰۰۴ برای برنامه‌های پیشگیری و توان بخشی قلب، دستورالعمل‌های تمرینی انجمن قلب آمریکا/ کالج قلب آمریکا برای مدیریت بیماران دارای بیماری عروق محیطی، توافق بین جوامع برای مدیریت PAD (TASC II) و دستورالعمل‌های کالج پزشکی ورزشی آمریکایی ۲۰۱۰ برای آزمون و تجویز ورزش برجسته شده است. این انجمن‌ها همگی توصیه کرده‌اند که برای درمان

بیماران مبتلابه PAD دارای علائم IC، از روش درمانی تمرینات ورزشی نظارت‌شده استفاده گردد [۱۳، ۱۴، ۱۶، ۱۷].

#### ۲-۱ کیفیت زندگی و ورزش

PAD بر پارامترهای QOL به‌ویژه حوزه‌های سلامت جسمانی از قبیل درد و ناراحتی، میزان استقلال، انرژی تحرک، خستگی و فعالیت‌های روزانه زندگی تأثیر می‌گذارد که به‌طور غیرمستقیم منجر به نقص کاری فرد می‌گردد. ورزش مقاومتی و ورزش با استفاده از تردمیل هر دو باعث بهبود ظرفیت عملکرد جسمانی و مقیاس‌های مرتبط با QOL می‌گردد [۱۵].

مطالعات مختلف، تأثیر روانی-اجتماعی ورزش و حتی تأثیر آن بر میزان افسردگی را نیز نشان داده‌اند [۱۸-۲۰]. ورزش باعث بهبود تحمل فعالیت و استقامت ورزشی شده که این نیز تأثیر اساسی بر QOL در PDA می‌گذارد؛ بنابراین، برنامه ورزشی تأثیر بسیار خوبی در زمینه QOL خواهد داشت [۲۱].

#### ۲-۲ تأثیر ورزش در بهبود عملکرد التهابی / هموستاتیکی

شواهد پارادوکسی در رابطه با نشانگرهای التهابی گردش خون و وضعیت التهابی همراه با ورزش وجود دارد. مشخص شده است که ورزش ناگهانی مداوم می‌تواند برخی از نشانگرهای التهابی را به‌خصوص در ورزشکاران فاقد مشکلات سلامتی افزایش دهد اما از سوی دیگر، نشان داده شده است که انجام ورزش بر اساس برنامه ورزشی می‌تواند باعث تولید نشانگرهای ضدالتهابی پایدار برای مدت طولانی گردد [۲۲].

#### ۲-۳ افزایش کارایی پیاده‌روی در افراد دارای PAD با انجام ورزش

برنامه‌های تمرینات ورزشی توانایی پیاده‌روی در بیماران PAD و IC را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهد. بیماران PAD پس از انجام ورزش، ورزش مؤثرتری را تجربه می‌کنند. از آنجایی که حداکثر اکسیژن مصرفی بیماران (~ ۱۲ درصد) و میزان خستگی عمیق عضلانی به‌طور قابل‌توجهی با بهبود

زمان استقامتی افزایش می‌یابد لذا واحدهای حرکتی بیشتری بکار گرفته شده که به نوبه خود به حفظ ثبات مصرف اکسیژن در این افراد کمک می‌نمایند. بر این اساس، برنامه‌های تمرینات ورزشی می‌توانند به طرز شگفت‌انگیزی واکنش‌های فیزیولوژی زیستی مربوط به عملکرد عضله را در بیماران PAD افزایش دهند [۱۱].

یک مطالعه متآنالیز انجام شده از کارآزمایی‌های غیر کنترل شده نشان داد که ورزش علائم IC را کاهش می‌دهد؛ بنابراین می‌توان گفت که ورزش نظارتی باعث بهبود مسافت پیاده‌روی همراه با درد کم و یا عدم درد تا ۱۸۰ درصد می‌گردد [۲۳]. یکی دیگر از بازبینی‌های کوکران در سال ۲۰۰۸ فقط شامل کارآزمایی‌های کنترل شده با ۲۲ کارآزمایی متشکل از ۱۲۰۰ شرکت کننده بود. این متآنالیز برنامه‌های تمرینات ورزشی نظارت شده را با مراقبت‌های بالینی شناخته شده استاندارد مورداستفاده برای درمان IC مقایسه نمود [۲۴] که نتایج این متآنالیز نشان داد که ورزش باعث بهبود قابل توجهی در طول زمان و مسافت پیاده‌روی می‌گردد. تفاوت در نتایج سایر مطالعات عمدتاً ناشی از شدت ورزش و پایبندی به برنامه‌های ورزشی هست ولی باین حال میزان تأثیر ورزش بر عملکرد بیش از میزان تأثیری هست که در کارآزمایی‌های مربوط به دارودرمانی دیده شد [۲۵].

یک مطالعه اخیر تأثیر ورزش درمانی بر گروه بزرگی از بیماران مبتلابه PAD فاقد علائم IC را مورد بررسی قرار داد. مک درموت و همکاران، یک مطالعه کنترل شده تصادفی را انجام داده و طی آن تأثیر مراقبت‌های معمول را با تمرینات ورزشی ترمیم نظارت شده را در ۱۵۶ بیمار مبتلابه PAD مورد مقایسه قرار دادند. در این مطالعه ۱۸ درصد بیماران دارای علائم IC و ۸۲ درصد این بیماران بدون علائم یا دارای علائم غیرعادی بودند. در این مطالعه و طی ۶ ماه پیگیری، مشخص شد که گروه تمرینات ترمیم در مقایسه با گروه کنترل، بهبودی در ظرفیت ورزشی همراه با بهبود قابل توجهی در مسافت ۶ دقیقه پیاده‌روی را نشان دادند [۱۵].

۲-۴ تأثیر ورزش روی اتساع عروق به واسطه اندوتلیال در بیماران قلبی عروقی مزمن میزان اتساع عروق به واسطه - جریان خون به طور قابل توجهی کاهش می یابد که یک فاکتور پیش بینی کننده مستقل برای نشان دادن بالا بودن خطر بیماری عروق کرونر بوده [۲۶] همانند PAD، کاهش FMD نیز به عنوان یک فاکتور پیش بینی مستقل برای بیماران مبتلا به PAD هست [۲۷].

فعالیت عضلانی می تواند باعث اتساع عروق شریان های بزرگ شده و در نتیجه باعث کاهش مقاومت عروق شده که این نیز امکان بهینه شدن پرفیوژن عضلات فعال را فراهم می نماید. فقدان چنین مکانیسمی می تواند باعث کاهش جریان خون به عضلات اسکلتی در حال کار گردد. به نظر می رسد که اتساع شریان های مجرایبی، FMD، منعکس کننده اتساع عروق اندوتلیالی هست، بنابراین تمرینات ورزشی منظم برنامه ریزی شده به طور غیرمستقیم می تواند باعث افزایش قطر عروق مجرایبی همراه با افزایش FMD گردد [۲۸].

۲-۵ افزایش موینگی با انجام تمرینات ورزشی تمرینات ورزش از نوع استقامتی یکی از ورزش های فعال کردن عضلات اسکلتی همراه با سازگاری هایی هست که از طریق رگ زایی باعث افزایش تعداد مویرگ در عضله فعال می گردد [۲۹-۳۱]. موینگی عضله باعث بهبود تغذیه و جریان خون در عضله فعال شده و باعث افزایش میزان اکسیژن همراه با افزایش مساحت سطح مویرگی و پرفیوژن عضله می گردد.

۳ برنامه های توان بخشی ورزش برای PAD با اثرات مفید تأیید شده آن

۳-۱ برنامه های تمرینات ورزشی نظارت شده

برنامه های ورزشی نظارت شده در مقایسه با برنامه های ورزشی غیر نظارتی، نتایج بهتری در وضعیت عملکردی نشان می دهند. تجزیه و تحلیل بازنگری کوکران در سال ۲۰۰۶ در ۳۱۹ شرکت کننده از ۸



مطالعه کنترل شده به صورت تصادفی، تأثیر تمرینات ورزشی نظارت شده در مقایسه با تمرینات ورزشی نظارت نشده را همراه با بهبود زمان و مسافت پیاده روی مورد بررسی قرارداد [۳۲].

در دستورالعمل‌های اجتماعی، ورزش غیر نظارتی برای افراد مبتلا به PAD کمتر توصیه شده است [۱۳]، با این حال به طور کلی فعالیت‌های ورزشی روزانه باعث بهبود سلامت فرد می‌گردد [۳۳]. این تأثیر کم ورزش غیر نظارتی می‌تواند با تعلیم مناسب بیمار درباره اهمیت پیوستن و سازگاری فرد به ورزش بهبود یابد.

یکی دیگر از عوامل مهم برای حمایت از برنامه‌های ورزشی نظارتی، امکان ثبت و ارزیابی ظرفیت عملکرد پایه در افراد هست لذا به همین خاطر هست که انجمن قلب آمریکا و کالج قلب آمریکا، انجمن توان بخشی قلبی عروقی و ریوی آمریکا و کالج پزشکی آمریکا، توصیه می‌کنند که قبل از شروع برنامه ورزشی، فرد آزمون ورزش روی تردمیل را انجام داده تا بتواند محدودیت ورزشی و موارد منع ثانویه برای بیماری عروق کرونر و ایسکمی قلبی عروقی و آریتمی القاء شده توسط ورزش با ارزیابی ظرفیت حد پایه پیاده روی را انتخاب نماید [۱۳، ۱۶، ۱۷].

یکی از مطالعات مهم چند محوری کارآزمایی " لنگیدن: ورزش در مقابل رگ زایی مجدد اندولومینال" (CLEVER)<sup>۱</sup> هست که طی ۶ ماه پیگیری نشان داد که ورزش باعث بهبود حداکثر زمان پیاده روی (PWT) در گروه ورزشی در مقایسه با گروه درمان دارویی می‌گردد (۵/۸ + در مقابل ۳/۷ + در مقابل ۱/۲ + دقیقه). با این حال، زمان شروع لنگیدن (COT) در گروه پیاده روی تحت نظارت و همچنین بیماران با رگ زایی مجدد بالاتر هست (۳ + در مقابل ۳/۶ + در مقابل ۰/۷ + دقیقه) [۳۵].

## ۳-۲ ورزش پیاده‌روی مبتنی بر جامعه

بررسی متاآنالیز برنامه‌های ورزش نظارتی و غیر نظارتی نشان داد که درمان با ورزش نظارتی به ورزش غیر نظارتی برتری دارد [۲۴]. با این حال، یک مطالعه ۱۲ هفته‌ای بیماران مبتلا به PAD تحت برنامه‌های تمرینات ورزشی بدون گروه کنترل همراه با نظارت دقیق ورزشی را از طریق ثبت جلسات ورزشی مورد مقایسه قرارداد. در این مطالعه برنامه تمرینات ورزشی شامل پیاده‌روی متناوب به مدت ۳ روز در هفته تا زمانی بود که فرد بیشترین میزان درد پا را احساس می‌کرد با این حال در گروه تمرینات ورزشی مبتنی بر جامعه، بیماران در ابتدا به مدت ۲۰ دقیقه طی ۲ هفته راه رفتند و استراحت کردند و سپس مدت زمان پیاده‌روی به تدریج افزایش یافته تا اینکه به ۴۵ دقیقه پیاده‌روی رسید که نتایج این بررسی نشان داد در هر دو گروه تمرینات ورزشی دو شاخص COT و حداکثر زمان پیاده‌روی (PWT) افزایش قابل توجهی نشان داد که میزان آن در گروه تمرینات ورزشی نظارت شده ۱۶۵ + ۲۱۵ ثانیه ( $p < 0.001$ ) و در گروه ورزشی مبتنی بر جامعه ۱۳۴ + ۱۲۴ ثانیه ( $p < 0.001$ ) بود؛ بنابراین این نشان می‌دهد که برنامه‌های ورزشی مبتنی بر جامعه نیز دارای اثرات مفیدی می‌باشند. این مطالعه اهمیت نظارت و سازگاری برای پیامد مناسب را نشان می‌دهد [۱۶، ۱۷].

برای داشتن یک زندگی فعال در تمام طول عمر، شرکت در برنامه‌های تمرینات ورزشی توصیه می‌شود؛ جهت تأیید ارزش و اهمیت تمرینات ورزشی مبتنی بر خانه در بیماران PAD نیاز به مطالعات بیشتری هست. یک مطالعه اخیر هلندی نشان داد که برنامه تمرینات ورزشی تحت نظارت بر برنامه تمرینات ورزشی غیر نظارت برتری داشته ولی این برنامه‌های ورزشی هزینه‌های بیشتری را برای بیماران مبتلا به PAD به دنبال دارند [۳۶].

## ۳-۳ کارسنجی یا ارگومتری

تونر و همکاران، نتایج پیامدهای قلبی-ریوی و زمان لنگیدن مطلق را در طول آزمون ورزش دوچرخه‌سواری و تردمیل مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج این مطالعات نشان داد که دوچرخه‌سواری پاسخ متابولیکی و قلب و عروق مؤثرتری نسبت به راه رفتن روی تردمیل دارد [۳۷]. همچنین ورزش ارگومتری بازو (چرخ کارسنج دستی) باعث افزایش عملکرد پیاده‌روی در بیماران مبتلابه PAD می‌گردد [۳۸، ۳۹].

بروناس و همکاران در مطالعه خود مشاهده کردند که بیماران شرکت‌کننده در برنامه ورزش کارسنج بازو بهبود قابل توجهی در فاصله شروع علائم IC در طی ۱۲ هفته پیگیری را نشان دادند (۸۹/۶ متر،  $p < 0.01$ ) همچنین بیماران شرکت‌کننده در یک برنامه ورزشی نظارتی همراه با پیاده‌روی (۱۰۶/۷ متر) نیز تفاوت در حداکثر مسافت پیاده‌روی در مقایسه با برنامه ورزش کارسنج (۱۸۱/۱+ متر) در مقابل گروه پیاده‌روی نظارتی را نشان دادند. این یافته‌ها شواهدی را ارائه می‌دهد مبنی بر این‌که استفاده از ارگومتری پا و بازو به‌عنوان یک رویکرد معتبر برای بیماران مبتلابه PAD مفید بوده ولی برای تأیید آن نیاز به مطالعات طولی بیشتری هست [۴۰].

## ۳-۴ قدم زدن به کمک چوب‌دستی

قدم زدن به کمک چوب‌دستی یک نوع ورزشی هست که در آن با راه رفتن توسط چوب‌دستی و حرکت اضافی قسمت فوقانی بدن، میزان تقاضای مرکزی بیماران قلب و عروق افزایش می‌یابد. مطالعات کمی اثربخشی این روش را در PAD نشان داده‌اند که برای درمان IC امیدبخش بود [۴۵ - ۴۱]. کالینز و همکاران [۴۵] مطالعه تأثیر قدم زدن به کمک چوب‌دستی در مقابل ورزش پیاده‌روی تحت نظارت در بیش از ۲۴ هفته را مورد بررسی قرار دادند که نتایج این بررسی نشان داد که گروه پیاده‌روی نظارتی PWT بهتری را نشان دادند ولی میزان آن در مقایسه با گروه قدم زدن به کمک

چوبدستی غیر معنی دار بود در نتیجه می توان گفت که قدم زدن به کمک چوبدستی می تواند جایگزین برنامه های استاندارد پیاده روی گردد اما برای تائید این گفته نیاز به آزمایش های طولی چند محوری بزرگی هست.

### ۳-۵ تمرینات مقاومتی

تمرینات مقاومتی از انواع مختلفی از ورزش ها تشکیل شده اند که عبارت اند از: پلانتر فلکشن (حرکت پنجه پا به سمت پاشنه) همراه با ورزش قدرتی قسمت فوقانی بدن یا تمرینات استقامتی قسمت تحتانی بدن. تبوت و همکاران [۴۶]، ۱۲ هفته بیماران مبتلا به PAD (n = ۴۲) که به صورت تصادفی انتخاب شده بودند را مورد بررسی قرار دادند که این بیماران شامل یک گروه مداخله غیر نظارتی پیاده روی در خانه و یک گروه کنترل همراه با توصیه برای پیاده روی در خانه بود. نتایج این مطالعه افزایش قابل توجهی در حداکثر مسافت پیاده روی و لنگیدن متوسط در بیماران PVD شرکت کننده در ورزش پلانتر فلکشن را نشان داد که در گروه کنترل معنی دار نبود. متأسفانه این مطالعه قبل از موعد متوقف شد؛ لذا برای تائید تأثیر مثبت تمرینات پلانتر فلکشن نیاز به مطالعات تصادفی بیشتری هست.

### ۳-۶ بررسی سیستماتیک مقایسه روش های تمرینات ورزشی برای افراد دارای PAD

یکی از مهم ترین پایگاه های اطلاعاتی کوکران بررسی های سیستماتیک که در مجموع ۵ مطالعه را با کمترین میزان خطا و انحراف مورد بررسی قرار داده، برای مقایسه ورزش پیاده روی نظارتی و سایر روش های ورزشی از جمله تمرینات قدرتی، دوچرخه سواری و چرخ کارسنج دستی بود. تعداد کل نمونه در این بررسی ۱۳۵ نفر بود. نتایج این مقایسه نشان داد که تفاوت معنی داری بین ورزش پیاده روی نظارتی و سایر روش های مختلف ورزشی در ارتباط با حداکثر مسافت پیاده روی با تردمیل و مسافت پیاده روی بدون درد وجود ندارد. این محققین دریافتند که هیچ شواهد و اختلاف معنی داری بین برنامه ورزش پیاده روی تحت نظارت و دیگر روش های ورزشی برای افزایش مسافت پیاده روی بدون درد و

حداکثر پیاده‌روی بیماران مبتلابه PAD وجود ندارد، با این وجود برای تأیید این گفته نیاز به مطالعات کنترل شده تصادفی بیشتری هست [۶].

۴ تأثیر مثبت ورزش در مقایسه با روش استاندارد مدیریت در کارآزمایی‌های تصادفی با کنترل محدود، رگ‌زایی مجدد پوستی و تمرینات ورزش نظارتی در بیماران PAD به‌ویژه در بیماران PAD با آئورت-لگنی و رانی-حفره پشت زانویی مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که ورزش نظارتی یا رگ‌زایی مجدد در بیماران مبتلابه PAD با IC از لحاظ بالینی بهبود نشان داده و از لحاظ پیامدهای عملکردی و QOL نیز بهتر بود [۴۷-۴۹].

تریساک و همکاران [۵۰] تأثیر هزینه تمرینات ورزشی تحت نظارت و درمان ۳ تا ۶ ماهه آندوواسکولار در بیماران مبتلابه PAD که دارای علائم IC بودند را مورد مطالعه قرار دادند. یافته‌های این آزمایش نشان داد که درمان آندوواسکولار در ۳ ماه باعث بهبودی بالینی بالاتری نسبت به برنامه تمرینات ورزشی به‌خصوص در مورد افزایش حداکثر مسافت پیاده‌روی می‌گردد اما نتایج بلندمدت در ۶ ماه نشان داد که برنامه درمانی تمرینات ورزشی باعث افزایش حداکثر مسافت پیاده‌روی با هزینه کمتری در هر متر به اندازه ۶۱ دلار یا کمتر از آن در مقایسه با درمان آندوواسکولار هست. یکی دیگر از مهم‌ترین کارآزمایی‌های تصادفی، نشان داد که جراحی بای‌پس اندام تحتانی بدن و هر دو تمرینات ورزشی باعث افزایش حداکثر مسافت پیاده‌روی حداکثر ۱ سال به همان اندازه درمان آندوواسکولار می‌گردد [۵۱].

کارآزمایی "لنگیدن: ورزش در مقابل رگ‌زایی مجدد اندولومینال" (CLEVER) یکی از مهم‌ترین کارآزمایی‌های چند محوری هست که درمان‌های پزشکی، مداخله فشر گذاری درون‌رگی و تمرینات ورزشی نظارت شده (SE) را در بیماران مبتلابه PAD دارای علائم IC مورد مقایسه قرار می‌دهد [۵۲]. نتایج مطالعه CLEVER نشان داد که بیماران قرار گرفته در گروه SE و گروه فشر گذاری بهبود

قابل توجهی را در حداکثر زمان پیاده‌روی (PWT) (به ترتیب  $5/4 \pm 5$  دقیقه و  $4/7 \pm 3/2$  دقیقه) طی بیش از ۸ ماه پیگیری نشان دادند که به‌طور قابل توجهی بالاتر از روش درمان دارویی ( $1/2 \pm 0/2$  دقیقه؛  $p < 0/001$  و  $p = 0/04$ ) بود. اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه ورزشی و گروه فتر گذاری وجود نداشت.

نتایج این بررسی نشان داد که کاهش بالینی در شروع لنگیدن در مقایسه با درمان بهینه دارویی وجود دارد که این کاهش در گروه ST در مقایسه با درمان بهینه دارویی معنی‌دار نبود. مقیاس‌های متعدد QOL نشان‌دهنده پیشرفت بالینی بلندمدت در مداخله ST در مقایسه با SE یا درمان بهینه دارویی بود. این محققین در کل نتیجه گرفتند که طی پیگیری ۱۸ ماهه، مداخله SE و ST نسبت به روش درمان بهینه دارویی مطلوب‌تر می‌باشند. بیماران قرارگرفته در گروه SE و ST نتایج مشابهی را در ظرفیت عملکرد و QOL نشان دادند.

در سال ۲۰۰۸، یک بررسی سیستماتیک توسط گروه کوکران صورت گرفت که شامل ۲۲ مطالعه با ۱۲۰۰ نفر شرکت‌کننده بود. این مطالعه تمرینات ورزشی تحت نظارت را با مراقبت‌های استاندارد پزشکی برای درمان PAD طی ۲ هفته تا ۲ سال دوره پیگیری مورد مقایسه قرارداد. در تمامی آن‌ها حداقل ۲ جلسه ورزشی در هفته توصیه شد. کیفیت کارآزمایی‌های بررسی‌شده مورد ارزیابی قرار گرفت، اگرچه اندازه نمونه بسیاری از این کارآزمایی‌ها کوچک بود. چهارده کارآزمایی برنامه‌های ورزشی مختلفی را با مراقبت‌های غیرعادلانه یا حتی دارونما مقایسه کردند که نتایج آن‌ها نشان داد تمرینات ورزشی باعث افزایش زمان پیاده‌روی و افزایش توانایی پیاده‌روی، با بهبود مسافت پیاده‌روی می‌گردد. آن‌ها نتیجه گرفتند که ورزش تأثیر قابل توجهی در عملکرد بالینی نسبت به کارآزمایی‌های دارودرمانی دارد [۲۴].

## References

1. Kannel WB, Mcgee DL (1985) Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham study. *J Am Geriatr Soc* 33(1):13
2. Dumville JC, Lee AJ, Smith FB et al (2004) The health-related quality of life of people with peripheral arterial disease in the community: the Edinburgh artery study. *Br J Gen Pract* 54(508):826–831
3. McDermott MM, Greenland P, Liu K et al (2001) Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 286(13):1599–1606
4. Mcdermott MM, Greenland P, Liu K et al (2002) The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the walking and leg circulation study. *Ann Intern Med* 136(12):873
5. McDermott MM, Liu K, Greenland P et al (2004) Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. *JAMA* 292(4):453–461
6. Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ et al (2014) Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD009638
7. Regensteiner JG, Hiatt WR, Coll JR et al (2008) The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the peripheral arterial disease awareness, risk, and treatment: new resources for survival (PARTNERS) program. *Vasc Med* 13(1):15–24
8. Smolderen KG, Hoeks SE, Pedersen SS et al (2009) Lower-leg symptoms in peripheral arterial disease are associated with anxiety, depression, and anhedonia. *Vasc Med* 14(4):297–304
9. Garg PK, Tian L, Criqui MH et al (2006) Physical activity during daily life and mortality in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 114(3):242–248
10. Hamburg NM, Balady GJ (2011) Exercise rehabilitation in peripheral artery disease: functional impact and mechanisms of benefits. *Circulation* 123(1):87–97

11. Haas TL, Lloyd PG, Yang HT et al (2012) Exercise training and peripheral arterial disease. *Compr Physiol* 2(4):2933–3017
12. Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG et al (2002) Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 347(24):1941–1951
13. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al (2006) ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American association for vascular surgery/ society for vascular surgery, society for cardiovascular angiography and interventions, society for vascular medicine and biology, society of interventional radiology, and the ACC/ AHA task force on practice guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation; national heart, lung, and blood institute; society for vascular nursing; trans atlantic inter-society consensus; and vascular disease foundation. *Circulation* 113(11):e463–e654
14. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al (2007) Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 45(Suppl S):S5–67
15. Mcdermott MM, Ades P, Guralnik JM et al (2009) Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication: a randomized controlled trial. *JAMA* 50(1):234–235
16. Medicine ACoS (2010) Guidelines for exercise testing and prescription. Lippincott Williams and Wilkens, Philadelphia
17. Rehabilitation AAoCaP (2004) Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. Human Kinetics, Champaign
18. Guidon M, McGee H (2010) Exercise-based interventions and health-related quality of life in intermittent claudication: a 20-year (1989–2008) review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17(2):140–154



19. Spronk S, White JV, Bosch JL et al (2007) Impact of claudication and its treatment on quality of life. *Semin Vasc Surg* 20(1):3–9
20. Taft C, Karlsson J, Gelin J et al (2001) Treatment efficacy of intermittent claudication by invasive therapy, supervised physical exercise training compared to no treatment in unselected randomised patients II: one-year results of health-related quality of life. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 22(2):114–123
21. Keo H, Grob E, Guggisberg F et al (2008) Long-term effects of supervised exercise training on walking capacity and quality of life in patients with intermittent claudication. *Vasa* 37(3):250–256
22. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ et al (1999) Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature* 399(6736):597–601
23. Gardner AW, Poehlman ET (1995) Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *JAMA* 274(12):975–980
24. Watson L, Ellis B, Leng GC (2008) Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000990
25. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW (2006) Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 295(5):547–553
26. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM et al (2003) Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 41(10):1769–1775
27. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V et al (2003) Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 108(17):2093–2098
28. Laughlin MH, Davis MJ, Secher NH et al (2012) Peripheral circulation. *Compr Physiol* 2(1):321–447
29. Andersen P, Henriksson J (1977) Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *J Physiol* 270(3):677–690

30. Brodal P, Ingjer F, Hermansen L (1977) Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained men. *Am J Phys* 232(6):H705–H712
31. Ingjer F (1978) Maximal aerobic power related to the capillary supply of the quadriceps femoris muscle in man. *Acta Physiol Scand* 104(2):238–240
32. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA et al (2006) Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication, vol (2). *Cochrane Database Syst Rev* 19(2):CD005263
33. Thompson PDBD, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK (2003) Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the council on clinical cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the council on nutrition, physical activity, and metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 107(24):3109–3116
34. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG et al (2012) Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation* 125(1):130–139
35. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS et al (2011) Efficacy of quantified home-based exercise and supervised exercise in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *Circulation* 123(5):491–498
36. Asselt ADIV, Nicolaï SPA, Joore MA et al (2011) Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with intermittent claudication: supervised exercise therapy versus a ‘Go Home and Walk’ advice. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 41(1):97–103
37. Tuner SL, Easton C, Wilson J et al (2008) Cardiopulmonary responses to treadmill and cycle ergometry exercise in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 47(1):123–130

38. Zwierska I, Walker RD, Choksy SA et al (2005) Upper- vs lower-limb aerobic exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 42(6):1122
39. Walker RD, Nawaz S, Wilkinson CH et al (2000) Influence of upper- and lower-limb exercise training on cardiovascular function and walking distances in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 31(4):662–669
40. Bronas UG, Treat-Jacobson D, Leon AS (2011) Comparison of the effect of upper body-ergometry aerobic training vs treadmill training on central cardiorespiratory improvement and walking distance in patients with claudication. *J Vasc Surg* 53(6):1557–1564
41. Collins EG, Langbein WE, Orebaugh C et al (2005) Cardiovascular training effect associated with polestriding exercise in patients with peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Nurs* 20(3):177–185
42. Collins EG, Edwin Langbein W, Orebaugh C et al (2003) Pole Striding exercise and vitamin E for management of peripheral vascular disease. *Med Sci Sports Exerc* 35(3):384–393
43. Langbein WE, Collins EG, Orebaugh C et al (2002) Increasing exercise tolerance of persons limited by claudication pain using polestriding. *J Vasc Surg* 35(5):887
44. Oakley C, Zwierska I, Tew G et al (2008) Nordic poles immediately improve walking distance in patients with intermittent claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 36(6):689–694; discussion 695–686
45. Collins EG, O’Connell S, McBurney C et al (2012) Comparison of walking with poles and traditional walking for peripheral arterial disease rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 32(4):210–218
46. Tebbutt N, Robinson L, Todhunter J et al (2011) A plantar flexion device exercise programme for patients with peripheral arterial disease: a randomised prospective feasibility study. *Physiotherapy* 97(3):244–249

47. Perkins JM, Collin J, Creasy TS et al (1996) Exercise training versus angioplasty for stable claudication. Long and medium term results of a prospective, randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 11(4):409–413
48. Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT et al (2009) Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training – randomized controlled trial. *Radiology* 250(2):586–595
49. Mazari FA, Gulati S, Rahman MN et al (2010) Early outcomes from a randomized, controlled trial of supervised exercise, angioplasty, and combined therapy in intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 24(1):69–79
50. Treesak C, Kasemsup V, Treat-Jacobson D et al (2004) Cost-effectiveness of exercise training to improve claudication symptoms in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 9(4):279–285
51. Lundgren F, Dahllöf AG, Lundholm K et al (1989) Intermittent claudication – surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann Surg* 209(3):346–355
52. Bronas UG, Hirsch AT, Murphy T et al (2009) Design of the multicenter standardized supervised exercise training intervention for the claudication: exercise vs endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Vasc Med* 14(4):313–321

## فصل ۱۲

مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt در هیپرتروفی و محافظت قلبی القاء شده توسط

ورزش

کیت ل. میکز، بیانسا س. برناردو، جنی ی. ی. اوی، ناتالی ل. پاترسون و جولی ر. مک مولین

خلاصه

فعالیت بدنی منظم یا تمرینات ورزشی می تواند منجر به بزرگ شدن قلب تحت عنوان هیپرتروفی قلب گردد. هیپرتروفی قلب به طور گسترده ای تحت عنوان افزایش توده قلب تعریف می شود. در افراد بزرگسال، هیپرتروفی قلب اغلب به عنوان یک علامت پیش آگهی ضعیف در نظر گرفته می شود زیرا اغلب به سمت نارسایی قلب پیش می رود. بزرگ شدن قلب در شرایط بیماری قلبی تحت عنوان هیپرتروفی آسیب زای قلب نامیده شده و معمولاً با مرگ سلولی و کاهش عملکرد قلب تشخیص داده می شود. در مقابل، هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی، همان طور که در پاسخ به تمرینات ورزشی مزمن (قلب ورزشکار) اتفاق می افتد، با طبیعی بودن عملکرد قلب یا افزایش عملکرد قلب توأم هست. در ادامه این فصل، انواع مختلفی از رشد قلب که از لحاظ مورفولوژیکی مجزا می باشند و نقش کلیدی مسیر سیگنال دهی Akt - فسفولیپید ۳ کیناز (PI3K) - فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF1) در تنظیم محافظت قلبی و هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب القاء شده توسط ورزش توضیح داده خواهد شد. در نهایت، رویکردهای درمانی که مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt را هدف قرار داده و در مدل های پیش بالینی بیماری قلبی امیدوارکننده می باشند به طور خلاصه شرح داده خواهد شد.

کلمات کلیدی: مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt • ورزش • قلب

## ۱ مقدمه

بزرگ شدن قلب در افراد بزرگسال که تحت عنوان هیپرتروفی قلب نیز شناخته می‌شود، معمولاً یک علامت پیش‌آگهی ضعیف هست زیرا اغلب به سمت نارسایی قلبی پیش می‌رود. در نتیجه، علاقه‌مندی زیادی به بررسی مکانیسم‌های مولکولی مسئول القاء هیپرتروفی قلب و تبدیل آن به نارسایی قلبی وجود دارد. همچنین مشخص شده است که تمامی اشکال هیپرتروفی قلب به نارسایی قلبی منجر نمی‌شوند. قلب در پاسخ به ورزش منظم از لحاظ اندازه بزرگ می‌شود ولی این پدیده می‌تواند قلب را از بیماری قلبی و نارسایی قلبی محافظت نماید. این نوع از افزایش قلب به‌طور معمول تحت عنوان هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب یا "قلب ورزشکار" معروف هست. در ادامه این فصل، انواع مختلف رشد قلب که از لحاظ مورفولوژیکی مجزا می‌باشند و نقش کلیدی مسیر سیگنال دهی Akt - فسفولیپید ۳ کیناز (PI3K) - فاکتور رشد ۱ شبه انسولینی (IGF1) در تنظیم محافظت قلبی و هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب القاء شده توسط ورزش توضیح داده خواهد شد. در نهایت، خلاصه‌ای از رویکردهای درمانی که مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-AT را هدف قرار داده و در مدل‌های پیش‌بالینی بیماری قلبی امیدوارکننده می‌باشند ارائه خواهد شد.

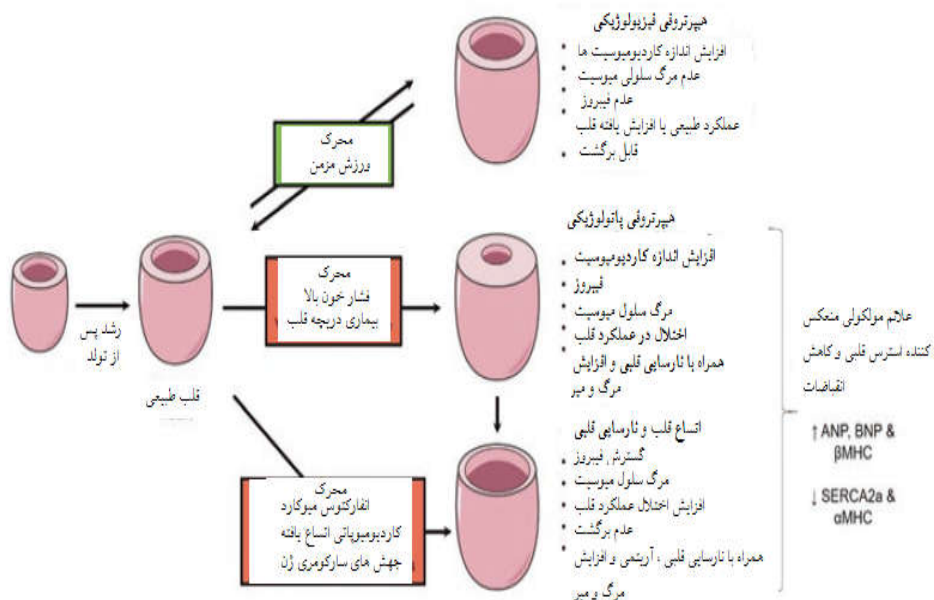
## ۲ هیپرتروفی قلب و ارتباط آن با نارسایی قلبی در مقابل محافظت قلبی

هیپرتروفی قلب به افزایش توده قلب اشاره دارد. بزرگ شدن قلب بالغ ارتباط بسیار نزدیکی با بار عملکردی آن دارد [۱]. بار قلب در شرایطی نظیر فشارخون بالا یا ورزش مزمن افزایش می‌یابد و این افزایش بار، قلب را وادار می‌کند که به‌سختی کار کند. قلب از طریق سنتز و مونتاژ پروتئین‌های انقباضی داخل کاردیومیوسیت‌ها قادر به مقابله با افزایش استرس بار / دیواره هست. این امر منجر به افزایش اندازه کاردیومیوسیت و هیپرتروفی قلب می‌گردد [۲-۴]. در ابتدا افزایش اندازه قلب این امکان

را فراهم می‌نماید که قلب بتواند به‌طور طبیعی در حالت استراحت عمل کند و بزرگ شدن قلب تحت عنوان هیپرتروفی جبرانی قلب شناخته می‌شود. باین حال اگر افزایش فشار مزمن به دیواره قلب همچنان تداوم داشته باشد (همانند آنچه در شرایط بیماری قلبی اتفاق می‌افتد)، حجره‌های قلب بزرگ‌تر شده، عملکرد قلب کاهش یافته و در نهایت قلب دچار نارسایی می‌گردد (که تحت عنوان هیپرتروفی جبران نشده و نارسایی قلبی نیز نامیده می‌شود)؛ بنابراین، هیپرتروفی قلب اغلب به‌عنوان علامت پیش‌آگهی ضعیف در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر این، هیپرتروفی قلب یک فاکتور خطر مستقل برای آریتمی، انفارکتوس میوکارد (MI) و مرگ ناگهانی هست [۵-۷]. نارسایی قلبی به‌طور قابل توجهی از قلب ورزشکار مجزا هست. اندازه قلب در پاسخ به تمرینات ورزش مزمن در ورزشکاران حرفه‌ای و نخبه افزایش می‌یابد اما این بزرگ شدن قلب در جمعیت طبیعی به سمت نارسایی قلبی پیش نمی‌رود. علاوه بر این، به‌خوبی مشخص شده است که ورزش منظم در انسان با کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و مرگ‌ومیر ناشی از تمامی موارد همراه هست [۸-۱۱]. درک مسیر مولکولی اینکه چرا بزرگ شدن قلب ناشی از بیماری قلبی به سمت نارسایی قلب پیش می‌رود ولی بزرگ شدن قلب ناشی از ورزش به سمت نارسایی قلبی پیش نمی‌رود، برای کشف مکانیسم‌های مسئول انتقال به سمت نارسایی قلبی و نیز شناسایی اهداف درمانی جدید بسیار مهم هست.

۱-۲ انواع فرم‌های هیپرتروفی و رشد قلب مجزا از لحاظ مورفولوژیکی: فیزیولوژیکی در مقابل پاتولوژیکی

رشد قلب به طور معمول به دو حالت فیزیولوژیکی یا پاتولوژیکی طبقه بندی می شود (شکل ۱۲،۱). اصطلاح هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب شامل رشد قلب پس از تولد، هیپرتروفی القاء شده توسط



بارداری و بزرگ شدن قلب القاء شده توسط ورزش هست. در مقابل، واژه رشد پاتولوژیکی قلب برای توصیف رشد قلب در پاسخ به فشار مزمن یا اضافه بار حجمی قلب تحت شرایط بیماری (به عنوان مثال فشارخون، بیماری دریچه قلب)، MI یا ایسکمی، جهش های ژنتیکی توارثی یا دیابت بکار برده می شود.

شکل ۱۲،۱ ویژگی های رشد فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی قلب و تبدیل آن به نارسایی قلبی

قلب از کاردیومیوسیت ها (سلول های اختصاصی عضلانی متشکل از دستجات میوفیبریلی که دارای واحدهای انقباضی قلب می باشند: سارکومرها)، سلول های غیر میوسیتی (به عنوان مثال فیبروبلاست ها، سلول های اندوتلیال، سلول های دیرکی، سلول های عضله صاف عروقی) و ماتریکس خارج سلولی



احاطه‌کننده آن تشکیل شده است [۱]. در پستانداران، اغلب کاردیومیوسیت‌ها توانایی تکثیر شدن را بلافاصله پس از تولد از دست داده و رشد قلب عمدتاً به دلیل افزایش اندازه کاردیومیوسیت‌ها رخ می‌دهد [۱۲]. کاردیومیوسیت‌های بطن فقط یک‌سوم تعداد کل سلول‌های قلب را تشکیل می‌دهند، اما این سلول‌ها بخش عمده‌ای از توده قلب را به خود اختصاص می‌دهند (۸۰ تا ۷۰ درصد، [۱]). محرک‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی هر دو باعث افزایش اندازه قلب می‌شوند که به نظر می‌رسد این افزایش عمدتاً به علت افزایش اندازه کاردیومیوسیت‌ها هست. همان‌طور که در فصل ۶ توضیح داده شد گزارش‌ها نشان می‌دهد که ورزش باعث تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید می‌شود.

مطالعات حیوانی نشان داده است که توده قلب می‌تواند در پاسخ به محرک‌های پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی به میزان مشابهی افزایش یابد، به‌عنوان مثال اندازه قلب در پاسخ به باندینگ-آئورت یا شنا کردن مزمن به اندازه ۴۰ درصد افزایش می‌یابد [۱۳]. باین‌حال، این‌جایی است که شباهت‌ها به‌طور کلی پایان می‌یابد. به‌خوبی مشخص شده است که هیپرتروفی پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی قلب با مشخصات عملکردی، بافت‌شناسی و مولکولی متمایزی همراه هست (شکل ۱، ۱۲) [۱۴]. هیپرتروفی پاتولوژیکی قلب معمولاً با از بین رفتن میوسیت‌ها و جایگزینی فیبروتیک، رگ‌زایی ناکافی، اختلال عملکرد قلبی، افزایش خطر نارسایی قلبی و مرگ ناگهانی همراه هست [۵، ۱۵-۱۷]. در مقابل، رشد فیزیولوژیکی قلب با ساختار طبیعی قلب، عملکرد حفظ‌شده یا تقویت‌شده قلب همراه بوده و به‌طور معمول برگشت‌پذیر هست. به‌عنوان مثال اندازه قلب با تخلیه یا بعد از حاملگی قابل بازگشت به‌اندازه طبیعی هست (شکل ۱، ۱۲) [۱۸-۲۰]. این فنوتیپ‌های متمایز با علائم متمایز مولکولی نیز همراه می‌باشند. هیپرتروفی پاتولوژیکی قلب با افزایش بیان ژن‌های جنینی نظیر پپتیدهای ناتوریتیک دهلیزی و نوع B (ANP، BNP) و زنجیره سنگین بتا میوزین ( $\beta$ -MHC) و کاهش بیان ژن‌های دخیل در حفظ عملکرد انقباضی نظیر  $\alpha$ -MHC و  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase 2a شبکه سارکوپلاسمی/آندوپلاسمی همراه

هست [۲۱-۲۳]. در مقابل، این الگوی بیان ژن به طور معمول در مدل‌های هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب القاء شده توسط ورزش رخ نمی‌دهد [۱۳].

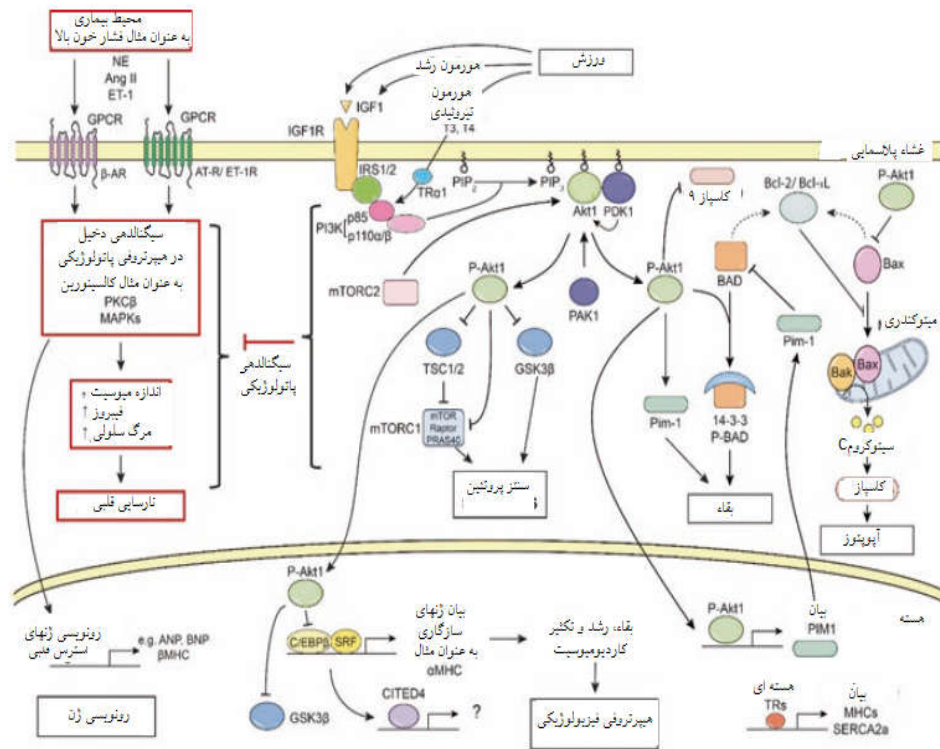
### ۳ بزرگ شدن قلب در سطح سلولی و مولکولی

مطالعات انجام شده بر اساس مدل‌های ژنتیکی موش‌ها باعث بینش قابل توجهی در مورد مکانیسم‌های سلولی و مولکولی ایجادکننده هیپرتروفی پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی قلب شده است. از آنجاکه کاردیومیوسیت‌ها ۷۰ تا ۸۰ درصد از توده‌ی قلب را تشکیل می‌دهند لذا محققان بر بررسی نقش مسیرهای سیگنال دهی در کاردیومیوسیت‌ها متمرکز شده‌اند. با این حال، حوادث / فرآیندهای متعددی به موازات رشد میوسیت و قلب برای حفظ عملکرد قلبی رخ می‌دهد. این شامل سازگاری‌های عروقی (به عنوان مثال رگ زایی)، سازگاری‌های میتوکندریایی و تنظیم ماتریکس خارج سلولی هست (توصیف شده در فصل‌های کتاب). در محیط‌های فیزیولوژیکی (شرایط پایه یا هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب)، شبکه کلاژن فیبریلی باعث ایجاد یکپارچگی ساختاری برای مجاور شدن با کاردیومیوسیت‌ها شده که این نیز باعث می‌شود قلب به طور مؤثری عمل پمپاژ را انجام دهد [۲۴]. هیپرتروفی پاتولوژیکی قلب معمولاً با مرگ سلولی و تجمع بیش از حد کلاژن (فیبروز؛ سفتی قلب سخت شده و اختلال در انقباض قلب) و رگ زایی ناکافی همراه هست [۱۵، ۱۷]. فیبروز و کاهش تراکم مویرگی قلب منجر به ایسکمی میوکارد شده و احتمالاً در تبدیل هیپرتروفی پاتولوژیک به نارسایی قلبی سهمیم هست [۲۴].

۳-۱ محرک‌های ایجادکننده هیپرتروفی و آبشارهای سیگنال دهی دخیل در هیپرتروفی پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی قلب میوسیت‌های قلب در محیط‌های بیماری و یا در پاسخ به ورزش، تحت کشش مکانیکی و فاکتورها و محرک‌های متعدد از جمله افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک و فاکتورهای سیستم عصبی خودکار و فاکتورهای پاراکرینی گردش خون نظیر آنژیوتانسین II (Ang II)، اندوتلین ۱ (ET-1)، فاکتور رشد ۱ شبه-انسولینی (IGF1)، نوراپی نفرین (NE)، فاکتور رشد تبدیل کننده هورمون

تیروئید- $\beta$  و نوروگولین-۱ (NRG1) قرار می‌گیرند. این فاکتورها به گیرنده‌های واقع در سلول‌های قلب متصل شده و سپس مسیرهای سیگنال دهی داخل سلولی را فعال کرده و فرآیندهای مرتبط با رشد قلب را تنظیم می‌کنند. در دو دهه گذشته مشخص شده است که فاکتورها و آبشارهای سیگنال دهی مختلفی باعث القاء رشد پاتولوژیک و فیزیولوژیک قلب می‌شوند (شکل ۱۲،۲).

تعدادی از بررسی‌ها، به‌طور گسترده‌ای مسیرهای سیگنال دهی و مکانیسم‌های مولکولی دخیل در هیپرتروفی پاتولوژیک قلب را توصیف نموده‌اند [۱۴، ۲۵-۲۸]. برخی از این‌ها شامل پروتئین‌های G (پروتئین‌های کوچک و هتروتیمر متصل شونده به GTP)، پروتئین کیناز C (PKC)، پروتئین کینازهای فعال شده توسط میتوزن (MAPK) و کالسینورین می‌باشند (شکل ۱۲،۲). این فصل به‌طور گسترده‌ای بر مشاهدات حاصل از مدل‌های موش ژنتیکی متکی بوده که اثبات کرده‌اند مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt به‌عنوان یک واسطه‌گر مهم برای هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب ناشی از ورزش هست.



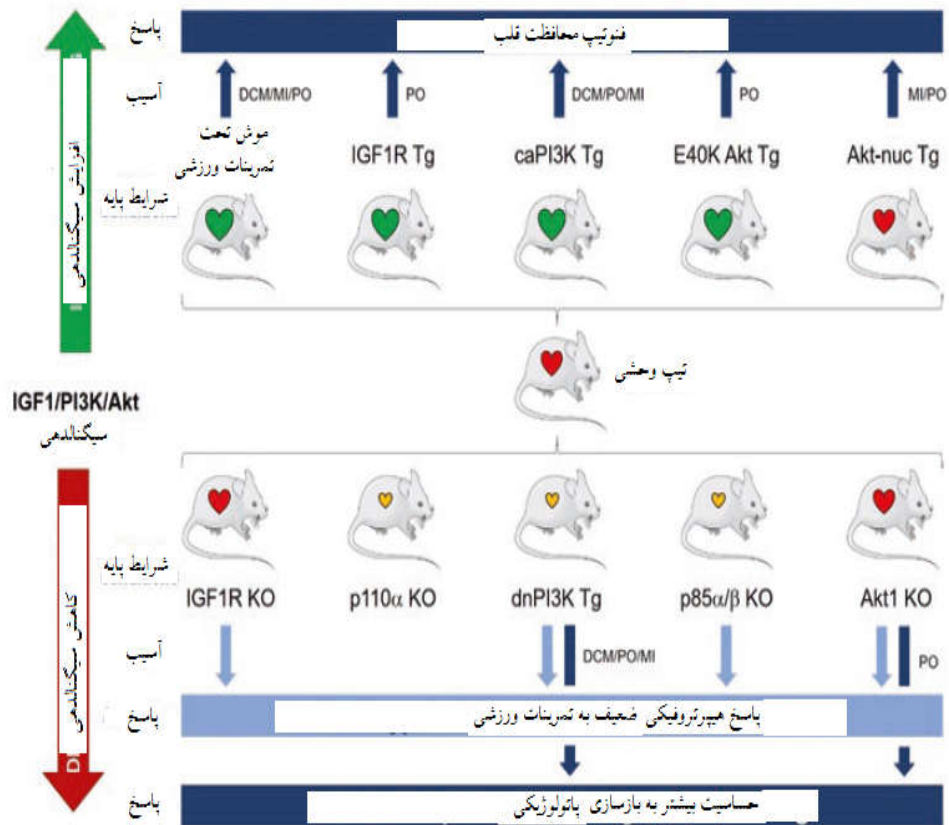
شکل ۱۲،۲ شماتیک ساده‌ای از اجزاء مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt و تنظیم محافظت و هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب ناشی از ورزش (به‌عنوان مثال از طریق مهار آپوپتوز). در این شکل تعامل بالقوه آبشارهای سیگنال دهی مهارکننده مسیر IGF1-PI3K-Akt دخیل در هیپرتروفی پاتولوژیک قلب و نارسایی قلبی نشان داده شده است. N. B نشان‌دهنده این است که تمامی تعاملات در قلب بالغ به‌طور جامع تعریف نشده و ممکن است شامل چندین مرحله باشد که نیاز به مطالعات بیشتری خواهد بود

۴ مکانیسم‌های مولکولی کلیدی مسئول رشد و حفاظت قلب القاء شده توسط ورزش مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt به‌عنوان مسیر اولیه سیگنال دهی مسئول هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب ناشی از تمرینات ورزشی طولانی مدت در نظر گرفته می‌شود. فعال شدن این آبشار سیگنال دهی برای محافظت از قلب در مدل‌های موش دارای آسیب‌های قلبی و بیماری قلبی عروقی

نیز ضروری هست درحالی که کاهش سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt برای عملکرد قلب مضر بوده و باعث پیشرفت بیماری می‌گردد. سایر پروتئین‌هایی که در محافظت قلب ناشی از ورزش دخیل می‌باشند عبارت‌اند از: سیگنال دهی نیتریک اکساید (NO)، پروتئین‌های شوک حرارتی، نوروگولین و فاکتورهای رونویسی  $C / EBP\beta$  و CITED4. این فصل به‌طور عمده بر نقش IGF1، PI3K و Akt متمرکز شده است. سیگنال دهی NO در فصل ۳۱ شرح داده خواهد شد و سیگنال دهی  $C / EBP\beta$  Cited4 نیز در فصل ۳۲ توضیح داده شده است.

#### ۴-۱ سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt

بسیاری از شواهد حاصل از مطالعات انجام‌شده روی موش‌های اصلاح‌شده ژنتیکی دارای افزایش عملکرد یا کاهش عملکرد نشان می‌دهد که مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt در محافظت قلب و هیپرتروفی القاء شده توسط ورزش نقش زیادی دارد (به شکل ۱۲،۳ و بخش‌های بعدی مراجعه کنید). باین‌حال، شواهدی از مطالعات انسانی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد سیگنال دهی IGF1-PI3K با محافظت قلبی و هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی مرتبط هست. تشکیل IGF1 قلبی در ورزشکاران در مقایسه با کنترل‌های سالم افزایش‌یافته و دارای همبستگی مثبتی با شاخص توده‌ی بطن چپ (LV) هست ولی در این ورزشکاران Ang II یا ET-1 که با هیپرتروفی پاتولوژیکی قلب مرتبط هست (شکل ۱۲،۲) افزایش نمی‌یابد [۲۹].



شکل ۱۲،۳ فعال‌سازی مسیر IGF1-PI3K-Akt برای هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی القاء شده توسط تمرینات ورزشی ضروری بوده و محافظت‌کننده قلب هست. موش‌های اصلاح‌شده از لحاظ ژنتیکی که در آن‌ها سیگنال دهی IGF1 / PI3K / Akt افزایش‌یافته دارای اندازه قلب طبیعی و یا هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب می‌باشند (که توسط نمادهای قلب بزرگ‌تر نشان داده می‌شود) درحالی‌که موش‌هایی که سیگنال دهی IGF1 / PI3K / Akt در آن‌ها کاهش‌یافته دارای اندازه قلبی طبیعی یا قلب کوچکی بوده و پاسخ هیپرتروفی خفیفی را نسبت به تمرینات ورزشی نشان می‌دهند. افزایش سیگنال دهی IGF1 / PI3K / Akt در موش‌ها از قلب در برابر محیط‌های کاردیومیوپاتی اتساعی (DCM)، انفارکتوس میوکارد (MI) و اضافه‌بار فشار (PO) محافظت کرده درحالی‌که موش‌های دارای سیگنال دهی کاهش‌یافته IGF1 / PI3K / Akt حساسیت بیشتری نسبت

به تغییرات پاتولوژیکی نشان می‌دهند. IGF1R Tg: بیان IGF1R انسانی مختص- کاردیومیوسیت [۳۳].  
 caPI3K Tg: بیان یک جهش یافته فعال PI3K (p110 $\alpha$ ) مختص- کاردیومیوسیت [۴۹]. E40K Akt  
 Tg: بیان یک جهش یافته فعال Akt مختص- کاردیومیوسیت [۷۴]. Akt-nuc: بیان هسته‌ای مختص-  
 کاردیومیوسیت [۷۵]. p110  $\alpha$  KO: حذف القاء شده PI3K (p110  $\alpha$ ) مختص- کاردیومیوسیت [۴۸].  
 dnPI3K Tg: بیان یک جهش یافته غالب منفی PI3K (p110  $\alpha$ ) مختص کاردیومیوسیت [۱۳، ۴۹].  
 p85 $\alpha$  /  $\beta$  KO: حذف PI3K (p85 $\alpha$ ) مختص عضله در موش‌های دچار نقص در ژن PI3K (p85 $\beta$ ) [۴۷].  
 Akt1 KO: حذف سراسر Akt1 [۷۱].

#### IGF1R ۴-۱-۱

IGF1 هورمونی هست که توسط کبد و در پاسخ به هورمون رشد (GH) آزاد می‌شود اما می‌تواند توسط قلب نیز تولید شود. میزان IGF1 در سینوس کرونر ورزشکاران در زمان استراحت همراه با هیپرتروفی LV در مقایسه با کنترل‌های بی‌تحرک افزایش می‌یابد [۲۹] و میزان IGF1 سرم خون نیز در پاسخ به تمرینات ورزش هوازی (به‌عنوان مثال دوچرخه‌سواری [۳۰]) و تمرینات مقاومتی (به‌عنوان مثال تمرین مقاومتی تکراری بازو نیازمند انقباضات کانسنتریک و اکسنتریک عضله اسکلتی [۳۱]) افزایش می‌یابد. اتصال IGF1 به گیرنده (IGF1R) IGF1 منجر به فسفوریلاسیون خودکار باقی‌مانده‌های تیروزین در دمین داخل سلولی و به‌کارگیری پروتئین‌های حاوی دمین SH2، نظیر زیر واحد P85 پروتئین‌های کلاس PI3K IA می‌گردد. مطالعات در موش‌های اصلاح‌شده ژنتیکی نشان می‌دهد که IGF1R به‌عنوان یک تنظیم‌کننده مهم هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب هست [۳۲، ۳۳]. بیان بیش‌ازحد IGF1R مختص کاردیومیوسیت در موش باعث افزایش ۳۵ درصدی وزن قلب شده که با افزایش عملکرد سیستولیک قلب در ۳ و ۱۲ تا ۱۶ ماهگی همراه بوده که نشان‌دهنده هیپرتروفی فیزیولوژیکی هست [۳۳]. مطالعات نشان می‌دهد که IGF1R برای ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب در پاسخ به تمرینات ورزشی بسیار حیاتی هست زیرا موش‌هایی که در ژن IGF1R مختص قلب

خاموش شده‌اند با انجام ۳۶ روز ورزش شنا، هیچ هیپرتروفی LV را نشان ندادند در حالی که این پروتکل ورزشی در موش‌های تیپ وحشی باعث القاء پاسخ شدید هیپرتروفی می‌گردد [۳۲].

## ۲-۱-۴ PI3K

مطالعات نشان داده است که ایزوفرم p110 $\alpha$  پروتئین PI3K یک تنظیم‌کننده حیاتی هست که باعث تنظیم مسیرهای سیگنالی زیر می‌گردد: (i) رشد پس از تولد قلب؛ (ii) هیپرتروفی قلبی القاء شده توسط ورزش؛ و (iii) محافظت قلبی ناشی از ورزش (جزئیات در زیر شرح داده شده است).

PI3Ks کینازهای لیپیدی می‌باشند که در طیف گسترده‌ای از فرایندهای سلولی از جمله متابولیسم، پیشرفت چرخه سلولی، بقاء سلولی، سنتز پروتئین، قطبیت سلولی و حرکت و انتقال وزیکول‌ها دخیل می‌باشند [۳۴]. از سه کلاس این آنزیم‌ها، کلاس I آنزیم PI3K بیشترین نقش را در هیپرتروفی قلبی دارد. PI3K های کلاس I دارای زیر واحد کاتالیز کننده ( $\delta$  /  $\beta$  /  $\alpha$  p110) برای کلاس IA؛ p110 $\gamma$  برای کلاس IB) و زیر واحد تنظیمی (p50 / p55 / p85) برای کلاس IA؛ p101 / p87) برای کلاس IB) می‌باشند [۳۵]. p110 $\alpha$  و p85 $\alpha$  به ترتیب زیر واحدهای کاتالیزی و تنظیمی کلاس IA می‌باشند [۳۶، ۳۷]. تمرینات ورزشی باعث افزایش فعالیت (p110 $\alpha$ ) PI3K قلبی در موش‌ها شده [۳۸] که با افزایش میزان IGF1 سرمی مشاهده شده در موش و انسان همراه هست [۳۹-۴۱]. PI3K (p110 $\alpha$ ) لیپیدها را در غشاء پلاسمایی فسفریله کرده و باعث تولید پیام‌رسان‌های ثانویه از قبیل فسفاتیدیل اینوزیتول ۳، ۴، ۵-تری فسفات (PIP3) می‌شود [۴۲]. PIP3 برای فعال‌سازی بعدی، باعث به‌کارگیری و انتقال آنزیم‌هایی نظیر Akt در کمپلکس همراه با پروتئین کیناز ۱ وابسته به فسفوااینوزیتید (PDK1) از سیتوزول به غشاء پلازما می‌گردد [۴۳-۴۶].

موقعیت سلولی و فعالیت (p110 $\alpha$ ) PI3K در کاردیومیوسیت‌ها توسط زیر واحد تنظیمی p85 تنظیم می‌شود [۳۷]. حذف p110 $\alpha$  یا  $\beta$  / p85 $\alpha$  یا بیان (dn) PI3K (p110 $\alpha$ ) اختصاصی کاردیومیوسیت



باعث کاهش اندازه قلب در موش شده (شکل ۳-۱۲) که این امر نشان‌دهنده نقش مهم این آنزیم در رشد قلب پس از تولد هست [۴۷-۴۹]. همچنین در یک مطالعه‌ای موش‌های dnPI3K با موش‌های تراریخت IGF1R آمیزش داده شدند تا بتوانند بررسی کنند اینکه آیا PI3K (p110 $\alpha$ ) برای رشد قلب القاء شده توسط IGF1R ضروری هست یا خیر [۳۳]. موش‌های تراریخت در دو ژن IGF1R-dnPI3K دو نوع فنوتیپ قلب یعنی کاهش اندازه قلب در مقایسه با ترانسژنیک‌های کنترل نشده (Ntg)<sup>۱</sup> را به‌عنوان موش‌های dnPI3K نشان دادند که بیانگر این است که PI3K (p110 $\alpha$ ) برای القاء هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی القاء شده توسط IGF1 ضروری هست [۳۳].

بیان اختصاصی-کاردیومیوسیت در جهش یافته فعال PI3K (p110 $\alpha$ ) (caPI3K) در مقایسه با موش‌های dnPI3K، باعث افزایش هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب و در نتیجه افزایش ۲۰ درصدی توده قلب، حفظ عملکرد قلب و عدم وجود پاتولوژی می‌گردد [۱۳، ۴۹]. یانو و همکاران موش‌های تراریخت بیان‌کننده ژن caPI3K تولید کردند [۵۰]. بعد از ۲ ماه از بیان ترانس ژن در این موش‌ها هیپرتروفی قلب مشاهده شد [۵۰]. دوره‌های کوتاه‌تر بیان ترانس ژن باعث افزایش بیان پروتئین‌های تنظیم- $Ca^{2+}$  (به‌عنوان مثال SERCA2a) و افزایش قابلیت انقباض کاردیومیوسیت در غیاب هیپرتروفی می‌شود که بیانگر این است که PI3K (p110 $\alpha$ ) به‌طور مستقل از تأثیر بر اندازه کاردیومیوسیت، میزان انقباضات کاردیومیوسیت‌ها را تنظیم می‌نماید [۵۰].

پس از اثبات این که PI3K (p110 $\alpha$ ) برای رشد فیزیولوژیکی قلب پس از تولد ضروری هست [۴۹]، نقش PI3K (p110 $\alpha$ ) در میانجی‌گری هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب القاء شده توسط ورزش مورد بررسی قرار گرفت [۱۳]. فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) در قلب موش پس از دو هفته ورزش شنا یا تردمیل افزایش می‌یابد [۵۱]. PI3K (p110 $\alpha$ ) به‌عنوان یک فاکتور تنظیم‌کننده ضروری در ایجاد

هیپرپروفی عضلانی قلبی ناشی از ورزش شناخته شده است؛ به عنوان مثال، موش های dnPI3K علی رغم داشتن همان ظرفیت ورزشی همانند موش های غیر ترا ریخت، پاسخ هیپرتروفی خفیفی را نسبت به ورزش نشان می دهند [۱۳]. موش های فاقد ژن  $\beta / p85\alpha$  دارای فنوتیپ مشابهی می باشند (شکل ۳-۱۲).

در نهایت اینکه بررسی های انجام شده در یک مدل بیماری قلبی (فشار اضافه بار القاء شده توسط افزایش باندینگ آئورت) نشان داد که PI3K ( $p110\alpha$ ) یک تنظیم کننده مهم برای حفاظت قلبی القاء شده توسط ورزش هست. ورزش شنا قبل از بستن آئورت، باعث خنثی شدن هیپرتروفی پاتولوژیک قلب شده و مانع توسعه فیبروز قلب و اختلال عملکرد قلبی در موش های Ntg می گردد [۵۲]. موش های dnPI3K دارای باندینگ پیشرفت سریعی در بیماری نسبت به موش های Ntg شرکت نکرده در ورزش نشان دادند. بر اساس کوتاه شدن زمان کسر، اندازه قلب، اندازه دهلیز، فیبروز و بیان ژن مشخص شد که ورزش شنا در موش های dnPI3K هیچ اثر محافظتی ندارد. در مقابل، موش های caPI3K صرف نظر از این که آیا موش ها قبل از ایجاد فشار بار اضافی تحت تمرینات ورزشی قرار گرفتند یا خیر، در برابر تغییرات پاتولوژیکی و بروز اختلال عملکرد قلبی محافظت شدند [۵۲]. این داده ها نشان می دهد که PI3K ( $p110\alpha$ ) یک واسطه گر مهمی برای محافظت قلبی القاء شده توسط ورزش هست. یکی از محدودیت های این مطالعه این است که فعالیت PI3K ( $p110\alpha$ ) در موش های dnPI3K در کل پروتکل آزمایشی، فقط در طول دوره تمرینات ورزشی کاهش می یابد. با این حال، اگر ورزش مستقل از PI3K ( $p110\alpha$ ) باعث حفاظت قابل ملاحظه ای در قلب گردد، انتظار می رود که در برخی مواقع در موش های dnPI3K تحت تمرینات ورزشی نیز در مقایسه با کنترل های غیرورزشی، تا حدی محافظت قلبی مشاهده گردد؛ بنابراین روی هم رفته این داده ها نشان می دهند که PI3K ( $p110\alpha$ ) یک واسطه گر مهمی در حفاظت قلبی القاء شده توسط ورزش هست [۵۲].

همچنین قابل توجه است که بیان سایر ژن‌های درگیر در محافظت قلبی القاء شده توسط ورزش نظیر پروتئین‌های شوک حرارتی و Cited4 نیز در قلب موش‌های cPI3K افزایش می‌یابد [۵۲-۶۱]؛ بنابراین، این تغییرات در بیان ژن ممکن است بیانگر برخی از مکانیسم‌هایی باشد که توسط PI3K (p110 $\alpha$ ) قلب را در طول ورزش محافظت می‌نمایند. با توجه به اینکه PI3K (p110 $\alpha$ ) در بالادست مسیره‌های سیگنال دهی متعدد قرار داشته و تعداد زیادی ژن را تنظیم می‌کند (نه تنها به موارد ذکر شده در بالا [۶۲] محدود نمی‌شود)، لذا ممکن است که PI3K (p110 $\alpha$ ) از طریق فعال کردن مسیره‌های چندگانه و موازی با سیگنال دهی، قلب را محافظت نماید.

### ۳-۱-۴ Akt

Akt (که تحت عنوان پروتئین کیناز B نیز معروف هست) به خوبی PI3K را مورد هدف قرار می‌دهد. همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، PIP3 دارای یک محل اتصال به Akt و PDK1 هست (شکل ۱۲،۲). Akt از طریق فسفوریلاسیون در اسیدآمینو سرین شماره ۴۷۳ توسط کمپلکس ۲ mTOR (mTORC2؛ [۶۳]) و سپس فسفوریلاسیون در تیروزین شماره ۳۰۸ توسط PDK1 فعال می‌شود [۶۳، ۶۴]. فسفوریلاسیون در این دو اسیدآمینو برای داشتن حداکثر فعالیت کینازی بسیار مهم هست [۶۵]. Akt بعد از فعال شدن می‌تواند ترکیبات سیتوزولی، هسته‌ای یا میتوکندریایی از قبیل GSK3 $\beta$  [۶۶] و کمپلکس ۲ توبروز اسکروز (TSC2) را فسفریله نماید. این ترکیبات هر دو در تنظیم اندازه قلب نقش دارند. فسفوریلاسیون TSC2 منجر به فعال شدن کمپلکس ۱ mTOR (mTORC1) حاوی پروتئین تنظیمی مرتبط با mTOR، روبش گر؛ [۶۸، ۶۹] می‌گردد (شکل ۱۲،۲).

از سه ایزوفرم Akt (Akt1، Akt2، Akt3)، ایزوفرم های Akt1 و Akt2 بیشترین فراوانی را در قلب دارا می‌باشند [۷۰]. مطالعات نشان می‌دهد که Akt1 ایزوفرم اصلی بوده که در تنظیم هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب القاء شده توسط ورزش نقش دارد که این بخش از فصل روی این ایزو فرم

متمرکز شده است [۷۱]. مدل‌های مختلف موش تراریخت در Akt طیف وسیعی از فنوتیپ‌ها را تولید کرده است. این مدل‌ها طیفی از فنوتیپ‌ها از فقدان هیپرتروفی مرتبط با حفاظت قلب گرفته تا هیپرتروفی قابل توجه مرتبط با فنوتیپ پاتولوژیکی و مرگ زودرس را نشان می‌دهند [۷۵-۷۲]. فنوتیپ‌های مختلف قلبی که در مدل‌های موش تراریخت Akt دیده می‌شود ممکن است به دلیل تفاوت در میزان و زمان بیان ترانس ژن، موقعیت سلولی ترانس ژن ترجمه شده و اینکه آیا میزان رگ زایی عروق کرونر قادر به حفظ تراکم عروقی قلب هیپرتروفی شده هست یا خیر، باشد [۷۶]. برخی از مثال‌های کلیدی در زیر آمده است.

شیوی و همکاران موش‌های تراریخت Akt بیان‌کننده موقت (ca) و نقص کیناز (kd) را تولید کرده و نقش Akt در تنظیم اندازه قلب را مورد بررسی قرار دادند [۷۲]. Akt قلب در موش‌های caAkt به اندازه ۸۰ برابر بیشتر بیان شده و میزان بیان آن در موش‌های kdAkt تقریباً ۴۵ درصد کاهش می‌یابد. موش‌های caAkt در سن ۱۴ هفته‌گی علائمی از جمله هیپرتروفی کاردیومیوسیت، فیروز بسیار زیاد بافت بینابینی و کاهش عملکرد سیستولیک را نشان دادند که همگی نشان‌دهنده هیپرتروفی پاتولوژیک قلب می‌باشند. در عوض، کاهش فعالیت Akt تحت شرایط پایه تأثیری بر وزن قلب نداشت. کاهش فعالیت Akt در قلب موش‌های caPI3K (با آمیزش موش‌های caPI3K با موش‌های kdAkt) به میزان قابل توجهی باعث کاهش میزان هیپرتروفی قلب در موش‌های caPI3K و کاهش فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) در قلب موش‌های caAkt (حاصل آمیزش موش‌های dnPI3K با موش‌های caAkt) تأثیری بر میزان هیپرتروفی در موش‌های caAkt نداشت [۷۲]؛ بنابراین حتی اگر موش‌های caAkt باعث ایجاد هیپرتروفی پاتولوژیک قلب، به جای هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب گردند، این مطالعه شواهدی را ارائه می‌دهد که نشان می‌دهد Akt در پایین دست PI3K عمل کرده و باعث القاء هیپرتروفی می‌گردد. موش‌های تراریخت اختصاصی قلب بیان‌کننده یک جهش یافته فعال Akt (موش

E40K AKT هیپرتروفی قلب با عملکرد حفظ شده سیستولیک را نشان می‌دهند [۷۴] (شکل ۳-۱۲). در موش‌های تراریخت E40K Akt انقباضات کاردیومیوسیت افزایش یافته که این نیز با افزایش بیان SERCA2a همراه هست [۷۷]. در نهایت اینکه موش‌های تراریخت مختص - قلب که بیان بیش از حد  $\text{Akt}$  واقع در هسته را نشان می‌دهند ( $\text{Akt}$  هسته‌ای) دارای عملکرد و اندازه قلب طبیعی تحت شرایط پایه بوده و یک فنوتیپ محافظت قلب در برابر شرایط انفارکتوس میوکارد و اضافه بار را نشان می‌دهند [۷۵، ۷۸] (شکل ۳، ۱۲). به نظر می‌رسد که تولید موش‌های تراریخت قابل القاء مختص - قلب که در غیاب داکسی سایکلین  $\text{Akt1}^{\text{myr}}$  را بیان می‌کنند می‌تواند حداقل بخشی از علت این موضوع را که چرا مدل‌های موش‌های مختلف  $\text{Akt}$  فنوتیپ‌های مختلف قلبی را نشان می‌دهند، توضیح دهد [۷۹]. بیان  $\text{myrAkt1}$  برای ۲ هفته منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیک قلبی با عملکرد انقباضی حفظ شده می‌گردد که به طور کامل پس از تجویز داکسی سایکلین برگشت پذیر است [۷۹]. در عوض، بیان  $\text{myrAkt1}$  به مدت ۶ هفته منجر به هیپرتروفی پاتولوژیک قلب شده که با فیبروز قلب، فعالیت مجدد برنامه ژن جنینی، کاهش عملکرد سیستولیک و کاهش تراکم مویرگی قلب همراه هست [۷۹]. پس از تجویز داکسی سایکلین عملکرد سیستولیک همچنان کاهش یافته که نشان می‌دهد این هیپرتروفی پاتولوژیک قلب غیرقابل برگشت هست [۷۹]؛ بنابراین، درحالی که فعال شدن کوتاه مدت  $\text{Akt1}$  منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب می‌گردد ولی فعال شدن طولانی مدت آن مضر بوده و منجر به آسیب قلب می‌شود.

فنوتیپ پاتولوژیک موش‌هایی که به مدت ۶ هفته  $\text{myrAkt1}$  را بیان می‌کردند، به رگ زایی ناکافی در آن‌ها نسبت داده شد، زیرا قلب این موش‌ها همچنان به هیپرتروفی ادامه می‌دهد. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF-A A) و آنژیوتانسین-۲ (Ang-2)، فاکتورهای رشدی می‌باشند که به طور مشترک و توأم با یکدیگر باعث رگ زایی می‌گردند [۸۰]. با القاء هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب توسط بیان

myrAkt1 به مدت ۲ هفته، مشخص شد که میزان بیان VEGF-A و Ang-2 در قلب این موش‌ها به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد که این نشان می‌دهد Akt1 در طی هیپرتروفی قلب نقش دوگانه‌ای ایفا کرده و باعث پیشبرد رگ‌زایی و رشد سلولی می‌گردد [۷۹]. بیان آدنوویروسی روبشگر<sup>۱</sup> VEGF، Flk-Fc، باعث بلوکه شدن هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب القاء شده توسط ۲ هفته بیان myrAkt1 می‌گردد [۷۹] که موش‌ها به جای توسعه هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب، اتساع LV و اختلال عملکرد سیستمیک را نشان دادند که این حالت بیانگر وجود اختلال در رگ‌زایی در طول توسعه هیپرتروفی قلبی هست که در نهایت منجر به اختلال در انقباض می‌گردد [۷۹].

علیرغم اینکه موش‌های تراریخت با افزایش فعال شدن Akt فنوتیپ‌های مختلفی را نشان می‌دهند، ولی مشخص شده است که Akt1 یک فاکتور تنظیم‌کننده کلیدی در هیپرپروفی فیزیولوژیکی قلب القاء شده توسط ورزش هست. موش‌های دچار نقص در Akt1 (موش‌های  $Akt1^{-/-}$ ) در شرایط پایه از تیپ‌های وحشی قابل تشخیص نمی‌باشند لذا این امر نشان می‌دهد که Akt1 برای رشد قلب پس از تولد ضروری نیست [۷۱]. با این حال، نقص در بیان Akt1 مانع توسعه هیپرتروفی قلبی در پاسخ به تمرینات ورزشی و نه در پاسخ به فشار اضافه‌بار می‌گردد (شکل ۳-۱۲) که بیانگر این است که Akt1 برای رشد قلب القاء شده توسط تمرینات ورزشی حیاتی هست [۷۱]. این یافته‌ها با نتایج به دست آمده از مطالعه روی موش‌هایی که دارای فعالیت کاهش یافته PI3K بودند مطابقت دارد [۴۷، ۱۳].

اخیراً ثابت شده است که سایر مؤلفه‌ها/تنظیم‌کننده‌های مسیر IGF1-PI3K-Akt، از جمله پروتئین‌های آداپتور IRS1/2 سوبسترای گیرنده انسولین (IRS) (IRS1/IRS2) [۸۱]، PDK1 [۸۲]، کیناز فعال شده توسط P21 (PAK1؛ یک پتانسیل PDK2) [۸۳] و سوبسترای Akt غنی از پرولین به اندازه ۴۰ کیلودالتون (PRAS40)؛ یک پروتئین متصل شونده که کمپلکس ۱ را پامایسین

---

1- Adenoviral expression of the VEGF scavenger

پستانداران را مهار می‌کند (mTORC1) [۸۴] نیز باعث تنظیم هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب القاء شده توسط ورزش می‌شوند (شکل ۱۲,۲).

۲-۴ سایر عوامل مؤثر بر محافظت و هیپرتروفی قلب ناشی از ورزش باوجوداینکه این فصل بر مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt متمرکز است ولی بایستی متذکر شد که فاکتورهای رشد دیگری نیز می‌توانند سیگنال دهی PI3K و / یا Akt (ازجمله نورگولین) و سایر عملگرهای پایین دست (به‌عنوان مثال C / EBPβ-CITED4) را فعال کنند و مسیرهای سیگنال دهی می‌توانند به جنبه‌های محافظت و هیپرتروفی ناشی از ورزش کمک کنند. نقش سیگنال دهی NO و سیگنال دهی C / EBPβ-CITED4 به ترتیب در فصل‌های آتی شرح داده خواهد شد. هورمون تیروئید نیز می‌تواند به‌عنوان یک تنظیم‌کننده در پاسخ به ورزش عمل کرده و ممکن است با برقراری ارتباط با سیگنال دهی PI3K نقش خود را ایفا نماید (در شکل زیر نشان داده شده است، شکل ۱۲,۲). تیروکسین (T4، پروهورمون) و تری‌یدوتیرونین (T3) که هورمون‌های فعال بیولوژیکی می‌باشند از غده تیروئید ترشح می‌شوند. هردوی این هورمون‌ها در غشاء پلازما توزیع شده و T4 به T3 تبدیل می‌شود [۸۵، ۸۶]. مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که هورمون تیروئید، به‌عنوان یک تنظیم‌کننده ضروری برای رشد طبیعی قلب پس از تولد هست. زمانی که میزان فعالیت غده تیروئید پایین است رشد قلب کاهش می‌یابد، اما با تجویز هورمون تیروئید اضافی میزان رشد قلب افزایش می‌یابد [۸۷، ۸۸]. در بیماران مبتلا به هیپرتیروئیدیسم مزمن یا افرادی که برای آن‌ها T4 تجویز می‌شود، غالباً توده قلب افزایش می‌یابد و این افزایش توده قلب با انقباضات طبیعی و یا افزایش قلبی همراه هست [۸۹-۹۱]؛ بنابراین به‌طور کلی بزرگ شدن قلب در پاسخ به هورمون تیروئید به‌عنوان هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب طبقه‌بندی شده است.

عمل هورمون تیروئید در قلب به احتمال زیاد با تأثیر بر مکانیسم‌های رونویسی هسته‌ای و همچنین تأثیر غشایی آن هست (شکل ۱۲,۲). T3 به هسته وارد شده و به گیرنده‌های هسته‌ای هورمون تیروئید (TRs) متصل شده و به‌عنوان فاکتور رونویسی عمل می‌کند تا به‌طور مستقیم بیان ژن‌های مرتبط با قلب نظیر  $\alpha$ -MHC و  $\beta$ -SERCA2a را فعال یا مهار نماید [۸۵، ۸۶، ۹۲-۹۸]. به نظر می‌رسد که از دو ژن کد کننده TRs در پستانداران، TR $\beta$  بیشتر از TR $\alpha$  در کنترل رشد قلب دخیل هست [۹۹]. گزارش‌ها نشان می‌دهد که هورمون‌های تیروئید دارای اثرات سیتوپلاسمی و غشایی می‌باشند [۱۰۰، ۱۰۱]. TR $\alpha$ 1 واقع شده در سیتوسول می‌تواند به‌طور مستقیم با زیر واحد تنظیمی PI3K p85 $\alpha$  در میوسیت های بطنی موش‌های نوزاد برهمکنش دهد [۱۰۲]. این تعامل برای سنتز پروتئین القاء شده توسط T3 ضروری هست؛ بنابراین، فعال‌سازی PI3K به‌واسطه T3 و توسط TR $\alpha$ 1 می‌تواند نحوه تأثیر هورمون تیروئید بر رشد فیزیولوژیکی قلب را توضیح دهد [۱۰۲] (شکل ۱۲,۲).

۴-۳ سیگنال دهی Act-IGF1-PI3K (p110 $\alpha$ ) در محافظت قلب در مدل‌های پیش بالینی نقش دارد شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt می‌تواند در مدل‌های پیش بالینی جوندگان دارای بیماری قلبی از جمله پرفشاری خون، MI، کاردیومیوپاتی اتساعی (DCM)، فیبریلاسیون دهلیزی و کاردیومیوپاتی دیابتی مفید واقع گردد [۳۳، ۶۲، ۱۰۳-۱۰۵]. برخی از این مطالعات در قسمت بعدی و شکل ۱۲,۳ خلاصه شده است.

۱-۳-۴ IGF1 و PI3K (p110 $\alpha$ ) بازسازی پاتولوژیکی ناشی از فشار اضافه‌بار فشار اضافه‌بار ناشی از بستن آئورت در موش‌های تیپ وحشی / Ntg منجر به هیپرتروفی پاتولوژیکی قلبی، افزایش فیبروز بینابینی، فعالیت مجدد برنامه ژن جنینی و کاهش بیان mRNA SERCA2a می‌گردد [۱۳، ۱۰۳، ۱۰۶، ۱۰۷]. افزایش بیان ترانس ژن IGF1R یا بیان caPI3K



(p110 $\alpha$ ) هیپرتروفی قلبی را خنثی کرده و میزان فیبروز بینابینی در این مدل‌ها را کاهش می‌دهد [۱۰۳، ۳۳]. همچنین موش‌های تراریخت caPI3K دارای عملکرد سیستم‌تولیک بیشتری نسبت به موش‌های Ntg می‌باشند [۱۰۳] که این امر نشان می‌دهد افزایش فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) دارای نقش محافظتی هست.

۲-۳-۴ PI3K (p110 $\alpha$ ) بقا در محیط DCM را بهبود می‌بخشد  
میزان کم رکامبیناز Cre مورد استفاده برای حذف ژن‌های floxed در مدل‌های موش ناک اوت شده شرطی سمی نیست [۱۰۸]. باین حال، موش‌های تراریخت بیان‌کننده میزان بالایی از رکامبیناز Cre (موش‌های DCM-TG9) یک فنوتیپ DCM را تولید کرده و پیش از موعد می‌میرند [۱۰۸]. انجام تمرینات ورزشی به اندازه دو بار در روز به مدت ۴ هفته باعث بهبود طول عمر موش‌های DCM-TG9 تقریباً به اندازه ۲۰ درصد می‌گردد [۱۰۳]. پیشنهاد می‌شود که فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) ناشی از ورزش ممکن است مسئول محافظت از قلب در این موش‌ها باشد؛ زیرا PI3K (p110 $\alpha$ ) توسط ورزش در قلب فعال شده [۵۱] و برای القاء هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی در پاسخ به ورزش ضروری هست [۱۳، ۴۷]. علاوه بر این، افزایش فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) در قلب موش‌های DCM (با آمیزش موش‌های DCM با موش‌های تراریخت caPI3K) تأثیر مشابهی همانند ورزش شنا داشت (افزایش طول عمر به اندازه ۲۰ درصد؛ [۱۰۳]).

۳-۴-۳ PI3K (p110 $\alpha$ ) باعث بهبود عملکرد سیستم‌تولیک در موش صحرايي می‌شود  
اتساع دائمی عروق کرونر چپ باعث ایجاد MI در موش می‌گردد. موش‌های تراریخت caPI3K دارای عملکرد سیستم‌تولیک بهبود یافته‌ای نسبت به موش‌های Ntg ۸ هفته پس از MI می‌باشند [۶۲]. این داده‌ها نشان می‌دهد که افزایش فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) می‌تواند باعث محافظت قلب در محیط بیماری ایسکمیک قلبی گردد.

۴-۳-۴ کاهش فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) قلبی باعث تسریع پیشرفت بیماری می‌گردد در هر یک از مدل‌های توصیف‌شده در بالا (فشار اضافه‌بار ناشی از باندینگ آئورت، DCM و MI)، افزایش فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) قلبی تا حدی باعث محافظت قلب در برابر بازسازی پاتولوژیکی قلب و توسعه نارسایی قلبی می‌گردد. کاهش فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) قلبی در هر یک از این مدل‌ها، پیشرفت بیماری را تسریع کرده و نشان می‌دهد که PI3K (p110 $\alpha$ ) برای محافظت از قلب در شرایط CVD بسیار ضروری هست. به‌عنوان مثال، بیان جهش یافته dnPI3K در موش‌های DCM-TG9 طول عمر را از ~ ۸۵ روز به ~ ۴۰ روز کاهش می‌دهد [۱۰۳]. موش‌های dnPI3K سطح بالایی از هیپرتروفی پاتولوژیک قلبی، افزایش فیبروز، کاهش بیان mRNA SERCA2a و عملکرد سیستمولیک ضعیف نسبت به موش‌های Ntg در پاسخ به فشار اضافه‌بار ناشی از باندینگ آئورت [۱۳]، [۱۰۳] و اغلب اختلال عملکرد قلبی بیشتری را بعد از ۸ هفته MI نشان می‌دهند [۶۲]. موش‌های Akt1<sup>-/-</sup> زمانی که تحت باندینگ آئورت قرار می‌گیرند، فنوتیپ مشابهی همانند موش‌های dnPI3K نشان می‌دهند (درجه بالاتری از هیپرتروفی قلبی و عملکرد سیستمولیک بدتری در مقایسه با موش‌های کنترل) [۷۱].

به‌طور خلاصه، افزایش سیگنال دهی PI3K (p110 $\alpha$ ) باعث کاهش تغییرات پاتولوژیکی در مدل‌های موش‌های CVD شده درحالی‌که کاهش فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) قلبی پیشرفت بیماری را تسریع می‌کند.

۴-۳-۵ Akt از طریق پیشبرد بقاء سلولی و رگ زایی باعث محافظت قلب می‌گردد Akt عمدتاً از طریق پیشبرد بقاء کاردیومیوسیت و رگ زایی کرونر از قلب محافظت می‌کند. [۷۵، ۷۹، ۱۰۹-۱۱۴]. موش‌های تراریخت E40K AKT بازسازی پاتولوژیک کمی را نشان داده و دارای عملکرد قلب بهتری نسبت به کنترل‌های تیپ وحشی به دنبال باندینگ آئورت می‌باشند که این ویژگی‌ها با

افزایش بیان VEGF، افزایش تراکم مویرگی، کاهش آپوپتوز و کاهش فیبروز همراه است [۱۱۳] (شکل ۳-۱۲).

Akt از طریق مکانیسم‌های مختلف باعث متوقف شدن آپوپتوز می‌گردد. فسفوریلاسیون Akt کاسپاز - ۹ باعث مهار فعالیت پروتئاز شده درحالی‌که فسفوریلاسیون پروکاسپاز - ۹ غیرفعال مانع شکستن و لذا فعال شدن کاسپاز ۹ می‌گردد. همچنین Akt از طریق فسفوریلاسیون اعضاء خانواده پیش آپوپتوزی Bcl-2، باعث بقاء سلول می‌شود. فسفوریلاسیون BAD باعث پیشبرد اتصال پروتئین‌های ۱۴-۳-۳، افزایش اثرات مهارکنندگی BAD روی پروتئین‌های پیش-بقاء Bcl-2 و Bcl-xL [۱۱۶-۱۱۸] شده درحالی‌که فسفوریلاسیون Bax مانع از انتقال پروتئین‌های میتوکندریایی و در نتیجه انتشار سیتوکروم C می‌گردد [۱۱۹].

مکان الحاق پروویروسی برای ویروس - ۱ لوکمی موشی مولونی (Pim-1) یک سرین / تریونین کیناز هست که بقاء سلول در پایین دست Akt را میانجی‌گری می‌کند. Akt هسته‌ای بیان Pim-1 را افزایش داده که این نیز باعث افزایش فسفوریلاسیون BAD و افزایش بیان Bcl-2 و Bcl-xL می‌گردد [۱۲۰، ۱۲۱]. کاهش بیان Pim-1 باعث افزایش آپوپتوز شده و بازسازی پاتولوژیکی سلول‌های قلب در موش‌های تحت MI یا باندینگ آئورت را تسریع کرده و افزایش بیان قلبی Pim-1 باعث کاهش اندازه انفارکتوس در موش‌های تحت MI می‌گردد [۱۲۰].

۵ استراتژی‌های درمانی باهدف قرار دادن مسیر IGF1-PI3K-Akt تحقیقات و درمان‌های مربوط به نارسایی قلب به‌طور کلی بر شناسایی و مهار کردن فرآیندهای مرتبط با هیپرتروفی پاتولوژیک قلب، اختلال عملکرد قلبی و تبدیل آن به نارسایی قلبی متمرکز شده‌اند. هدف قرار دادن مسیرهای سیگنال دهی که نقش‌های متفاوتی در تنظیم هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب بازی می‌کنند، ممکن است یک رویکرد دیگری باشد که امروزه مدنظر محققین است. همان‌طور که قبلاً نیز

توضیح داده شد، افزایش سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt در قلب تأثیر مفیدی بر مدل‌های متعدد استرس قلب، هیپرتروفی و نارسایی قلبی دارد [۳۳، ۶۲، ۱۰۳-۱۲۲-۱۲۶]. افزایش فعال شدن مسیر IGF1-PI3K-Akt با پیامدهای بهتر عملکرد قلبی، طول عمر یا فیبروز قلبی همراه هست. در عوض، کاهش PI3K یا Akt اثرات نامطلوبی بر عملکرد قلبی، فیبروز و / یا طول عمر در مدل‌های موش دارای نارسایی قلبی می‌گذارد [۱۳، ۵۲، ۶۲، ۷۱، ۱۰۳-۱۰۵]. به نظر می‌رسد که مسیر IGF1-PI3K-Akt از طریق یکسری از مکانیسم‌های دخیل در بقاء سلولی (ضد آپوپتوز)، رگ زایی، حفظ بیان ژن SERCA2a و القاء و ویژگی‌های ضد فیبروتیک باعث محافظت قلب می‌گردد. یکی دیگر از مزایای فعال‌سازی مسیرهای سیگنال دهی فیزیولوژیکی قلب ممکن است مربوط به توانایی PI3K و / یا Akt برای مهار اجزاء آبخار سیگنال دهی پاتولوژیک قلب باشد [۷۱، ۱۰۳، ۱۲۷].

باوجوداینکه شواهد قانع‌کننده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد فعال‌سازی مسیر IGF1-PI3K-Akt در قلب اثرات مفیدی دارد ولی سؤالات و چالش‌های زیادی نیز در رابطه باهدف گیری مستقیم این مسیر وجود دارد. به‌عنوان مثال، باوجوداینکه مطالعات در مدل‌های حیوانی بزرگ و جوندگان دارای MI نشان داد که IGF1 به‌عنوان یک استراتژی بالقوه درمانی برای درمان نارسایی قلبی هست [۱۲۸-۱۳۳] ولی نتایج حاصل از کارآزمایی‌های بالینی با تجویز مزمن IGF1 به انسان، مطلوب نبود [۱۳۴، ۱۳۵]. علت به دست آمدن این نتایج ناامیدکننده ممکن است به دلیل پیامد عمل IGF1 مزمن بر فیبروبلاست‌های قلبی و پیشبرد فیبروز در قلب باشد. این امر نقش‌های متعدد مسیر IGF1-PI3K-Akt در انواع مختلف سلول‌های قلبی و همچنین نقش آن در سایر اندام‌ها را برجسته‌تر می‌نماید. به‌عنوان مثال، PI3K ( $p110\alpha$ ) این امکان را به سلول‌های سرطانی می‌دهد که بتوانند کنترل‌های طبیعی محدودکننده رشد سلول را دور بزنند [۱۳۶]. در نتیجه، اگر این مسیر مدنظر باشد، لازم است که

استراتژی‌هایی شناسایی گردد تا بتوان سلول‌های قلبی موردنظر را به‌صورت انتخابی یا به‌طور اختصاصی مورد هدف قرارداد.

#### ۵-۱ روش‌های ژن‌درمانی

روش‌های ژن‌درمانی که قلب موردنظر را توسط ناقل‌های آدنو ویروسی و یا ابزارهای ناقل جدید مورد هدف قرار می‌دهند نشان می‌دهد که تحقیقات فعالی در این زمینه صورت گرفته است [۱۳۷]. ما یک ژن‌درمانی (آدنوویروس نوترکیب، rAAV) را برای انتقال caPI3K (p110 $\alpha$ ) همان سازه در موش caPI3K) به قلب موش بالغ دارای پاتولوژی قلبی توسعه دادیم [۵۲]. سروتیپ ۶ AAV نوترکیب (rAAV6) همراه با پیش برنده CMV می‌تواند به‌صورت انتخابی در قلب موش بیان شود [۵۲، ۱۳۸]. تزریق rAAV6-CMV-caPI3K به مدت ۸ هفته منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی در موش‌های سالم بالغ می‌گردد که این نشان‌دهنده‌ی هیپرتروفی هست که قبلاً در موش‌های cPI3K مشاهده شد [۵۲]. افزایش بیان rAAV6-CMV-caPI3K در مدل بیماری قلبی ناشی از فشار اضافه‌بار همراه با هیپرتروفی و اختلال عملکردی ایجادشده، باعث بهبود عملکرد قلب می‌گردد [۵۲]. PI3K (p110 $\beta$ ) نیز با یک سروتیپ AAV انتخابی- قلبی (rAAV9) مورد هدف قرار گرفته است. انتقال rAAV9-PI3K (p110 $\beta$ ) به موش‌ها بعد از MI از طریق مکانیسم‌های تکثیر و کاهش آپوپتوز باعث بهبود بقاء میوسیت‌ها می‌گردد [۱۳۹]. همچنین استفاده از روش‌های ژن‌درمانی Akt در مدل‌های ایسکمی-رپرفیوژن و نارسایی قلبی امیدوارکننده هست [۱۱۰، ۱۱۲، ۱۴۰]. بر اساس دانش ما تاکنون حتی یک گزارش در مورد روش AAV انتخابی قلبی با Akt در شرایط زنده ارائه نشده است. باین‌حال، انتقال PIM-1 انسانی (پایین‌دست Akt، شکل ۲، ۱۲) به قلب با استفاده از یک rAAV9 باعث کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها و بهبود عملکرد دیاستولیک در موش‌های مبتلابه کاردیومیوپاتی دیابتی می‌گردد [۱۴۱].

### ۲-۵ فعال‌سازی مولکول‌های کوچک مسیر IGF1-PI3K-Akt

با وجود اینکه مولکول‌های کوچک تجویز شده به صورت خوراکی به طور اختصاصی میوسیت‌های قلب را هدف قرار نمی‌دهند ولی فاکتورهای دارای نیمه‌عمر کوتاه ممکن است به تقلید ماهیت متناوب ورزشی کمک نمایند. یک مولکول کوچک (BGP-15) که برای فسفوریلاسیون IGF1R ضروری هست، در دو مدل موش دارای نارسایی قلبی و حساس به فیبریلاسیون دهلیزی مفید هست [۱۴۲]. در مقابل، یک مولکول کوچک که باعث فعال شدن Akt می‌گردد (SC79) هیچ مزیت قابل توجهی در مدل ایسکمی-رپرفیوژن ندارد [۱۴۳]. این نتایج منفی در رابطه با SC79 ممکن است به دلیل زمان یا دوز آن باشد.

### ۳-۵ میکرو RNAs های تنظیم‌کننده PI3K

مطالعات انجام شده در طول دو دهه گذشته نقش مهم میکرو RNA ها (miRNAs)، مولکول‌های RNA کوچک غیر کد کننده) در طیف وسیعی از فرآیندهای بیولوژیکی و بیماری را نشان داده‌اند [۱۴۴-۱۴۷]. میکرو RNA ها می‌توانند به طور معمول با اتصال به توالی‌های مکمل در ناحیه بالادست 3' mRNAs هدف بیان صدها ژن هدف را تنظیم نموده و باعث خاموش شدن ژن و مهار سنتز پروتئین گردند [۱۴۸]. نقش کلی عملکرد miRNA در قلب با حذف Dicer (ضروری برای بلوغ miRNA) در قلب به اثبات رسیده است [۱۴۹، ۱۵۰]. حذف Dicer و ایجاد موش‌های جهش‌یافته باعث کاهش عملکرد قلب و نارسایی شدید قلبی شد که این مطالعه اهمیت miRNAs در هموستازی کاردیومیوسیت‌ها را نشان می‌دهد. علاوه بر این، مطالعات پروفایل miRNA نشان می‌دهد که میزان بیان miRNAs خاص در قلب‌های بیمار انسانی (در مقایسه با قلب طبیعی) تغییر می‌یابد که این نقش miRNAs در کاردیومیوپاتی را نشان می‌دهد [۱۵۱، ۱۵۲]. تعدادی از مطالعات پیش‌بالینی، miRNAs را شناسایی کرده‌اند که دارای نقش کلیدی در تنظیم فرآیندهای مرتبط با هیپرتروفی پاتولوژیک قلبی می‌باشند [۱۵۳-۱۵۷].

اخیراً محققان miRNAs مرتبط با ورزش، هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی و سیگنال دهی PI3K را شناسایی کرده‌اند (در [۱۵۸] بررسی شده است). اثرات مفید miRNAs و سایر RNA های غیر کدکننده در میانجیگری اثرات مفید ورزش، در فصل ۳۳ شرح داده خواهد شد. ما با استفاده از موش‌های تراریخت اختصاصی - قلب دارای افزایش و یا کاهش فعالیت PI3K (p110 $\alpha$ ) miRNAs را شناسایی کردیم که در محافظت و هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب (به علت فعال شدن PI3K (p110 $\alpha$ )) نقش دارند در حالی که این میکرو RNA ها در مدل استرس قلبی همراه با رشد پاتولوژیک یافت نشدند [۶۲]؛ بنابراین نشان داده شد که miRNAs تنظیم‌کننده PI3K (miR-34, miR-34a, miR-652 یا miR-154) با عملکرد بهتر قلب در مدل موش‌های دارای بیماری قلبی (به‌عنوان مثال MI، بستن-آنورت یا DCM) همراه می‌باشند [۱۵۹-۱۶۳].

#### ۶ خلاصه

یک چالش در زمینه بیولوژی قلب، شناسایی و تطابق استراتژی‌ها با توانایی بهبود عملکرد در نارسایی قلبی هست. ورزش مداخله‌ای هست که می‌تواند عملکرد قلب را بهبود بخشیده و بازسازی LV در بیماران دچار نارسایی قلبی را برگردانده [۱۶۴]، تنظیم‌کننده‌های کلیدی حفاظت قلب و هیپرتروفی القاء شده توسط ورزش را مورد هدف قرار دهد. لذا ورزش می‌تواند یک رویکرد امیدوارکننده‌ای باشد. تولید و توصیف مدل‌های موش‌های تغییر یافته از لحاظ ژنتیکی در پاسخ به محرک‌های پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی به پژوهشگران این امکان را می‌دهد که بتوانند مسیرهای سیگنال دهی و پروتئین‌های مسئول ایجاد اشکال متمایز رشد قلب را شناسایی نمایند. مسیر IGF1-PI3K-Akt یک مسیر سیگنال دهی حیاتی برای القاء هیپرتروفی ناشی از ورزش و حفاظت قلب هست. فعال‌سازی مسیر سیگنال دهی IGF1-PI3K-Akt به‌تنهایی یا توأم با مهار مسیرهای سیگنال دهی مسئول هیپرتروفی پاتولوژیک قلب می‌تواند مانع فرآیندهای پاتولوژیک گردد. با این حال، برای جلوگیری از عواقب ناگوار

فعال شدن این مسیر سیگنال دهی در سایر انواع سلول‌ها، روش‌های جدیدی برای هدف قرار دادن مسیر IGF1-PI3K-Akt در قلب موردنیاز هست.



## References

1. Zak R (1984) In: Growth of the heart in health and disease. Raven Press, New York, pp 1–24, 131–185, 381–420
2. Sugden PH, Clerk A (1998) Cellular mechanisms of cardiac hypertrophy. *J Mol Med* 76(11):725–746
3. Cooper G (1987) Cardiocyte adaptation to chronically altered load. *Annu Rev Physiol* 49:501–518
4. Hunter JJ, Chien KR (1999) Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 341(17):1276–1283
5. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al (1990) Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 322(22):1561–1566
6. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W (2006) Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970–1974 and 1990–1994. *Circulation* 113(6):799–805
7. Clark RA, McLennan S, Dawson A et al (2004) Uncovering a hidden epidemic: a study of the current burden of heart failure in Australia. *Heart Lung Circ* 13(3):266–273
8. Wei X, Liu X, Rosenzweig A (2015) What do we know about the cardiac benefits of exercise? *Trends Cardiovasc Med* 25(6):529–536
9. Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr et al (1989) Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 262(17):2395–2401
10. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al (2009) Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 301(19):2024–2035
11. Lee DC, Sui X, Artero EG et al (2011) Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular

- disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation* 124(23):2483–2490
12. Soonpaa MH, Kim KK, Pajak L et al (1996) Cardiomyocyte DNA synthesis and binucleation during murine development. *Am J Phys* 271(5 Pt 2):H2183–H2189
13. McMullen JR, Shioi T, Zhang L et al (2003) Phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(21):12355–12360
14. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L et al (2010) Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther* 128(1):191–227
15. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS (1993) Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 27(3):341–348
16. Cohn JN, Bristow MR, Chien KR et al (1997) Report of the national heart, lung, and blood institute special emphasis panel on heart failure research. *Circulation* 95(4):766–770
17. Hudlicka O, Brown M, Egginton S (1992) Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev* 72(2):369–417
18. Schaible TF, Scheuer J (1984) Response of the heart to exercise training. In: Zak R (ed) *Growth of the heart in health and disease*. Raven Press, New York
19. Ferrans VJ (1984) Cardiac hypertrophy: morphological aspects. In: Zak R (ed) *Growth of the heart in health and disease*. Raven Press, New York, pp 187–239
20. Fagard RH (1997) Impact of different sports and training on cardiac structure and function. *Cardiol Clin* 15(3):397–412
21. Chien KR, Knowlton KU, Zhu H et al (1991) Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response. *FASEB J* 5(15):3037–3046

22. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V (1988) Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85(2):339–343
23. MacLellan WR, Schneider MD (2000) Genetic dissection of cardiac growth control pathways. *Annu Rev Physiol* 62:289–319
24. Gunasinghe SK, Spinale FG (2004) Myocardial basis for heart failure: role of the cardiac interstitium. In: Mann DL (ed) *Heart Failure*. Saunders, Philadelphia, pp 57–70
25. Molkenin JD, Dorn IG 2nd (2001) Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 63:391–426
26. Frey N, Olson EN (2003) Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 65:45–79
27. Heineke J, Molkenin JD (2006) Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signaling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7(8):589–600
28. Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY et al (2015) Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol* 89(9):1401–1438
29. Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA et al (2001) Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res* 89(11):977–982
30. Zebrowska A, Gasior Z, Langfort J (2009) Serum IGF-I and hormonal responses to incremental exercise in athletes with and without left ventricular hypertrophy. *J Sports Sci Med* 8(1):67–76
31. Zebrowska A, Waskiewicz Z, Zajac A et al (2013) IGF-1 response to arm exercise with eccentric and concentric muscle contractions in resistance-trained athletes with left ventricular hypertrophy. *Int J Sports Med* 34(2):116–122
32. Kim J, Wende AR, Sena S et al (2008) Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. *Mol Endocrinol* 22(11):2531–2543

33. McMullen JR, Shioi T, Huang W-Y et al (2004) The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) pathway. *J Biol Chem* 279(6):4782–4793
34. Engelman JA, Luo J, Cantley LC (2006) The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 7(8):606–619
35. Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M et al (2010) The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11(5):329–341
36. Antonetti DA, Algenstaedt P, Kahn CR (1996) Insulin receptor substrate 1 binds two novel splice variants of the regulatory subunit of phosphatidylinositol 3-kinase in muscle and brain. *Mol Cell Biol* 16(5):2195–2203
37. Kessler A, Uphues I, Ouwens DM et al (2001) Diversification of cardiac insulin signaling involves the p85 alpha/beta subunits of phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280(1):E65–E74
38. Perrino C, Schroder JN, Lima B et al (2007) Dynamic regulation of phosphoinositide 3-kinase-gamma activity and beta-adrenergic receptor trafficking in end-stage human heart failure. *Circulation* 116(22):2571–2579
39. Koziris LP, Hickson RC, Chatterton RT Jr et al (1999) Serum levels of total and free IGF-I and IGFBP-3 are increased and maintained in long-term training. *J Appl Physiol* 86(4):1436–1442
40. Kodama Y, Umemura Y, Nagasawa S et al (2000) Exercise and mechanical loading increase periosteal bone formation and whole bone strength in C57BL/6 J mice but not in C3H/HeJ mice. *Calcif Tissue Int* 66(4):298–306
41. Yeh JK, Aloia JF, Chen M et al (1994) Effect of growth hormone administration and treadmill exercise on serum and skeletal IGF-I in rats. *Am J Phys* 266(1 Pt 1):E129–E135
42. Whitman M, Downes CP, Keeler M et al (1988) Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. *Nature* 332(6165):644–646

43. James SR, Downes CP, Gigg R et al (1996) Specific binding of the Akt-1 protein kinase to phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate without subsequent activation. *Biochem J* 315(Pt 3):709–713
44. Alessi DR, James SR, Downes CP et al (1997) Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase Balpha. *Curr Biol* 7(4):261–269
45. Andjelkovic M, Alessi DR, Meier R et al (1997) Role of translocation in the activation and function of protein kinase B. *J Biol Chem* 272(50):31515–31524
46. Calleja V, Alcor D, Laguerre M et al (2007) Intramolecular and intermolecular interactions of protein kinase B define its activation in vivo. *PLoS Biol* 5(4):e95
47. Luo J, McMullen JR, Sobkiw CL et al (2005) Class IA phosphoinositide 3-kinase regulates heart size and physiological cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biol* 25(21):9491–9502
48. Lu Z, Jiang Y-P, Wang W et al (2009) Loss of cardiac phosphoinositide 3-Kinase p110{alpha} results in contractile dysfunction. *Circulation* 120(4):318–325
49. Shioi T, Kang PM, Douglas PS et al (2000) The conserved phosphoinositide 3-kinase pathway determines heart size in mice. *EMBO J* 19(11):2537–2548
50. Yano N, Tseng A, Zhao TC et al (2008) Temporally controlled overexpression of cardiac-specific PI3Kalpha induces enhanced myocardial contractility—a new transgenic model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295(4):H1690–H1694
51. Perrino C, Naga Prasad SV, Mao L et al (2006) Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *J Clin Invest* 116(6):1547–1560
52. Weeks KL, Gao X, Du XJ et al (2012) Phosphoinositide 3-Kinase p110alpha is a master regulator of exercise-induced cardioprotection and pi3k gene therapy rescues cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 5(4):523–534
53. Bostrom P, Mann N, Wu J et al (2010) C/EBPbeta controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell* 143(7):1072–1083

54. Rinaldi B, Corbi G, Boccuti S et al (2006) Exercise training affects age-induced changes in SOD and heat shock protein expression in rat heart. *Exp Gerontol* 41(8):764–770
55. Pinho CA, Tromm CB, Tavares AM et al (2012) Effects of different physical training protocols on ventricular oxidative stress parameters in infarction-induced rats. *Life Sci* 90(13–14):553–559
56. Hamilton KL, Powers SK, Sugiura T et al (2001) Short-term exercise training can improve myocardial tolerance to I/R without elevation in heat shock proteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281(3):H1346–H1352
57. Chen T, Jin X, Crawford BH et al (2012) Cardioprotection from oxidative stress in the newborn heart by activation of PPARgamma is mediated by catalase. *Free Radic Biol Med* 53(2):208–215
58. Frederico MJ, Justo SL, Da Luz G et al (2009) Exercise training provides cardioprotection via a reduction in reactive oxygen species in rats submitted to myocardial infarction induced by isoproterenol. *Free Radic Res* 43(10):957–964
59. You W, Min X, Zhang X et al (2009) Cardiac-specific expression of heat shock protein 27 attenuated endotoxin-induced cardiac dysfunction and mortality in mice through a PI3K/Akt-dependent mechanism. *Shock* 32(1):108–117
60. Harris MB, Mitchell BM, Sood SG et al (2008) Increased nitric oxide synthase activity and Hsp90 association in skeletal muscle following chronic exercise. *Eur J Appl Physiol* 104(5):795–802
61. Kang YJ, Chen Y, Epstein PN (1996) Suppression of doxorubicin cardiotoxicity by overexpression of catalase in the heart of transgenic mice. *J Biol Chem* 271(21):12610–12616
62. Lin RC, Weeks KL, Gao XM et al (2010) PI3K(p110 alpha) protects against myocardial infarction-induced heart failure: identification of PI3K-regulated miRNA and mRNA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30(4):724–732

63. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM et al (2005) Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 307(5712):1098–1101
64. Scheid MP, Marignani PA, Woodgett JR (2002) Multiple phosphoinositide 3-kinase-dependent steps in activation of protein kinase B. *Mol Cell Biol* 22(17):6247–6260
65. Alessi DR, Andjelkovic M, Caudwell B et al (1996) Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1. *EMBO J* 15(23):6541–6551
66. Cross DA, Alessi DR, Cohen P et al (1995) Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature* 378(6559):785–789
67. Rosner M, Freilinger A, Hengstschlager M (2007) Akt regulates nuclear/cytoplasmic localization of tuberlin. *Oncogene* 26(4):521–531
68. Manning BD, Tee AR, Logsdon MN et al (2002) Identification of the tuberous sclerosis complex-2 tumor suppressor gene product tuberlin as a target of the phosphoinositide 3-kinase/akt pathway. *Mol Cell* 10(1):151–162
69. Inoki K, Li Y, Zhu T et al (2002) TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 4(9):648–657
70. Sussman MA, Volkens M, Fischer K et al (2011) Myocardial AKT: the omnipresent nexus. *Physiol Rev* 91(3):1023–1070
71. DeBosch B, Treskov I, Lupu TS et al (2006) Akt1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation* 113(17):2097–2104
72. Shioi T, McMullen JR, Kang PM et al (2002) Akt/protein kinase B promotes organ growth in transgenic mice. *Mol Cell Biol* 22(8):2799–2809
73. Matsui T, Li L, Wu JC et al (2002) Phenotypic spectrum caused by transgenic overexpression of activated Akt in the heart. *J Biol Chem* 277(25):22896–22901
74. Condorelli G, Drusco A, Stassi G et al (2002) Akt induces enhanced myocardial contractility and cell size in vivo in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(19):12333–12338

75. Shiraishi I, Melendez J, Ahn Y et al (2004) Nuclear targeting of Akt Enhances Kinase activity and survival of cardiomyocytes. *Circ Res* 94(7):884–891
76. Shiojima I, Walsh K (2006) Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway. *Genes Dev* 20(24):3347–3365
77. Kim YK, Kim SJ, Yatani A et al (2003) Mechanism of enhanced cardiac function in mice with hypertrophy induced by overexpressed Akt. *J Biol Chem* 278(48):47622–47628
78. Tsujita Y, Muraski J, Shiraishi I et al (2006) Nuclear targeting of Akt antagonizes aspects of cardiomyocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(32):11946–11951
79. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y et al (2005) Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest* 115(8):2108–2118
80. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW et al (2000) Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 407(6801):242–248
81. Riehle C, Wende AR, Zhu Y et al (2014) Insulin receptor substrates are essential for the bioenergetic and hypertrophic response of the heart to exercise training. *Mol Cell Biol* 34(18):3450–3460
82. Noh J, Wende AR, Olsen CD et al (2015) Phosphoinositide dependent protein kinase 1 is required for exercise-induced cardiac hypertrophy but not the associated mitochondrial adaptations. *J Mol Cell Cardiol* 89(Pt B):297–305
83. Davis RT 3rd, Simon JN, Utter M et al (2015) Knockout of p21-activated kinase-1 attenuates exercise-induced cardiac remodelling through altered calcineurin signalling. *Cardiovasc Res* 108(3):335–347
84. Volkers M, Toko H, Doroudgar S et al (2013) Pathological hypertrophy amelioration by PRAS40-mediated inhibition of mTORC1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(31):12661–12666
85. Danzi S, Klein I (2002) Thyroid hormone-regulated cardiac gene expression and cardiovascular disease. *Thyroid* 12(6):467–472



86. Dillmann WH (2002) Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 12(6):447–452
87. Bedotto JB, Gay RG, Graham SD et al (1989) Cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone is independent of loading conditions and beta adrenoceptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 248(2):632–636
88. Hudlicka O, Brown MD (1996) Postnatal growth of the heart and its blood vessels. *J Vasc Res* 33(4):266–287
89. Feldman T, Borow KM, Sarne DH et al (1986) Myocardial mechanics in hyperthyroidism: importance of left ventricular loading conditions, heart rate and contractile state. *J Am Coll Cardiol* 7(5):967–974
90. Forfar JC, Muir AL, Sawers SA et al (1982) Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med* 307(19):1165–1170
91. Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ et al (1996) Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. *Heart* 75(4):363–368
92. Lazar MA (1993) Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev* 14(2):184–193
93. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M et al (1995) The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83(6):835–839
94. Lazar MA, Chin WW (1990) Nuclear thyroid hormone receptors. *J Clin Invest* 86(6):1777–1782
95. Harvey CB, Williams GR (2002) Mechanism of thyroid hormone action. *Thyroid* 12(6):441–446
96. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V (1986) All members of the MHC multigene family respond to thyroid hormone in a highly tissue-specific manner. *Science* 231(4738):597–600
97. Rohrer D, Dillmann WH (1988) Thyroid hormone markedly increases the mRNA coding for sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> + -ATPase in the rat heart. *J Biol Chem* 263(15):6941–6944

98. Nishiyama A, Kambe F, Kamiya K et al (1998) Effects of thyroid status on expression of voltage-gated potassium channels in rat left ventricle. *Cardiovasc Res* 40(2):343–351
99. Weiss RE, Korcarz C, Chassande O et al (2002) Thyroid hormone and cardiac function in mice deficient in thyroid hormone receptor-alpha or -beta: an echocardiograph study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283(3):E428–E435
100. Bassett JH, Harvey CB, Williams GR (2003) Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol* 213(1):1–11
101. Farach-Carson MC, Davis PJ (2003) Steroid hormone interactions with target cells: cross talk between membrane and nuclear pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 307(3):839–845
102. Kenessey A, Ojamaa K (2006) Thyroid hormone stimulates protein synthesis in the cardiomyocyte by activating the Akt-mTOR and p70S6K pathways. *J Biol Chem* 281(30):20666–20672
103. McMullen JR, Amirahmadi F, Woodcock EA et al (2007) Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(2):612–617
104. Pretorius L, Du XJ, Woodcock EA et al (2009) Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110alpha) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation. *Am J Pathol* 175(3):998–1009
105. Ritchie RH, Love JE, Huynh K et al (2012) Enhanced phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) activity prevents diabetes-induced cardiomyopathy and superoxide generation in a mouse model of diabetes. *Diabetologia* 55(12):3369–3381
106. Shioi T, McMullen JR, Tarnavski O et al (2003) Rapamycin attenuates load-induced cardiac hypertrophy in mice. *Circulation* 107(12):1664–1670

107. McMullen JR, Sherwood MC, Tarnavski O et al (2004) Inhibition of mTOR signaling with rapamycin regresses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Circulation* 109(24):3050–3055
108. Buerger A, Rozhitskaya O, Sherwood MC et al (2006) Dilated cardiomyopathy resulting from high-level myocardial expression of Cre-recombinase. *J Card Fail* 12(5):392–398
109. Matsui T, Li L, del Monte F et al (1999) Adenoviral gene transfer of activated phosphatidylinositol 3'-kinase and Akt inhibits apoptosis of hypoxic cardiomyocytes in vitro. *Circulation* 100(23):2373–2379
110. Matsui T, Tao J, del Monte F et al (2001) Akt activation preserves cardiac function and prevents injury after transient cardiac ischemia in vivo. *Circulation* 104(3):330–335
111. Yamashita K, Kajstura J, Discher DJ et al (2001) Reperfusion-activated Akt kinase prevents apoptosis in transgenic mouse hearts overexpressing insulin-like growth factor-1. *Circ Res* 88(6):609–614
112. Fujio Y, Nguyen T, Wencker D et al (2000) Akt promotes survival of cardiomyocytes in vitro and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart. *Circulation* 101(6):660–667
113. Ceci M, Gallo P, Santonastasi M et al (2007) Cardiac-specific overexpression of E40K active Akt prevents pressure overload-induced heart failure in mice by increasing angiogenesis and reducing apoptosis. *Cell Death Differ* 14(5):1060–1062
114. Araki S, Izumiya Y, Hanatani S et al (2012) Akt1-mediated skeletal muscle growth attenuates cardiac dysfunction and remodeling after experimental myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 5(1):116–125
115. Cardone MH, Roy N, Stennicke HR et al (1998) Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science* 282(5392):1318–1321
116. Datta SR, Brunet A, Greenberg ME (1999) Cellular survival: a play in three Akts. *Genes Dev* 13(22):2905–2927

117. Zha J, Harada H, Yang E et al (1996) Serine phosphorylation of death agonist BAD in response to survival factor results in binding to 14-3-3 not BCL-X(L). *Cell* 87(4):619–628
118. Xing H, Zhang S, Weinheimer C et al (2000) 14-3-3 proteins block apoptosis and differentially regulate MAPK cascades. *EMBO J* 19(3):349–358
119. Gardai SJ, Hildeman DA, Frankel SK et al (2004) Phosphorylation of Bax Ser184 by Akt regulates its activity and apoptosis in neutrophils. *J Biol Chem* 279(20):21085–21095
120. Muraski JA, Rota M, Misao Y et al (2007) Pim-1 regulates cardiomyocyte survival downstream of Akt. *Nat Med* 13(12):1467–1475
121. Borillo GA, Mason M, Quijada P et al (2010) Pim-1 kinase protects mitochondrial integrity in cardiomyocytes. *Circ Res* 106(7):1265–1274
122. Li Q, Li B, Wang X et al (1997) Overexpression of insulin-like growth factor-1 in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest* 100(8):1991–1999
123. Li B, Setoguchi M, Wang X et al (1999) Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res* 84(9):1007–1019
124. Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM et al (2001) IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress. *Diabetes* 50(6):1414–1424
125. Welch S, Plank D, Witt S et al (2002) Cardiac-specific IGF-1 expression attenuates dilated cardiomyopathy in tropomodulin-overexpressing transgenic mice. *Circ Res* 90(6):641–648
126. Huynh K, McMullen JR, Julius TL et al (2010) Cardiac-specific IGF-1 receptor transgenic expression protects against cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in a mouse model of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 59(6):1512–1520

127. Rigor DL, Bodyak N, Bae S et al (2009) Phosphoinositide 3-kinase Akt signaling pathway interacts with protein kinase C $\beta$ 2 in the regulation of physiologic developmental hypertrophy and heart function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296(3):H566–H572
128. Kotlyar AA, Vered Z, Goldberg I et al (2001) Insulin-like growth factor I and II preserve myocardial structure in postinfarct swine. *Heart* 86(6):693–700
129. Duerr RL, McKirnan MD, Gim RD et al (1996) Cardiovascular effects of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in chronic left ventricular failure in the rat. *Circulation* 93(12):2188–2196
130. Battler A, Hasdai D, Goldberg I et al (1995) Exogenous insulin-like growth factor II enhances post-infarction regional myocardial function in swine. *Eur Heart J* 16(12):1851–1859
131. Tajima M, Weinberg EO, Bartunek J et al (1999) Treatment with growth hormone enhances contractile reserve and intracellular calcium transients in myocytes from rats with postinfarction heart failure. *Circulation* 99(1):127–134
132. Houck WV, Pan LC, Kribbs SB et al (1999) Effects of growth hormone supplementation on left ventricular morphology and myocyte function with the development of congestive heart failure. *Circulation* 100(19):2003–2009
133. Jayasankar V, Bish LT, Pirolli TJ et al (2004) Local myocardial overexpression of growth hormone attenuates postinfarction remodeling and preserves cardiac function. *Ann Thorac Surg* 77(6):2122–2129. discussion 2129
134. Colao A, Marzullo P, Di Somma C et al (2001) Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 54(2):137–154
135. Ren J, Samson WK, Sowers JR (1999) Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *J Mol Cell Cardiol* 31(11):2049–2061
136. McMullen JR, Jay PY (2007) PI3K(p110alpha) Inhibitors as anti-cancer agents: minding the heart. *Cell Cycle* 6(8):910–913

137. Hajjar RJ (2013) Potential of gene therapy as a treatment for heart failure. *J Clin Invest* 123(1):53–61
138. Gregorevic P, Blankinship MJ, Allen JM et al (2004) Systemic delivery of genes to striated muscles using adeno-associated viral vectors. *Nat Med* 10(8):828–834.
139. Lin Z, Zhou P, von Gise A et al (2015) Pi3kcb links Hippo-YAP and PI3K-AKT signaling pathways to promote cardiomyocyte proliferation and survival. *Circ Res* 116(1):35–45
140. Cittadini A, Cuocolo A, Merola B et al (1994) Impaired cardiac performance in GH-deficient adults and its improvement after GH replacement. *Am J Phys* 267(2 Pt 1):E219–E225
141. Katare R, Caporali A, Zentilin L et al (2011) Intravenous gene therapy with PIM-1 via a cardiotropic viral vector halts the progression of diabetic cardiomyopathy through promotion of prosurvival signaling. *Circ Res* 108(10):1238–1251
142. Sapra G, Tham YK, Cemerlang N et al (2014) The small-molecule BGP-15 protects against heart failure and atrial fibrillation in mice. *Nat Commun* 5:5705
143. Moreira JB, Wohlwend M, Alves MN et al (2015) A small molecule activator of AKT does not reduce ischemic injury of the rat heart. *J Transl Med* 13:76
144. Cordes KR, Srivastava D (2009) MicroRNA regulation of cardiovascular development. *Circ Res* 104(6):724–732
145. Sassen S, Miska EA, Caldas C (2008) MicroRNA – implications for cancer. *Virchows Arch* 452(1):1–10
146. Bernardo BC, Charchar FJ, Lin RC et al (2012) A MicroRNA guide for clinicians and basic scientists: background and experimental techniques. *Heart Lung Circ* 21(3):131–142
147. Bernardo BC, Ooi JY, Lin RC et al (2015) miRNA therapeutics: a new class of drugs with potential therapeutic applications in the heart. *Future Med Chem* 7(13):1771–1792

148. Bartel DP (2004) MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 116(2):281–297
149. Chen J-F, Murchison EP, Tang R et al (2008) Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(6):2111–2116
150. da Costa Martins PA, Bourajjaj M, Gladka M et al (2008) Conditional dicer gene deletion in the postnatal myocardium provokes spontaneous cardiac remodeling. *Circulation* 118(15):1567–1576
151. Tatsuguchi M, Seok HY, Callis TE et al (2007) Expression of microRNAs is dynamically regulated during cardiomyocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 42(6):1137–1141
152. Thum T, Galuppo P, Wolf C et al (2007) MicroRNAs in the human heart: a clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation* 116(3):258–267
153. Small EM, Frost RJA, Olson EN (2010) MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease. *Circulation* 121(8):1022–1032
154. Thum T, Gross C, Fiedler J et al (2008) MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* 456(7224):980–984
155. van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE et al (2008) Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(35):13027–13032
156. Callis TE, Pandya K, Seok HY et al (2009) MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J Clin Invest* 119(9):2772–2786
157. Care A, Catalucci D, Felicetti F et al (2007) MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med* 13(5):613–618
158. Ooi JY, Bernardo BC, McMullen JR (2014) The therapeutic potential of miRNAs regulated in settings of physiological cardiac hypertrophy. *Future Med Chem* 6(2):205–222

159. Bernardo BC, Gao XM, Winbanks CE et al (2012) Therapeutic inhibition of the miR-34 family attenuates pathological cardiac remodeling and improves heart function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(43):17615–17620
160. Bernardo BC, Gao XM, Tham YK et al (2014) Silencing of miR-34a attenuates cardiac dysfunction in a setting of moderate, but not severe, hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One* 9(2):e90337
161. Bernardo BC, Nguyen SS, Winbanks CE et al (2014) Therapeutic silencing of miR-652 restores heart function and attenuates adverse remodeling in a setting of established pathological hypertrophy. *FASEB J* 28(12):5097–5110
162. Bernardo BC, Nguyen SS, Gao XM et al (2016) Inhibition of miR-154 protects against cardiac dysfunction and fibrosis in a mouse model of pressure overload. *Sci Rep* 6:22442
163. Bernardo BC, Ooi JYY, Matsumoto A et al (2016) Sex differences in response to miRNA-34a therapy in mouse models of cardiac disease: identification of sex-, disease- and treatment-regulated miRNAs. *J Physiol* 594(20):5959–5974
164. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP et al (2007) Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 115(24):3086–3094



## فصل ۱۳

## سیگنال دهی NO در سیستم قلبی عروقی و ورزش

تیاگو فرناندس، کامیلا و. گومیس-گاتو، نومی پ. پیریرا، یاهار. آلیافی، واندریر ج. داس نیویس و

ادیلامار م. اولیویرا

## خلاصه

نیتریک اکساید (NO) ۱ یک مولکول کوچکی بوده که در چندین مسیر انتقال سیگنال دخیل بوده و بنابراین به تنظیم بسیاری از عملکردهای سلولی کمک می‌کند. شناسایی ایزوفرم های NO سنتاز (NOS) و مشخصه‌های بعدی مکانیسم‌های فعال‌سازی آنزیم‌های سلولی، درک جزئی از هر دو فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی را فراهم می‌نماید. قابلیت در دسترس بودن NO نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های قلبی عروقی داشته و کاهش آن در سلول‌های اندوتلیال به شدت با اختلال عملکرد اندوتلیال همراه بوده که به نوبه خود با مرگ‌ومیر قلبی مرتبط می‌باشد. در واقع، آنزیم NO سنتاز اندوتلیالی (eNOS) ۲ به‌طور جزئی از طریق کاهش هیپرتروفی میوسیت نقش مهمی در کاهش اختلال عملکرد قلبی و تغییر در بیماری‌های قلبی دارد. برعکس، برای جلوگیری و درمان اختلالات

- 
- 1- Nitric oxide
  - 2- NO synthase

مرتبط با بیماری‌های قلبی و عروقی توصیه می‌شود که از تمرینات ورزشی استفاده شود که حداقل با افزایش بیان و فعالیت NO سنتز و افزایش تولید آنتی‌اکسیدان‌ها که مانع از تجزیه زودهنگام NO می‌شوند از بروز این اختلالات ممانعت می‌نماید. تمرینات ورزشی ممکن است باعث بهبود عملکرد اندوتلیالی در حیوانات و انسان‌های آزمایشی گردند. مطالعات انجام‌شده در هر دو گروه افراد سالم و بیماران دارای اختلال در شل شدن عروق مرتبط با- NO نشان داد که تمرینات ورزشی باعث بهبود ساختار و عملکرد عروق و هموستازی اندوتلیال می‌گردند. این فصل به‌طور خلاصه اهمیت سیگنال دهی NO در حفظ فیزیولوژی قلبی- عروقی را مورد بررسی قرار داده و در مورد دانش اخیر در رابطه با تأثیر تمرینات ورزشی بر مسیرهای سیگنال دهی سنتز و تخریب NO و نقش آن در تعدیل سلامت و بیماری‌های قلبی عروقی بحث می‌کند. علاوه بر این، با هدف قرار دادن سیگنال دهی NO توسط میکرو RNAs، مکانیسم‌های مولکولی در سیستم قلبی عروقی و نقش NO به‌عنوان یک مولکول نامزد برای توسعه درمان‌های جدید برجسته خواهد شد.

کلمات کلیدی: کاردیومیوسیت • ورزش • NO • میکرو RNAs

#### ۱ مقدمه

نیتریک اکساید (NO) یک واسطه‌گر بیولوژیکی بوده که در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی دخیل می‌باشد [۱-۴]. در سال ۱۹۸۰، شل شدن وابسته به اندوتلیوم و وجود فاکتور شل شدن حاصل از اندوتلیوم (EDRF) ۱ توصیف‌شده توسط فورچگوت و زاوادزکی [۵] نشان داد که اندوتلیوم توانایی انتشار یک سوبسترای فعال وازواکتیو ۲ (اعمال اثر کردن روی قطر عروق خونی) در

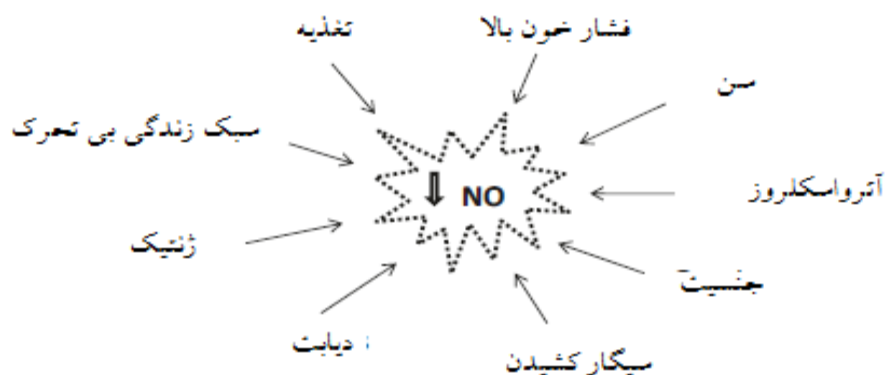
- 
- 1- endothelium-derived relaxing factor
  - 2- vasoactive

پاسخ به استیل کولین دارد. EDRF در سال ۱۹۸۷ توسط ایگنارو و همکاران شناسایی شد [۶]. NO که تحت عنوان یک گاز معدنی نامیده می‌شود یک ترکیبی می‌باشد که باعث شل شدن سلول عضله صاف می‌گردد. رابرت فیرچگوت، فرد موراد و لوئیس جی ایانگارو به خاطر کشف تأثیرات NO بر سیستم قلبی عروقی جایزه نوبل فیزیولوژی یا پزشکی را در سال ۱۹۹۸ دریافت کردند. از آنجایی که NO دارای اهمیت خاصی در علوم اعصاب، فیزیولوژی و ایمونولوژی می‌باشد لذا در سال ۱۹۹۲ از این ترکیب به عنوان "مولکول سال" یاد شد [۷]. در حال حاضر، ۳۰ سال بعد، تحقیقات در زمینه NO به طور قابل توجهی پیشرفت کرده و به عنوان یکی از مهم‌ترین مولکول‌های سیگنال دهی محسوب شده و بسیاری از بینش‌های غیرمنتظره در رابطه با کنترل قلب و عروق را برای محققین فراهم نموده است [۱، ۲، ۸-۱۰].

NO یک فاکتور شل کننده مستقل از اندوتلیوم در بین سوبستراهای دخیل در شل کردن عضلات صاف عروقی می‌باشد که بیشترین مطالعه روی آن صورت گرفته است. عملکرد ذاتی وازودیلاتور (گشاد شدن) عمدتاً به عنوان یک شاخص جایگزین عملکرد اندوتلیال مورد استفاده قرار گرفته و برای حفظ فیزیولوژی قلب و عروق ضروری می‌باشد [۲-۴، ۹، ۱۱]. اگرچه مشخص شده NO دارای نقش‌های متعددی در اتساع عروق، بازسازی عروق، انتقال عصبی، مهار تجمع پلاکت‌ها و چسبندگی لوکوسیت-اندوتلیوم، انقباضات قلبی و سیستم ایمنی دفاعی می‌باشد؛ بلکه به عنوان یک پیام‌رسان داخل سلولی برای چندین سلول موجود در ارگانسیم عمل می‌کند [۱-۴، ۸-۱۰].

NO نقش مهمی در حفاظت قلب در مقابل شروع و پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی دارد. کاهش قابلیت دسترسی زیستی NO به عنوان یکی از عوامل اصلی اختلال عملکرد اندوتلیال بوده که به نوبه خود با مرگومیر قلب و عروق همراه می‌باشد [۱-۴، ۸، ۹]. در مقابل، مطالعات مختلف، تأثیر محافظتی تمرینات ورزشی بر بیماری‌های قلبی عروقی را ثبت کرده‌اند [۱۱-۱۵]. مکانیسم‌هایی که باعث بروز

این مزیت‌های ورزشی می‌شوند همگی مکانیسم‌هایی می‌باشند که با افزایش فعالیت و بیان NO سنتتاز و افزایش تولید آن‌تی‌اکسیدان مرتبط‌اند که همگی مانع از شکستن زودهنگام NO می‌گردند (شکل ۱-).



(۱۳) [۱، ۱۱-۱۵]؛ بنابراین، NO می‌تواند یک نامزد بالینی خوبی برای درمان بیماری قلبی عروقی محسوب گردد. به این ترتیب، رویکردهای ژنتیکی و مولکولی به معنای واقعی کلمه به‌طور قابل توجهی از طریق سیگنال دهی NO در هر دو شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی سهمیم می‌باشند [۱-۴، ۸، ۱۰، ۱۵].

شکل ۱۳،۱ کاهش دسترسی زیستی NO با بیماری‌های قلبی عروقی و فاکتورهای سبک زندگی

این فصل به‌طور خلاصه اهمیت NO در حفظ فیزیولوژی قلبی عروقی را مورد بررسی قرار داده و در مورد اطلاعات اخیر در رابطه با تأثیر تمرینات ورزشی در مسیرهای سیگنال دهی که سنتتاز و تخریب NO را در افراد سالم و افراد دارای بیماری‌های قلب و عروق مدوله می‌کنند را مورد بحث و بررسی قرار می‌دهد. علاوه بر این، در این فصل مکانیسم‌های مولکولی مبنی بر سیگنال دهی NO در سیستم قلبی

عروقی از طریق میکرو RNAs (miRs) برجسته شده و NO به عنوان مولکول کاندید برای توسعه روش‌های درمانی جدید مورد بررسی قرار می‌گیرد.

## ۲ نیتیریک اکساید سنتاز

NO می‌تواند توسط سه ایزوform متفاوت آنزیم NO سنتاز (NOS) تولید شود که این ایزوform ها عبارت‌اند از: NOS عصبی (nNOS، NOS-1)، NOS قابل القاء (iNOS، NOS-2) و NOS اندوتلیال (eNOS، NOS-3). تمامی این ایزوform ها در سیستم قلبی عروقی بیان می‌شوند. آن‌ها از L- آرژنین و اکسیژن مولکولی به عنوان سوبسترا استفاده نموده و برای انجام کاتالیز خود نیاز به کوفاکتورهای احیاشده نیکوتین آمید-آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH)، فلاوین آدنین دی نوکلئوتید (FAD)، فلاوین مونونوکلئوتید (FMN) و (6R-) ۵، ۶، ۷، ۸- تتراهیدروبیوپترین (BH4) نیاز دارند. ژن کدکننده eNOS در کروموزوم ۷، ژن nNOS در کروموزوم ۱۲ و ژن کدکننده iNOS در کروموزوم ۱۷ قرار دارد.

این سه ایزوform NOS در بین گونه‌ها از لحاظ تکاملی محافظت شده‌اند؛ این‌ها دارای همولوژی‌های مشترک در مناطق مربوط به اتصال کوفاکتور بوده و دارای مکانیسم‌های آنزیمی مشابهی می‌باشند که شامل انتقال الکترون برای اکسیداسیون L-آرژنین می‌باشد. باین حال، الگوی بیان و تنظیم فعالیت آنزیم بین آن‌ها متفاوت می‌باشد [۱، ۲، ۴، ۹، ۱۶]. جالب اینجاست که غفوری فر و همکاران NOS میتوکندریایی (mtNOS) را نیز شناسایی کرده‌اند. این محققین نشان دادند که mtNOS در غشاء داخلی میتوکندری قرار گرفته و در تولید انرژی زیستی میتوکندریایی و بقاء آن نقش دارد [۱۷]. تولید NO ممکن است اثرات فیزیولوژیکی ایجاد کند اما همچنین می‌تواند برای سلول‌ها سمی باشد.

به‌طور کلی، nNOS و eNOS به‌طور ذاتی در سلول‌های عصبی و سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شوند، گرچه می‌توانند توسط سایر سلول‌ها نیز بیان شوند. این ایزوform ها در حفظ یکپارچگی و عملکرد قلبی

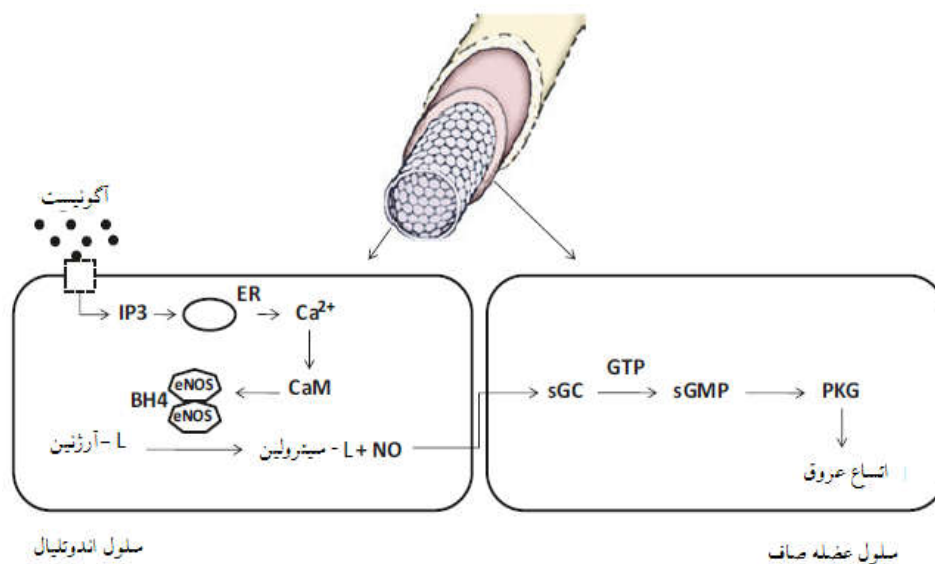
عروقی نقش دارند. فعال‌سازی این دو ایزوفرم به یون‌های کلسیم و کالمودولین بستگی دارد و منجر به تولید NO در غلظت نانومولار می‌گردد. در مقابل، iNOS در ابتدا در ماکروفاژها کشف شد که بیان آن به‌طور معمول به وقوع وضعیت التهابی توسط سیتوکین‌ها یا محصولات باکتریایی نیاز دارد، اما نقش آن در فرایند التهاب قلبی عروقی هنوز مشخص نشده است (جدول ۱۳،۱). در واقع، iNOS یک بار بیان‌شده کاملاً فعال بوده و مقادیر زیادی NO تولید می‌کند. ایزوفرم iNOS به‌شدت به کالمودولین متصل شده به‌طوری که فعالیت آن از لحاظ عملکردی مستقل از غلظت کلسیم می‌باشد. اکثر سلول‌ها iNOS را به‌صورت مداوم بیان نمی‌کنند، اگرچه بیان مداوم iNOS در کلیه‌های موش صحرایی [۱، ۲، ۴، ۹، ۱۶، ۱۸] به اثبات رسیده است.

جدول ۱۳،۱ عملکرد ایزوفرم‌های مختلف NOS		
ایزوفرم‌های NOS	اولین مکان کشف‌شده	عملکرد
e NOS	اندوتلیوم	اتساع عروق
		بازسازی ساختار عروق
		مهار تجمع پلاکت و چسبندگی لوکوسیت-اندوتلیوم
		انقباضات قلبی
n NOS	عصب	قابلیت کشش سیناپتیک (یادگیری و اطلاعات حافظه)
		انتقال‌دهنده عصبی
		اتساع عروق
		نعوظ آلت تناسلی
i NOS	ماکروفاژها	ایمنی دفاعی
		میانجیگری التهاب
		شوک سپتیک

مونومرهای NOS قادر به انتقال الکترون از NADPH به FAD و FMN و اتصال به کالمودولین بوده که انتقال الکترون را به داخل دمین ردوکتاز افزایش داده ولی قادر به اتصال به کوفاکتور BH4 یا سوبسترای L-آرژنین نبوده و نمی‌تواند سنتز NO را کاتالیز نماید [۴، ۹، ۱۶، ۱۹، ۲۰]. برای اینکه

NOS بتواند به حالت فعال و عملکردی تبدیل شود بایستی پروتئین‌های NOS دایمره شده و گروه هم برای انتقال الکترون بین دمین‌ها از فلاوین‌ها به گروه هم مونومر مخالف ضروری می‌باشد؛ بنابراین، افزایش سطح کلسیم داخل سلولی باعث فعال شدن کالمودولین شده که می‌تواند به eNOS متصل و جریان الکترون را از NADPH در دمین ردوکتاز eNOS به گروه هم در دمین اکسیژناز تسهیل نماید (شکل ۲، ۱۳). اخیراً، چن و همکاران [۲۱] نشان دادند که دی‌میرزاسیون eNOS بجای تنظیم توسط فسفوریلاسیون، توسط پروتئین شوک حرارتی ۹۰ (HSP90) تنظیم می‌شود که نشان‌دهنده آن است که دی‌میرزاسیون eNOS برای فعالیت آنزیمی و تولید NO ضروری می‌باشد. در غیاب سوبسترای L- آرژنین یا BH4، eNOS جداشده و فرم مونومری eNOS باعث تولید سوپر اکسید (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) بجای NO می‌گردد [۱، ۲، ۴، ۹، ۲۰، ۲۲]. در طی شرایط استرس التهابی و اکسیداتیو، eNOS جداشده سوپراکسید تولید کرده و باعث فعال‌سازی آنزیم‌های اکسیداز از قبیل NADPH اکسیدازها (NOXs) و زانتین اکسیداز (XO) می‌گردد که می‌توانند با NO واکنش داده و پراکسی نیتريت (-ONOO) را تولید نمایند. این فرایند یک مکانیسم پاتولوژیکی بوده که سبب کاهش قابلیت دسترسی زیستی NO در بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد [۴، ۹، ۱۶، ۱۸، ۲۳].

جالب اینکه تولید NO به NOS محدود نمی‌شود. یکی دیگر از منابع NO جذب نیترات از طریق تغذیه (معدنی) می‌باشد که به‌وسیله گردش خون روده ای-بزاقی به NO و سایر اکسیدهای نیتروژن تجزیه می‌شود. مطالعات نشان داده است که مصرف مواد غذایی غنی از نیترات مانند میوه‌ها، سبزیجات برگ‌دار و وعده‌های غذایی غنی‌شده و یا مکمل‌های نیترات همراه با آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند باعث جبران هرگونه کمبود در NO های درونی، همراه با کاهش فشارخون و کاهش خطر سکته مغزی ایسکمیک گردد [۲۴، ۲۵].



شکل ۱۳-۲ سیگنال دهی NO در سیستم عروقی. NO سنتاز، در حضور کوفاکتورها (BH4)، L-آرژینین را به L-سیترولین و NO در اندوتلیوم در پاسخ به آگونیست ها و سایر محرکها از قبیل استرس برشی تبدیل می کند. آگونیست به گیرنده های پروتئینی G متصل شده و موجب تولید اینوزیتول تریفسفاتو (IP3) می شود. IP3 یون کلسیم (Ca<sup>2+</sup>) را از شبکه آندوپلاسمی (ER) آزاد می کند. Ca<sup>2+</sup> و کالمودولین (CaM) کمپلکسی را ایجاد می کنند که باعث تحریک NO سنتاز می شوند. NO از سلول اندوتلیال به سلول های عضله صاف مجاور منتشر شده و در آنجا NO باعث فعال شدن گوانیلیل سیکلاز (sGC) برای تولید حلقوی (cGMP) می گردد. cGMP پروتئین کیناز G (PKG) را فعال می کند که این نیز باعث فسفریله شدن چندین پروتئین عضله ای برای القاء شل شدن عضله می گردد.



۳ ترکیبات داخل سلولی که نیتریک اکساید آن‌ها را مورد هدف قرار می‌دهد و رویکردهای ژنتیکی آن

پاسخ‌های بیولوژیکی NO توسط ماهیت رادیکال آزاد و واکنش‌پذیری آن با دیگر رادیکال‌ها و فلزات انتقالی تنظیم می‌شود [۱، ۲، ۴، ۹]. ترکیبات داخل سلولی که نیتریک اکساید آن‌ها را مورد هدف قرار می‌دهد در تشخیص مولکولی NO و در مکانیسم روشن کردن مسیرهای سیگنالی عمل کرده که سیگنال شیمیایی را به یک پاسخ عملکردی تبدیل می‌کنند [۲۶]. NO به‌راحتی از غشاء سلولی به فضای خارج سلولی فعال در بافت‌ها منتشر شده و فقط توسط نیمه‌عمر (۱-۲ میلی‌ثانیه) خود و واکنش شیمیایی میزان آن محدود می‌شود. علاوه بر این NO به دلیل اینکه یکی از مهم‌ترین گونه‌های نیتروژن فعال می‌باشد که واکنش‌های کواترنری نیتروزیل‌سیون گروه سولفیدریل (تشکیل نیتروزیل‌سیون S یا دی سولفید) یا باقیمانده‌های سیستئین (برای سولفینیک و سولفینیک اسید) را القاء کرده و می‌تواند با رادیکال‌های آزاد برهمکنش داده و انواع مختلفی از واکنش‌های بیولوژیکی را القاء نماید [۱، ۲، ۱۰، ۲۶].

NO یک تنظیم‌گر مشهور فرآیندهای وسیع در سیستم عصبی، ایمنی و قلبی عروقی می‌باشد. NO یک میانجی گر پاسخی بوده که برهمکنش و تعامل چندین مسیر سیگنال دهی را میانجی‌گری می‌کند. یکی از ترکیباتی که NO آن را مورد هدف قرار می‌دهد گوانیلات سیکلاز (sGC) می‌باشد که پس از آن روی پروتئین‌های هدف عمل می‌کند. NO از طریق S-نیتروزیل‌سیون هم‌مرکز فروس (وجود آهن دو ظرفیتی در حالت اکسید)  $(Fe^{2+})$  باعث تحریک SGC می‌گردد که تبدیل کاتالیزوری گوانوزین تری فسفات (GTP) به گوانوزین منوفسفات حلقوی (cGMP) را افزایش می‌دهد (شکل ۲-۱۳). فعالیت پایه sGC بسیار پایین بوده اما هنگامی که NO به قسمت هم متصل می‌شود، فعالیت آن بیش از ۴۰۰ برابر افزایش می‌یابد. افزایش غلظت داخل سلولی cGMP منجر به طیف وسیعی از اثرات

ثانویه از جمله اتساع عروق، سیگنال دهی عصبی، سنتز زیستی میتوکندریایی و رگ زایی می‌گردد [۱، ۲، ۹، ۱۰، ۱۸، ۲۷]. فسفودی استرازاها از طریق هیدرولیز cGMP در مسیر سیگنال دهی آن دخیل می‌باشند. cGMP می‌تواند هم فسفودی استراز ۳ را مهار و هم فعالیت آنزیم فسفودی استراز ۵ را افزایش دهد که این نیز به ترتیب باعث پیشبرد یا اقدام متقابل سیگنال دهی NO-sGC-cGMP می‌گردد [۱]. علاوه بر این، تمایل بالای NO به نیمه فلزات نیز منجر به مهار برگشت‌پذیر آن از سیتوکروم اکسیداز می‌شود که به‌عنوان یک مهارکننده بازکننده منفذ برای انتقال نفوذپذیری میتوکندریایی عمل می‌کند که نقش محافظتی یک سلول را اعمال می‌کند [۲۷].

مسیر سیگنال دهی غیر کلاسیک NO شامل S-نیتروزاسیون سیستئین و S-گلوئاتیونیناسیون و نیتراسیون تیروزین می‌باشند که تحت عنوان تغییرات پس از ترجمه پروتئین معروف بوده و به‌عنوان مکانیسم‌های بالقوه برای تنظیم چرخه سلولی در سیستم قلب و عروق می‌باشند [۱، ۲۷، ۲۸]. تعداد زیادی از پروتئین‌ها وجود دارند که تحت تأثیر این واکنش‌ها قرار گرفته و این تأثیر می‌تواند از نوع مفید یا مضر باشد که به پیچیدگی مسیرهای سیگنال دهی NO می‌افزاید. تأثیر NO روی فرایندهای سلولی بستگی به میزان غلظت آن و حضور سایر رادیکال‌های آزاد دارد. غلظت‌های پایین NO (پیکومولار تا نانو مولار) ممکن است موجب پیشبرد تکثیر سلولی گردد درحالی‌که غلظت‌های بالا (میکرومولار) به‌طور غیرمستقیمی بر استرس‌های اکسیداتیو و نیتروزاتیو سلولی تأثیر گذاشته و باعث توقف چرخه سلولی و یا آپوپتوز می‌گردد [۲، ۴، ۹، ۱۰، ۲۹]. به نظر می‌رسد که این پدیده به علت تولید ONOO- که یک ترکیب حاصل از واکنش بین NO و O<sub>2</sub>- است می‌باشد. اگر ONOO- در سطح میتوکندریایی تولید شود می‌تواند به‌طور غیرقابل برگشتی کمپلکس I-III را مهار نموده و باعث سمیت سلولی گردد. همچنین می‌تواند از طریق نیتروزه کردن باقیمانده‌های تیروزین روی پروتئین‌ها باعث ایجاد آسیب سلولی گردد. بااین‌حال، ONOO- می‌تواند با ترکیب شدن با طیف وسیعی از

مولکول‌ها از قبیل تیئول‌ها، آنتی‌اکسیدان‌های دارای وزن مولکولی کم و قندها غیرفعال شود؛ بنابراین به نظر می‌رسد که ONOO- به‌شدت به غلظت موضعی تیول‌ها و مولکول‌های دیگر که ممکن است به‌عنوان ترکیبات روبشی عمل نمایند وابسته می‌باشد [۱، ۴، ۱۸، ۳۰].

برای توضیح در مورد نقص در اثرات NO و یا در غیر این صورت اثرات تقویت‌کننده NO از موش‌هایی که روی آن‌ها مهندسی ژنتیک صورت گرفته است استفاده می‌شود. این روش به‌عنوان یک روش مکمل برای رویکردهای داروشناسی می‌باشد زیرا اختصاصی بودن آن‌ها در سطح ژنتیکی می‌باشد. استفاده از این موش‌های مهندسی‌شده باعث شناسایی نقش ژن‌های انفرادی کدکننده NOS می‌گردد زیرا بسیاری از بافت‌ها دارای هر سه ایزوفرم بزرگ NOS می‌باشند. علاوه بر این، استفاده از این موش‌های مهندسی‌شده امکان مطالعه این‌که چطور عدم وجود ایزوفرم NOS بر فیزیولوژی بدن تأثیر می‌گذارد را نیز فراهم می‌نماید [۱، ۱۰، ۳۱]. موش‌های ناک اوت شده در ژن eNOS فشارخون بالای سیستمیک را نشان می‌دهند که با نقش eNOS در کاهش تن عروقی مطابقت دارد [۳۱]، همچنین این موش‌ها وجود اختلال در رگ‌زایی و تکثیر سلول‌های عضله صاف را نیز نشان می‌دهند که تمامی این‌ها در هموستازی قلبی عروقی مهم می‌باشند [۳۲]. موش‌های ناک اوت شده در ژن کدکننده iNOS مستعد عفونت بوده و ماکروفاژهای آن‌ها سمیت سلولی ضعیفی در برابر انگل‌ها و سلول‌های توموری را نشان می‌دهند [۳۳]. موش‌های ناک اوت شده در ژن کدکننده nNOS تنگی هیپرتروفی پیلوریک را نشان می‌دهند زیرا این آنزیم باعث شل شدن عضلات اسفنکتر پیلوریک می‌گردد. علاوه بر این، با توجه به نقش تولید NO توسط nNOS در انتقال عصبی، مطالعات نشان داده است که برادران تنی رفتار نادرستی را نشان می‌دهند [۳۴].

#### ۴ فسفریلاسیون و تنظیم فعالیت eNOS

eNOS عمدتاً در سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شود، ولی این آنزیم در میوسیت‌های قلبی، پلاکت‌ها، سلول‌های عصبی، سلول‌های جفت و سلول‌های اپیتلیال لوله‌های کلیه نیز دیده می‌شود. فعالیت eNOS توسط میزان کلسیم و فسفریلاسیون داخل سلولی تنظیم می‌شود. اندوتلیوم عروقی دارای گیرنده‌هایی برای انواع مختلفی از ترکیبات از جمله انسولین، لپتین، استاتین، برادی کینین، ماده P، نورآدرنالین، آدرنالین، سروتونین، فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF)، فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) بوده و دارای کانال‌های یونی می‌باشند که قادر به پاسخ دادن به تغییرات فشار، کشش یا استرس برشی می‌باشند. همان‌طور که قبلاً نیز توضیح داده شد، اشغال گیرنده توسط آگونیست یا باز شدن کانال‌های یونی خاص منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود که این نیز باعث فعال شدن eNOS و تولید NO می‌گردد. با این حال، eNOS همچنین می‌تواند توسط محرک‌هایی فعال شود که باعث افزایش پایدار در کلسیم داخل سلولی نمی‌گردد. این فعال‌سازی به وسیله فسفریلاسیون آنزیم در چند اسیدآمینه سرین (Ser)، ترئونین (Thr) و تیروزین (Tyr) صورت می‌گیرد. فسفریلاسیون سرین در شماره ۱۱۷۷ باعث جریان الکترون‌ها به داخل دمین ردوکتاز شده و حساسیت آنزیم به کلسیم را افزایش می‌دهد [۲، ۹، ۳۵]. کینازهایی که مسئول فسفریلاسیون سرین شماره ۱۱۷۷ می‌باشند شامل پروتئین کیناز II وابسته به کالمودولین/کلسیم (CAMKII)، پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP (AMOK)، پروتئین کیناز A (PKA)، پروتئین کیناز B / AKT / B، کیناز نقاط واریسی ۱ (Chk1) و PKG می‌باشند. استرس برشی، VEGF، استاتین‌ها، ۸-Br-cAMP و برادی کینین نیز منجر به فسفریلاسیون یا دفسفریلاسیون مکان‌های مربوط به eNOS از قبیل Ser ۶۱۵ توسط AKT، ۶۳۳ Ser توسط PKA و Pim1، Tyr ۶۵۷ توسط تیروزین کیناز ۲ (PYK2)، اسیدآمینه Thr ۴۹۵ توسط پروتئین کیناز C (PKC) می‌گردند [۲، ۳۶]. Thr ۴۹۵ یک ناحیه تنظیمی منفی برای فسفریلاسیون می‌باشد. دفسفریلاسیون Thr ۴۹۵ با محرک‌هایی از قبیل هیستامین و برادی کینین

همراه بوده که هر دو باعث افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی می‌گردند. نشان داده‌شده است که دفسفریلاسیون ۴۹۵ Thr برای جداسازی eNOS ضروری است [۹، ۳۷]. علاوه بر این، فسفریلاسیون Ser615 / Ser633 باعث افزایش فعالیت و حساسیت این آنزیم به کلسیم شده درحالی‌که فسفریلاسیون Tyr657 باعث کاهش فعالیت eNOS می‌گردد. فسفریلاسیون Tyr81 در دمین اکیسیناز توسط کیناز pp60src باعث فعال شدن این آنزیم شده درحالی‌که فسفریلاسیون Ser114 با ERK باعث کاهش فعالیت آنزیمی و کاهش تولید NO می‌گردد [۲، ۳۸].

چندین پروتئین دیگر نیز با eNOS برهمکنش داشته و فعالیت آن را تنظیم می‌کنند که از این پروتئین‌ها می‌توان به: کاوتولین، پروتئین شوک حرارتی ۹۰ یا پروتئین‌های برهمکنش کننده eNOS اشاره نمود که این نشان می‌دهد تنظیم فعالیت eNOS بسیار پیچیده می‌باشد [۳۵، ۳۷]. علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهد که استرس برشی و تمرینات ورزشی باعث افزایش بیان ژن eNOS در اندوتلیوم آئورتی می‌گردند [۹، ۱۱]. این افزایش در سنتز NO توسط تمرینات ورزشی می‌تواند به کاهش قابلیت زیستی NO در بیماری‌های قلبی عروقی کمک کند. این امر باعث شد که بتوان نواحی توافقی واقع در ژن eNOS دخیل در تنظیم بیان این ژن توسط محرک‌های متعدد را شناسایی نمود.

۵ سیگنال دهی نیتریک اکساید در سیستم قلبی عروقی: سلامت و بیماری عمده‌ترین تأثیر فیزیولوژیکی NO تولیدشده توسط eNOS/nNOS در سلول‌های قلب شامل تعدادی تغییرات عملکردی نظیر کاهش فراوانی انقباضی کاردیومیوسیت‌ها و افزایش قابلیت کششی کاردیومیوسیت‌ها و بهبود کارایی مصرف اکسیژن میوکارد نسبت به بقیه می‌باشد [۳۹، ۴۰]. در حال حاضر اختلاف در موقعیت داخل سلولی NOS در تولید NO قلبی نشان می‌دهد که این آنزیم نقش متفاوتی در عملکرد قلبی دارد [۱]. با این حال به نظر می‌رسد که تقسیم‌بندی NOS در داخل سلول یک فرآیند پویا و به‌عنوان یک علت یا نتیجه وضعیت بیماری می‌باشد [۴۱].

مشخص شده است که هر سه ایزوفرم NOS تولیدکننده NO در قلب می‌باشند [۱، ۲، ۴۲]. یک mtNOS نیز در میتوکندری قلب یافت می‌شود اما هنوز این آنزیم میتوکندریایی موضوع بحث‌برانگیزی می‌باشد [۴۰]. eNOS و nNOS هر دو به‌طور مداوم در میوسیت قلب بیان می‌شوند، که برای جفت شدن انقباض-اتساع عروق قلبی ضروری می‌باشند [۴]. eNOS در میوسیت های قلب در کاوتولای (فرورفتگی‌های زیر غشاء در اثر پینوسیتوز) غشاء پلاسمایی واقع شده و غالباً به کاوتولین-۳ [۴۳، ۴۴] به‌طور متفاوتی از سلول‌های اندوتلیال متصل می‌گردد، درحالی‌که برهمکنش eNOS با کاوتولین-۱ متمایز می‌باشد [۴۴].

NO می‌تواند از طریق مدوله کردن عملکرد پروتئین‌های پایین‌دست مسیر سیگنال دهی وابسته به cGMP و یا مسیرهای مستقل از cGMP عملکرد خود را بهبود بخشد که این مدوله کردن را از طریق ایجاد تغییرات خاص پس از ترجمه از قبیل فسفریلاسیون توسط PKG یا S-نیتروزیلاسیون انجام می‌دهد [۳۹، ۴۵، ۴۶]. NO با تغییر میزان غلظت خود (هم غلظت NO درون‌زاد و هم برون‌زاد) چندین تأثیر مجزا بر عملکرد قلبی و عملکرد انقباض پایه عضله می‌گذارد درحالی‌که به نظر می‌رسد در غلظت کم (کمتر از میکرومولار) تأثیر ناخواسته کوچک و مثبتی گذاشته و در غلظت بالاتر (در حد میکرومولار یا بالاتر) منجر به اثرات ناخواسته منفی می‌گردد [۴۲، ۴۷]. به‌طور قابل‌توجهی محفظه فضایی ایزوفرم‌های اختصاصی NO سنتاز، فرآیند انقباض قلبی را تنظیم کرده و سیگنال‌های NO را برای تأثیر مستقل و حتی اثر متضاد بر فنوتیپ قلبی ایجاد می‌کند [۴۳].

در این راستا، eNOS واقع‌شده توأم با گیرنده‌های بتا آدرنرژیک و کانال‌های نوع L یون کلسیم این امکان را می‌دهد که NO تولیدشده توسط eNOS در فاصله محلی که مولکول‌های هدف واقع‌شده‌اند قرار گیرد [۴۲، ۴۳] درحالی‌که NO (در غلظت بالاتر) باعث تحریک sGC و تولید cGMP می‌گردد. سپس به دنبال آن فعال‌سازی پروتئین کیناز وابسته به GMP حلقوی (PKG) به‌طور مستقیم

کانال‌های نوع L یون کلسیم را فسفریله کرده و از این طریق باعث مهار عملکرد آن‌ها و در نتیجه تضعیف اثرات بتا آدرنرژیک می‌گردد. علاوه بر این، PKG می‌تواند از طریق مداخله تروپونین I، حساسیت تروپونین C به  $Ca^{2+}$  را محدود کند. هر دو اثر باعث ایجاد شل شدگی عضلات می‌گردند [۴۸-۵۰]. از سوی دیگر، NO (در غلظت کم) می‌تواند AC، تشکیل cAMP و سپس فسفریلاسیون وابسته به PKA روتئین کانال‌های نوع L کلسیم دریچه ولتاژی (افزایش  $Ca^{2+}$  درون سلولی)، گیرنده‌های ریانودین (RYR) و فسفولامبان (در حالی که غلظت  $Ca^{2+}$ -ATPase شبکه سارکوپلاسمی (SERCA) را کاهش می‌دهد) تولیدکننده اثرات ناخواسته مثبت و نیز فسفریلاسیون تروپونین و در نتیجه افزایش انقباضات کاردیومیوسیت را تحریک نماید [۴۹، ۵۰]. لازم به ذکر است که NO نیز قادر به سیگنال دهی مستقل از cGMP می‌باشد که این کار را از طریق ایجاد تغییرات پس از ترجمه گروه‌های پروتئینی تیول به نام S-نیتروزیللاسیون روی بقایای سیستمین پروتئین‌ها انجام می‌دهد. S-نیتروزیللاسیون می‌تواند عملکرد پروتئین در سلول‌های قلب را عمدتاً با استفاده از فرآیند وابسته به اکسایش و کاهش تغییر دهد [۴۶].

eNOS کاردیومیوسیت‌ها در پاسخ به محرک‌هایی نظیر انسولین یا کشش می‌تواند در سرین ۱۱۷۷ (برای انسان) و ۱۱۷۹ (برای eNOS گاو) فسفریله شده و فعال گردد؛ این فسفریلاسیون از طریق فعالیت PI3-کیناز و Akt صورت می‌گیرد. در مقابل، فسفریلاسیون در ترئونین شماره ۴۹۵ توسط AMPK یا PKC می‌تواند eNOS را غیرفعال نماید [۵۱، ۵۲].

دومین ایزوform NOS یعنی nNOS، در شبکه سارکوپلاسمی (SR)، میتوکندری، غشاء پلاسمایی واقع شده [۵۳] و عمدتاً با RyR و زانتین اکسیدوردوکتاز (XOR) برهمکنش داده [۵۳، ۵۴] و به میزان کمی در غشاء سارکولما یافت می‌شود [۴۱]. nNOS شل شدن قلب را تسهیل نموده و انقباض آن را مدوله می‌کند. باین حال NO تولیدشده توسط nNOS باعث انتشار کلسیم SR شده و در نهایت

به تحریک بتا آدرنرژیک کمک می‌نماید [۲]. در قلب سالم، NO تولیدشده توسط nNOS، با تعدیل فعالیت‌های کانال کلسیمی نوع L (LTCC) در غشاء پلازما از طریق S-نیترویاسیون گیرنده ۲ R<sub>YR</sub> موجب افزایش انتقال داخل سلولی یون کلسیم و در نتیجه افزایش انتشار کلسیم SR یا مکانیسم‌های وابسته به cGMP می‌گردد [۲، ۵۳]. در مقابل، فعالیت مبدل  $Na^+ - Ca^{2+}$  قلب تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد [۵۳].

NO تولیدشده توسط nNOS نمی‌تواند از طریق SERCA باعث جذب مجدد  $Ca^{2+}$  گردد. SERCA می‌تواند فعال شده و باعث تسهیل شل شدن میوسیت گردد. این فرآیند مستقل از cGMP / PKG بوده و با افزایش فسفریلاسیون PLN وابسته به PKA در سرین ۱۶ (PLN-Ser16) و فسفریلاسیون PLN وابسته به CaMKII در ترئونین ۱۷ (PLN-Thr17) رخ می‌دهد [۵۳، ۵۵]. بررسی‌ها نشان داده است که nNOS در اختلالات قلبی از قبیل انفارکتوس، آسیب ایسکمی-رپرفیوژن، هیپرتروفی و نارسایی قلبی افزایش می‌یابد [۵۳]. در این راستا جین و همکاران [۵۶] نشان دادند که تیمار حاد مونوسیت‌های جداشده بطنی در محیط کشت با آنژیوتانسین II (Ang II)، ۱ میکرومولار باعث افزایش بیان mRNA پروتئین و فعالیت nNOS می‌گردد. با این حال، این وضعیت به دنبال کاهش تولید NADPH اکسیداز سوپر اکسید رخ می‌دهد که باعث کاهش سطح سوپراکسید و ROS داخل سلولی و تسهیل شل شدن میوسیت LV می‌گردد. nNOS در شرایط بدن موجود زنده در میوسیت LV در موش‌های مبتلا به پرفشاری خون ناشی از AngII نیز افزایش می‌یابد [۵۶]؛ بنابراین، به نظر می‌رسد که یک رویداد اولیه پس از ایجاد بیماری و در طول پیشرفت بیماری، افزایش غلظت nNOS و نقش محافظتی آن در قلب می‌باشد [۵۳].

ایزوفرم سوم NOS یعنی iNOS فقط در قلب و تحت فشار استرس یا تحریک توسط واسطه‌گرهای التهابی از قبیل TNF- $\alpha$  یا سایر محرک‌های پاتوفیزیولوژیکی نظیر آترواسکلروز تولید می‌شود [۲].



درواقع، iNOS در شرایط پاتوفیزیولوژیکی میوکارد وجود خواهد داشت [۵۷-۵۹]. سایر بررسی‌ها نشان می‌دهد که بیان iNOS به‌طور قابل توجهی باعث افزایش غلظت داخل سلولی NO در کاردیومیوسیت‌ها شده که این نیز منجر به مهار انقباض قلب می‌شود که نشان می‌دهد که بیان iNOS به‌شدت در توسعه اختلال عملکرد انقباضی نقش دارد [۴۵]. سایر مطالعات نشان می‌دهند که iNOS در هیپوکسی قلب و ایسکمی دخیل می‌باشد ولی این نتایج هنوز بحث‌برانگیز می‌باشند. با این حال، داده‌های آزمایشگاهی استریج‌دوم [۴۲] نشان می‌دهد که iNOS به‌عنوان یکی از منابع افزایش میزان NO در کاردیومیوسیت‌های هیپوکسیک (اما نه در سلول‌های ریزعروقی اندوتلیال) می‌باشد. همان‌طور که در [۴۲] نیز نشان داده شد، نتایج حاصل از مطالعه قلب موش‌های جهش یافته - / - eNOS [۶۰] نشان داد که القاء iNOS در طول ایسکمی - رپرفیوژن به‌شدت افزایش می‌یابد (احتمالاً به علت مکانیسم‌های سازگاری)، در حالی که میزان بالای NO با محافظت قلب مرتبط بود.

بنابراین، اختلالات در سیگنال دهی NO با چندین اختلال شامل فشارخون بالا، هیپرکلسترولمی، دیابت و آترواسکلروز مرتبط می‌باشد [۴]. از این رو، در این قسمت بعضی از بیماری‌ها / اختلالات از قبیل تغییرات مهم در سیگنال دهی NO و در نتیجه بروز تغییر در هموستازی قلبی عروقی ذکر خواهد شد.

آترواسکلروز - اختلال عملکرد اندوتلیال در شرایط فیزیولوژیکی، NO از طریق مهار التهاب، تکثیر سلولی و ترومبوز برای نگهداری دیواره عروق در یک حالت آرام ضروری می‌باشد [۶۱].

در مقابل، فعال شدن اندوتلیال یا اختلال عملکرد آن، هردو با تغییر از یک فنوتیپ خاموش به یک فنوتیپی که توسط مکانیسم‌های دفاعی (محدوده فیزیولوژیکی) به‌عنوان پاسخ به اختلالات قلبی عروقی (زمینه پاتولوژیکی) فعال می‌شود تشخیص داده می‌شود که عمدتاً به‌وسیله فعال‌سازی سیگنال

اکسایش-کاهش صورت می‌گیرد. به این ترتیب، این فرآیند در بیان کموکین‌ها، سیتوکین‌ها و مولکول‌های چسبندگی در اندوتلیوم که قادر به برقراری ارتباط با لکوسیت‌ها و پلاکت‌ها بوده و التهاب مناطق خاصی از بدن را برای روبش توسط میکروارگانیزم‌ها مورد هدف قرار می‌دهند سهیم می‌باشد [۶۱]. اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم به عنوان یک اختلال ناشی از استرس اکسیدانی در آسیب‌زایی آترواسکلروز و سایر بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارد [۶۱، ۶۲].

آترواسکلروز عامل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان بوده و یک بیماری التهابی است که در آن مکانیسم‌های ایمنی با فاکتورهای خطر ساز متابولیکی در ایجاد، تکثیر و فعال‌سازی ضایعات در درخت شریانی برهمکنش دارند [۶۲، ۶۳]. فاکتورهای خطرناک قلبی عروقی رایج از قبیل هیپرکلسترولمی، دیابت، سیگار کشیدن و فشارخون بالا می‌تواند خطر بیماری عروق کرونر را به اندازه ۸۰ درصد افزایش دهد [۶۳]؛ اما با این حال در شریان‌های آترواسکلروز، اختلال عملکرد اندوتلیال منجر به ایسکمی قلب می‌گردد [۶۱]. معمول‌ترین مشخصه اختلال عملکرد اندوتلیال، کاهش میزان NO قابل دسترس می‌باشد که به صورت کاهش اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم بروز می‌یابد [۶۴]. بسیاری از مهارکننده‌های فعال‌کننده بیولوژیکی NO از قبیل کاهش جذب L-آرژنین، کاهش کوفاکتورها (Ca<sup>2+</sup>، کالمودولین، BH<sub>4</sub>)، مهار جریان الکترون (NADPH)، فلاوین‌ها، مهار بیان NOS و مهار اتصال سوبسترا به NOS و روبشگرهای NO وجود دارند [۶۴، ۶۵].

همان‌طور که قبلاً نیز ذکر شد، در فرایند فیزیولوژیکی سنتز NO، آنزیم eNOS عملکردی الکترون‌ها را از NADPH و با استفاده از فلاوین‌های FAD و FMN به گروه هِم منتقل می‌کند که در آنجا سوبسترای L-آرژنین به L-سیترویلین و NO اکسید می‌شود [۹]. NO حاصل از NADPH اکسیداز همراه با NO حاصل از eNOS باعث تشکیل ONOO- بالقوه می‌گردد. با این حال، در شرایط کمبود

BH4، اکسیژن کاهش یافته از NO سنتاز جدا شده و در نتیجه NOS را به یک آنزیم تولیدکننده سوپر اکسید بجای تولید NO برمی گرداند.

تخلیه اکسیداتیو BH4 به BH2، سطوح افزایش یافته دی متیل آرژنین نامتقارن (ADMA) مربوط به آنزیم eNOS و S-گلوتاتیونیلآسیون به عنوان مثال با عدم جفت شدن eNOS و اختلال عملکرد اندوتلیال همراه می باشد [۶۶، ۶۷]. در این راستا لی و همکاران [۱۹۵] دریافتند که بروز اختلال در جریان با لخته شدن جزئی کاروتید باعث کاهش میزان BH4 در موش های C57bl / 6 می گردد. لی و همکاران در یک مطالعه بعدی [۶۸]، با استفاده از یک مدل موش آترواسکلروز نشان دادند که این اختلالات در هموستازی BH4 منجر به جدا شدن NOS می گردد [۶۸]. این وضعیت با افزایش تولید سوپراکسید عروقی و تغییر واکنش پذیری عروق، نفوذ سلول های T و ماکروفاژها و افزایش تولید سیتوکین قابل تشخیص می باشد. در مقابل، مصرف خوراکی مکمل BH4 مانع از جدا شدن NOS و بهبود عملکرد اندوتلیال در کاروتید دارای اختلال در جریان می گردد. در حال حاضر عدم جفت شدن eNOS به عنوان یک عامل مهم برای تشخیص وجود اختلال در عملکرد اندوتلیال و آترواسکلروز می باشد. به این ترتیب، این مطالعات نشان می دهد که ممانعت یا برگرداندن از حالت عدم جفت شدگی eNOS می تواند یک راهبرد قابل قبولی برای پیشگیری یا درمان اختلالات قلبی عروقی باشد.

در این راستا، در یک تحقیق اخیر [۶۹]، موش های تراریخت دارای افزایش سنتز BH4 در میوسیت های قلبی و موش های تیپ وحشی (همراه با حفظ جفت شدن نیتریک اکساید سنتاز) در پاسخ به فشار بار اضافی تنگی دریچه آئورتی متقاطع (TAC) ۱ را نشان دادند. این یافته ها به طرز شگفت انگیزی نشان می دهد که انقباض ناشی از ناهنجاری ها در مورفولوژی و عملکرد قلب در هر دو گروه مشابه می باشد. با این حال، مکمل خوراکی BH4 قادر به بهبود این اختلال بود. این نتایج نشان

می‌دهد که BH4 باعث محافظت در برابر بیماری‌های قلبی به‌طور مستقل از جفت شدن NOS قلب می‌گردد. در عوض، مزایای آن توسط یک اثر محافظتی همراه با سیتوکین‌های چندگانه التهابی و کاهش نفوذ ماکروفاژهای التهابی به داخل قلب میانجی‌گری می‌شود؛ بنابراین، این محققین نشان دادند که وجود آبشارهای التهابی ممکن است یک پیش‌بینی‌کننده بهتری نسبت به وضعیت جفت‌شدگی NOS- در ارزیابی اثربخشی درمان با مصرف BH4 در انسان باشد. با توجه به این نتایج می‌توان گفت که BH4 به‌عنوان یک ابزار درمانی در اختلالات قلب و عروق / کاردیومیوتوبول‌ها می‌باشد. با این حال، برای درک مکانیسم‌های عملکرد این مولکول نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

#### فشارخون بالا

نقش سیگنال دهی NO-cGMP در شل شدن سلول‌های عضله صاف عروق و تنظیم فشارخون هم در انسان و هم در مدل‌های حیوانی به‌خوبی مشخص است و شواهد روزافزون نشان می‌دهد که افزایش تولید انواع اکسیژن فعال، اختلال سیگنال دهی NO و کاهش قابلیت دسترس آنتی‌اکسیدان‌های زیستی در آسیب‌زایی پرفشاری خون دخیل می‌باشند [۷۰، ۷۱]. در این زمینه، حذف ژن کد کننده eNOS در موش (- / -) موجب اختلال در شل شدن ناشی از هیپرپولاریزاسیون وابسته به اندوتلیال مرتبط با فشارخون بالا می‌گردد [۳۱]. لذا دوپلین و همکاران [۷۲] eNOS و انسولین را در تنظیم متابولیسم گلوکز مورد ارزیابی قرار داده و نشان دادند که موش‌های - / - eNO علاوه بر داشتن فشارخون بالا، دارای مقاومت متابولیکی به انسولین و هیپرلیپیدمی می‌باشند. در مطالعه دیگری [۷۳]، الحاق سازه DNA حاوی ژن eNOS انسانی به موش‌های SHR متصل شد و انتقال یک تک پلاسمید فاقد eNOS باعث کاهش قابل‌ملاحظه‌ای در فشارخون سیستمیک به مدت ۵ تا ۶ هفته گردید. روی‌هم‌رفته این یافته‌ها نشان می‌دهد که بین اختلال در قابلیت دسترسی زیستی NO و فشارخون بالا

یک رابطه وجود دارد که بیانگر پتانسیل استفاده از ژن eNOS درمانی برای این بیماری و همچنین مکانیسم بالقوه ارتباط متابولیکی و بیماری قلبی عروقی در انسان می‌باشد.

آنتاگونیست های NO اثرات Ang II را متوقف کرده و باعث کاهش سنتز آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE) I در اندوتلیوم و همچنین بیان گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین II (AT1R) در سلول های عضله صاف عروقی شده و باعث کاهش تولید Ang II و نیز اعمال پایین دست آن می گردند [۷۴]. در مقابل، Ang II با افزایش استرس اکسیداتیو میزان قابلیت دسترسی زیستی NO را کاهش می دهد [۷۴، ۷۱]؛ بنابراین، مولناتو و همکاران [۷۵] در مدل حیوانی نشان دادند که الحاق Ang II با افزایش تولید سوپراکسید عروقی توسط NAD(P)H اکسیداز باعث افزایش اختلال عملکرد اندوتلیال حداقل در بخش وابسته به PKC می گردد. علاوه بر این، این افزایش در تولید سوپراکسید باعث پیشبرد عدم جفت شدن eNOS شده که این نیز منجر به نقص سیگنال دهی NO / cGMP در این مدل حیوانی شد. بدین ترتیب به نظر می رسد که تولید O<sub>2</sub>- و عدم جفت شدن eNOS می تواند ناشی از فعالیت PKC باشد که نشان می دهد فعال شدن آن می تواند در القاء استرس اکسیداتیو در فشارخون بالا دخیل باشد [۷۶]. در فشارخون بالای ناشی از چاقی یا دیابت، انواع اکسیژن فعال ممکن است باعث فعال شدن انواع اکسیژن فعال وابسته به NF-κB پیش التهابی تولید شده توسط NADPH اکسیداز ها و سایر منابع شده که این نیز منجر به افزایش فعالیت NF-κB و به دنبال آن افزایش بیان eNOS و iNOS می گردد [۴۰].

انفارکتوس میوکارد و ایسکمی-رپرفیوژن

انفارکتوس میوکارد (MI) یک اختلالی می باشد که در آن میوسیت های قلب به علت به هم ریختگی جریان خون عروق کرونر تحت نکرور قرار می گیرند؛ بنابراین MI ناشی از آترواسکلروز عروق کرونر و یا

آترواسکلروز می‌باشد [۷۷]. تغییر ساختار بطن چپ بعد از MI فرآیندی است که باعث تغییر اندازه، شکل و عملکرد بطن می‌شود که توسط فاکتورهای ژنتیکی، مکانیکی، هورمونی-عصبی بیماری‌های قلب، توسعه پاسخ سازگاری به ایسکمی قلبی پردازش شده که باعث تضعیف عملکرد قلب می‌گردد. شواهد نشان می‌دهد که NO در این فرایند نقش مهمی دارد.

درواقع، مطالعات نشان می‌دهد که بین افزایش سطح iNOS در میوکارد بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و سپس MI ارتباط وجود دارد [۵۸، ۵۹، ۷۹]. در موش‌های جهش یافته - / - iNOS مستعد ابتلا به MI، مشاهده می‌شود که ۵ روز پس از MI میزان بیان mRNA ی iNOS قلب، غلظت نیتريت و نترات پلاسما به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد که با افزایش میزان مرگ‌ومیر همراه می‌باشد [۵۹]. علاوه بر این، موش‌های ناک اوت شده در ژن iNOS پس از ایسکمی ناشی از انسداد عروق کرونر و به دنبال آن ۲۴ ساعت پس از رپرفیوژن، کاهش قابل توجهی در تغییر ساختار بطن چپ، بهبود عملکرد کلی قلب، کاهش گذرا در اختلال عملکرد انقباضی در برخی از مناطق مرزی و کاهش در میزان نازک شدن دیواره محیطی در مقایسه با حیوانات کنترل را نشان دادند. این تفاوت‌ها در ۷ روز پس از MI بروز می‌یابند [۸۰]؛ بنابراین، این یافته‌ها نشان می‌دهد که افزایش تولید NO ناشی از بیان iNOS در ایجاد MI و مرگ‌ومیر نقش دارد.

اسچیرر-کروسی و همکاران [۸۱] با استفاده از موش - / - NOS3 نشان داد که وجود محدودیت‌های eNOS با کاهش هیپرتروفی میوسیت در میوکارد باعث اختلال در عملکرد بطن و تغییر ساختار در یک مدل مورین یک ماه پس از MI می‌گردد. در این راستا که کمبود eNOS باعث ایجاد تغییرات غیرعادی ساختار قلب می‌گردد، در مطالعه دیگری که توسط جانسین و همکاران [۸۲] روی موش‌های ترا ریخت - eNOS صورت گرفت این محققین دریافتند که ۴ هفته پس از MI بیان بیش از حد

eNOS که در قلب بیماران قلبی محدود بوده باعث کاهش اختلال عملکرد و تغییر ساختار قلب شده و به طور جزئی با کاهش هیپرتروفی میوسیت میوکارد غیر انفارکتوسی همراه می‌باشد.

باین حال، اگرچه به نظر می‌رسد eNOS از پیشروی MI جلوگیری می‌کند ولی گزارش مطالعات نشان می‌دهد که نه اختلال ژنتیکی eNOS و نه مهار دارویی فعالیت eNOS به‌تنهایی باعث القاء MI در موش می‌گردد [۷۷]. برعکس، اختلال ژنتیکی کامل در هر سه ایزوفرم NOS باعث افزایش MI خودبه‌خودی در این حیوانات شده که با اختلالات متابولیکی و تغییرات عروقی همراه خواهد بود [۷۷]. فرض بر این است که این به دلیل وجود برخی از مکانیسم‌های جبران‌کننده توسط سایر ایزوفرم‌های NO می‌باشد؛ بنابراین، این یافته‌ها می‌تواند یک ابزار قوی و مفیدی برای درک بهتر اهمیت سیستم NOS معیوب در آسیب‌زایی MI خودبه‌خودی [۷۷] و اختلالات مرتبط با آن باشد.

واضح است که NO نقش مهمی در هموستازی قلب و عروق داشته و یک کاهش بیان در سیگنال‌دهی آن توسط تغییرات ایزوفرم آن باعث بروز چند فرایند فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی می‌گردد. مهم‌تر از همه اینکه تفاوت در موقعیت سلولی NOS در قلب منجر به نقش متمایز این آنزیم‌ها در بیماری‌های قلبی می‌شود. این نشان‌دهنده امیدواری برای تحقیقات جدید در این زمینه نه‌تنها برای اهداف درمان‌های دارویی و غیر دارویی بلکه برای تقویت مسیر سیگنال‌دهی NO و قابلیت دسترسی زیستی در سیستم قلبی عروقی می‌باشد که در بخش دیگری از این فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

#### ۶ تمرینات ورزشی و سیگنال‌دهی نیتریک اکساید

تمرینات ورزشی (ET) باعث پیشبرد بسیاری از سازگاری‌های مفید متابولیک‌های قلبی شده و به‌عنوان یک ابزار غیر دارویی قدرتمندی در درمان بیماری‌های قلبی عروقی در نظر گرفته می‌شوند؛ بنابراین ورزش قادر به جلوگیری از اختلالات عروقی یا کاهش اختلالات عروقی بوده و باعث افزایش تولید NO و کاهش استرس اکسیداتیو و همچنین قادر به تحریک تولید سایر مواد فعال‌کننده عروق بوده که به

تغییرات عملکردی و ساختاری عروق، کاهش مقاومت محیطی و فشارخون عروق کمک می‌نمایند. علاوه بر این ET از طریق کاهش عدم جفت شدن eNOS قادر به پیشبرد رگ زایی توسط VEGF و NO [۸۳]، کاهش تولید Ang-II و بیان NADPH اکسیداز می‌گردد [۸۴-۸۶]. در قلب، ET موجب هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب شده، ضربان قلب را کاهش داده، فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک را کاهش داده، فشارخون سیستولیک، محیطی و فشارخون دیاستولیک را کاهش می‌دهد [۸۷-۸۹]. همچنین، ET باعث پیشبرد سازگاری‌های متابولیکی مهمی از قبیل کاهش تری گلیسرید پلاسما و لیپوپروتئین با چگالی کم می‌گردد که در کنترل فشارخون نقش دارند و ET همچنین حساسیت انسولین در بافت‌ها را بهبود می‌بخشد [۹۰].

NO یک ترکیب واسطه‌گر نهایی بوده که توسط VEGF رگ زایی را تحریک می‌کند که یک عامل اصلی در رگ زایی می‌باشد. VEGF مهم‌ترین فاکتور رشد اندوتلیال القاء شده توسط ورزش می‌باشد. این فاکتور رشد به‌عنوان یک پروتئین اصلی تنظیم‌کننده رگ زایی فیزیولوژیکی شناخته شده است. همچنین به‌عنوان یک فاکتور ضد آپوپتوز قوی برای سلول‌های اندوتلیال عمل می‌کند. علاوه بر این، VEGF موجب بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوزی در سلول‌های اندوتلیال می‌شود که به‌شدت به تشکیل مویرگ‌ها کمک کرده درحالی‌که فرآیندهای دخیل در از بین رفتن مویرگ‌ها را مهار می‌نماید. مکانیسم کنترل فرایند رگ زایی بستگی به تعادل پروتئین‌هایی دارد که آپوپتوز را تنظیم می‌کنند. فعال‌سازی VEGF و eNOS توسط ورزش نقش مهمی در کنترل سلول‌های بنیادی ایفا می‌کند، زیرا آن‌ها به‌طور مستقیم در تنظیم پروتئین آپوپتوزی نقش داشته و اهمیت این فاکتورها را در پیشبرد هموستازی عروقی نشان می‌دهد [۹۱، ۱۲]. به‌این ترتیب، سیلوا و همکاران [۹۱] نشان دادند که در موش‌های تحت تمرینات ورزشی با پروتکل یک ساعت شنا در روز، ۵ روز در هفته به مدت ۱۰ هفته و با باری به‌اندازه ۵ درصد بار بدنی، میزان رگ زایی قلبی افزایش می‌یابد. این محققین به این نتیجه رسیدند که



ET موجب افزایش بیان miR-126 شده و این امر ممکن است با تنظیم غیرمستقیم مسیر VEGF و تنظیم مستقیم ترکیباتی که در افزایش مسیره‌های رگ زایی از قبیل MAPK و Akt / PI3K و eNOS دخیل‌اند با رگ زایی مرتبط باشد.

همچنین بررسی‌ها نشان داده است که NO برای تن رگی در زمان استراحت و در طول ورزش ضروری می‌باشد. پیشنهاد شده است که یک فرم جبرانی از پروستانوئیدها (اسید چرب ۲۰-کربنه، سنتز شده از طریق مسیر سیکلواکسیژناز (COX) مربوط به آبشار آراشیدونیک اسید) و EDHF (فاکتور هیپرپولاریزاسیون اندوتلیال) تضمین‌کننده جریان خون کافی در زمان نقص NO می‌باشد. این مطالعات نقش مهم NO در تنظیم هیپرمی ۱ ورزشی را نشان می‌دهد [۹۲-۹۶].

ET باعث پیشبرد محرک‌هایی نظیر نیروی جسمانی می‌شود که خون روی قسمت داخلی دیواره عروق را باعث می‌شود، این نیرو به‌عنوان استرس برشی شناخته شده که به دیواره عروق منتقل می‌شود و اندوتلیوم به‌عنوان یک مبدل مکانیکی عمل کرده و بنابراین باعث افزایش مکانیسم‌های اتساع‌کننده عروق از قبیل NO، برای بهینه‌سازی استرس برشی بالا می‌گردد [۱۱].

تأثیر مکانیکی ET بر اندوتلیوم ممکن است یکی از دلایل برای افزایش NO مربوط به افزایش بیان و تولید eNOS باشد. این انتشار توسط ترکیبات داخل عضلات اسکلتی از قبیل ATP و آدنوزین القاء می‌شود که به‌عنوان محرک‌های تشکیل‌دهنده اندوتلیال NO معروف می‌باشند [۹۶، ۹۷]. علاوه بر این، ET همچنین نقش مثبتی در حذف انواع اکسیژن فعال داشته که این اکسیژن‌های فعال باعث حذف NO می‌گردند. NADPH اکسیداز منبع اصلی افزایش تولید انواع اکسیژن فعال می‌باشد بنابراین نیمه‌عمر eNOS به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای با افزایش تولید ONOO- در حضور استرس اکسیداتیو کاهش

می‌یابد که یک عامل کلیدی در اختلال عملکرد اندوتلیال می‌باشد. باین‌حال، قبلاً نشان داده‌شده که ET ممکن است بیان NADPH اکسیداز را کاهش دهد [۸۵، ۹۸، ۹۹].

همچنین eNOS قادر به تولید انواع اکسیژن فعال در سیستم عروقی می‌باشد. بعضی از بیماری‌ها ممکن است باعث احیاء اکسیژن مولکولی توسط آنزیم eNOS گردد که با اکسیداسیون L-آرژنین همراه نبوده بنابراین باعث تولید سوپراکسید به جای NO می‌گردد. موتیف‌های عدم جفت‌شدگی eNOS عبارت‌اند از: BH4 به‌عنوان یک کوفاکتور NO سنتاز، کمبود L-آرژنین سهیم در سنتز NO، سطوح بالای ADMA به‌عنوان یک مهارکننده NO سنتاز درون‌زاد [۱۰۰].

مطالعات نشان داده‌اند که ET دارای اثرات مفیدی در بیماران مبتلا به فشارخون بالا بوده و باعث بهبود قابل توجهی در وضعیت اکسایش-احیاء می‌گردد. همان‌طور که قبلاً نیز ذکر شد، ET باعث بهبود عملکرد اندوتلیال، بهبود و کنترل قلبی عروقی شل شدن وابسته به اندوتلیوم می‌گردد. این سازگاری اندوتلیالی عمدتاً به‌وسیله افزایش تولید NO و تغییراتی می‌باشد که ET در تنش برشی ایجاد می‌کند. ET همچنین نقش قابل‌ملاحظه‌ای در عادی‌سازی سطح سیتوکین‌های ضدالتهابی داشته و مانع کاهش قابلیت دسترسی زیستی NO می‌گردد [۱۰۱، ۱۰۲].

سازگاری اندوتلیال ایجاد شده توسط ET مهم بوده و لذا ورزش یک اثر سیستمیک در وضعیت اکسایش-احیاء در سراسر بدن، از جمله بسترهای عروق ورزشی در فعالیت‌های بدنی دارد [۱۰۳]؛ بنابراین در حال حاضر ET با افزایش سطح آنتی‌اکسیدانی و در نتیجه با فسفوریلاسیون eNOS ارتباط دارد. یک مطالعه [۱۰۴] انجام‌شده روی موش‌های وحشی (WT) و موش‌های ناک اوت شده در ژن کد کننده AMPK $\alpha$ 2 (- / -) (AMPK $\alpha$ 2) با استفاده از پروتکل ورزشی برای گروه تحت تمرینات ورزشی روی تردمیل برای ۹۰ دقیقه در روز با سرعت ۹۰ متر در دقیقه (۰ درصد درجه)، ۵ روز در هفته برای

۶ هفته، تأثیر مثبت ET بر اتساع عروق را مورد بررسی قرار داد و مشخص کرد که WTs تحت تمرینات ورزشی افزایش بیان پروتئین و فسفوریلاسیون eNOS در آئورت را در مقایسه با موش‌های WT غیرورزشی نشان می‌دهند در حالی که موش‌های ناک اوت شده هیچ تفاوتی را نسبت به گروه کنترل نشان ندادند؛ بنابراین، این نتایج نشان می‌دهد که افزایش اتساع عروق در آئورت در طی تمرینات ورزشی در موش‌ها ممکن است از طریق یک مکانیسم وابسته به AMPK $\alpha$ 2 صورت بگیرد. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که ورزش از طریق فعال شدن AMPK $\alpha$ 2، که در اتساع عروق وابسته به NO دخیل می‌باشد باعث بهبود عملکرد اندوتلیالی و میتوکندریایی آئورت می‌گردد که نشان می‌دهد AMPK $\alpha$ 2 همراه با NO ممکن است نقش حیاتی در بهبود عملکرد عروق وابسته به ورزش در بیماری نظیر فشارخون بالا داشته باشد.

به خوبی ثابت شده است که ET باعث کاهش فشارخون و بهبود اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم در بیماران مبتلا به فشارخون بالا می‌گردد؛ این کار با افزایش قابلیت دسترسی زیستی NO در دیواره عروق صورت می‌گیرد. این مطالعات نشان می‌دهد که ورزش منظم هوازی نقش مؤثری در حفظ مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو داشته و بایستی به‌عنوان بخش مهمی از درمان برای بیماران مورد توجه قرار گیرد [۱۴، ۱۰۱]. روکوئه و همکاران [۱۴] نشان دادند که ET باعث کاهش سفتی عروق کرونر و شریان‌های مزانتریک SHR می‌گردد. این پاسخ‌ها با کاهش میزان رسوب کلاژن و تولید سوپراکسید همراه با افزایش میزان آنتی‌اکسیدان‌ها و قابلیت دسترسی NO همراه می‌باشد. این نتایج اثرات مثبت ET را بر کاهش فشارخون در موش‌های دارای فشارخون بالا نشان می‌دهد.

کلودیو و همکاران [۱۰۵] طی یک مطالعه‌ای اثرات ET بر اتساع عروق کرونر وابسته به اندوتلیوم در موش‌هایی که تخمدان آن‌ها برداشته شده و دارای فشارخون بالا (SHRo) بودند را مورد ارزیابی قرار دادند. پروتکل ET مورد استفاده در این مطالعه ۵ بار ورزش در هفته، ۶۰ دقیقه در روز شنا به مدت ۸

هفته بود. پاسخ اتساع عروق در غیاب و حضور L-NAME در قلب اندازه‌گیری شد. نتایج این بررسی نشان داد که اتساع عروق در SHRo حتی در حضور L-NAME به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته و یک افزایش استرس اکسیداتیو در این موش‌ها وجود داشت. این اثرات توسط ET پیشگیری شده و با کاهش استرس اکسیداتیو همراه بود. در نتیجه، شنا کردن باعث جلوگیری از اختلال عملکرد اندوتلیال در بستر کرونری SHRo همراه با افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شده و بنابراین می‌تواند از بیماری‌های کرونری در زنان دارای پرفشاری خون بعد از یائسگی جلوگیری کند.

نارسایی قلبی مزمن (CHF) باعث ایجاد اختلال در تنظیم توسط NO عضله اسکلتی می‌گردد؛ این تداخل در عملکرد به‌واسطه-NO نقش مهمی در پاسخ هیپریمی CHF دارد. این هیپریمی ناشی از کاهش زهکشی وریدی می‌باشد که موجب انسداد رگ‌های دیستال، وریدها و مویرگ‌ها می‌شود [۱۰۶]. این حالت در PO2mv پاتولوژیکی (اکسیژن‌رسانی ریز عروق عضله) نقش داشته که باعث تسریع کینتیک های PO2mv می‌گردد؛ بنابراین از آنجایی که ET موجب کاهش کینتیک های PO2mv عضلانی می‌شود لذا می‌تواند به‌عنوان یک درمان غیر دارویی برای بهبود عملکرد به‌واسطه NO- در عضله اسکلتی در افراد دارای CHF مورداستفاده قرار گیرد [۱۰۷-۱۰۹].

هیرای و همکاران [۱۱۰] طی یک مطالعه‌ای این فرضیه را مورد آزمایش قرار دادند که ET از طریق افزایش عملکرد NO موجب بهبود اکسیژن‌رسانی ریز عروق عضلات در موش‌های CHF می‌شود. در این مطالعه یک افزایش تدریجی بار هوازی ET، ۵ روز در هفته برای ۶ تا ۸ هفته استفاده شد. موش‌های CHF تحت تمرینات ورزشی دارای جذب اکسیژن بالا، تضعیف کاهش سرعت PO2mv، یعنی کینتیک کندتر، بهبود اکسیژن‌رسانی به ریز عروق در مقایسه با گروه کنترل بودند. همچنین لینک و همکاران [۱۰۷] نشان دادند که بیماران مبتلا به CHF که حدود ۴ هفته تحت تمرینات ورزشی با دوچرخه کارسنج قرار گرفتند یک بهبودی در ظرفیت اتساع عروق را نشان دادند. علاوه بر

این، هامبرجت و همکاران [۱۱۱] برای نشان دادن اثرات سیستمیک تمرینات ورزشی بر اتساع عروق به واسطه اندوتلیوم از ۳ هفته تمرینات ورزش هوازی در یک بیمار مبتلا به CHF استفاده نمودند. نتایج این مطالعه نشان داد که پس از ورزش، جریان خون به طور قابل توجهی در پاسخ به استیل کولین بهبود یافته و میزان حداکثر جذب اکسیژن مرتبط با تغییرات وابسته به اندوتلیوم در جریان خون محیطی نیز افزایش یافت در نتیجه می توان گفت که ET باعث بهبود تشکیل NO و اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم می گردد.

در بیماری عروق کرونر (CAD)، اندوتلیوم میزان NO کمتری را تولید کرده و باعث کاهش پرفیوژن بافتی، و در نتیجه تشکیل ترومبوز می گردد. این کاهش در میزان NO می تواند ناشی از آنیون های سوپراکسید شده و لیپوپروتئین های دارای چگالی کم (LDLS-ox) باشد. این ها نیز به نوبه خود، باعث غیرفعال شدن گیرنده های اندوتلیال برای استیل کولین، VEGF، سروتونین، ترومبین، برادی کینین شده و بنابراین باعث کاهش تحریک NOS در سلول های اندوتلیال و در نتیجه کاهش تولید NO، اختلال در شل شدن سلول های عضله صاف و مهیا کردن زمینه برای ایجاد پلاک آترواسکلروز می گردند [۱۱۲].

هامبرجت و همکاران [۱۱۱] طی مطالعه ای تأثیر ET بر عملکرد اندوتلیال مرتبط با eNOS و فسفریلاسیون وابسته به Akt (پروتئین کینازی که در مسیر سیگنال دهی درون سلولی برای سنتز پروتئین نقش دارد) در بیماران دارای CAD پایدار را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه مشخص شد که بین فسفریلاسیون Akt و سطح فسفو-eNOS و سرعت متوسط حداکثر جریان، رابطه وجود داشته که ET دارای اثرات مفیدی بر اختلال عملکرد اندوتلیال در بیماران مبتلا به CAD بوده و این تأثیر با افزایش تنش برشی ناشی از ورزش و افزایش Akt وابسته به فسفریلاسیون eNOS در مکان سرین ۱۱۷۷ (توالی انسانی) مرتبط می باشد.

همان‌طور که قبلاً نیز ذکر شد، ET باعث تنظیم مکانیسم‌های سیستم دفاعی ضد اکسیداتیو شده و مطالعات نشان داده‌اند که این امر باعث کاهش استرس اکسیداتیو پس از ایسکمی قلب یا رپرفیوژن و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در ورزش می‌شود که از سنتز بیش‌ازحد NO پیشگیری کرده باعث محدود کردن اتصال آن به O<sub>2</sub> و در نتیجه تشکیل ONOO<sup>-</sup> می‌گردد [۱۱۱]. در طول ایسکمی قلبی و فرآیند رپرفیوژن، اختلال عملکرد قلبی و آپوپتوز میوکاردی قابل توجهی وجود دارد.

مطالعه ژانگ و همکاران [۱۱۴] که پروتکل ورزشی ۳ ساعت شنا در روز، ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته را پیگیری کردند نشان داد که ورزش با افزایش بیان AFT، فسفریلاسیون AKT و گلیکوژن سینتاز کیناز ۳β (GSK) باعث کاهش آپوپتوز و بهبود عملکرد قلبی می‌گردد. تیمار با مهارکننده PI3K باعث از بین رفتن تأثیر مفید ورزش گردید که این امر درک مکانیسم‌های اثرات ورزش بر آپوپتوز و عملکرد قلبی را به اثبات رساند. همچنین ورزش باعث ایجاد سلول‌های پیش رو اندوتلیال برای پیشبرد رگ زایی می‌گردد. رشد عروق خونی جدید، یک فرایند طبیعی بسیار ضروری بوده که برای بهبود زخم و بازگرداندن جریان خون به بافت‌ها پس از ایسکمی و آسیب رپرفیوژن قلب موردنیاز می‌باشد [۱۱۵].

تعدیل کردن بیماری آترواسکلروز ممکن است با بیان مولکول‌های چسبندگی یعنی اتصال لکوسیت‌ها به اندوتلیوم عروقی همراه باشد که ممکن است ماکروفاژهای مملو از کلسترول را ایجاد کرده و باعث تکثیر سلول‌های عضله صاف و مهاجرت به زیر اندوتلیوم و تشکیل پلاکت‌ها، تشکیل لخته‌های خونی گردد. چسبندگی لکوسیت توسط بیان P-سلکتین و VCAM-1 (مولکول چسبندگی سلولی عروقی-۱) افزایش می‌یابد [۱۱۶، ۱۱۷].

ایندولفی و همکاران [۱۱۸] تأثیر ET بر آترواسکلروز را مورد بررسی قرار دادند. این محققین آنژیوپلاستی شریان کاروتید موش‌ها را شبیه‌سازی کرده که آسیب دیواره رگی باعث ایجاد نشواینتمی می‌گردد که تأییدی بر بازسازی مجدد عروق می‌باشد. در این مطالعه حیوانات به گروه‌های آسیب‌دیده تحت تمرینات ورزشی و گروه فقط آسیب‌دیده تقسیم شدند. نتایج این بررسی مشخص کرد که در حیوانات تحت تمرینات ورزشی کاهش شدیدی در تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضله صاف و در نتیجه کاهش در میزان نشواینتمال هیپرپلازی در شریان آسیب‌دیده وجود دارد. همچنین نتایج مثبتی در افزایش بیان و فعالیت eNOS در حیوانات تحت تمرینات ورزشی مشاهده شد.

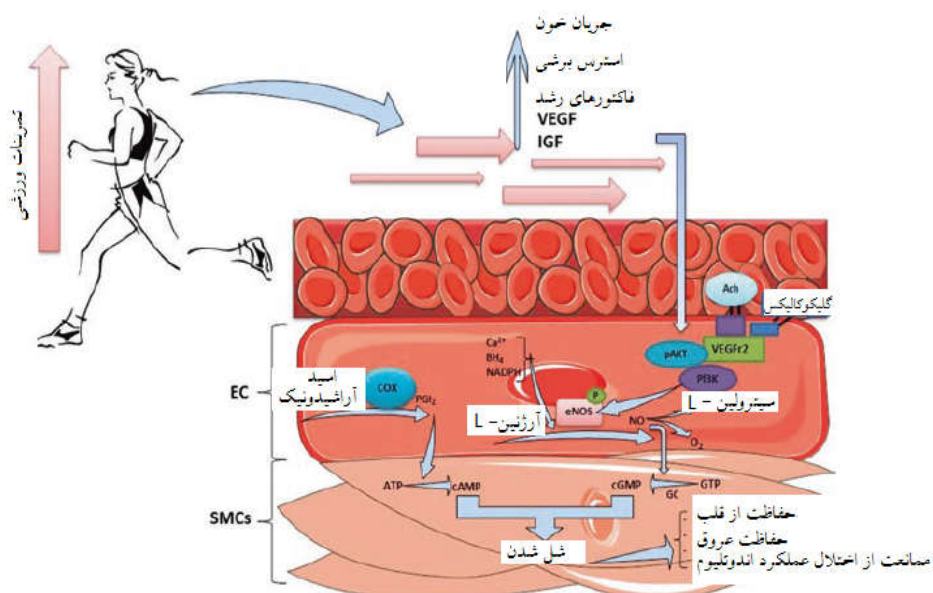
NO با مهار تجمع پلاکت، نفوذ گلبول‌های سفید خون به محیط و لایه‌های غشائی عروق و اکسیداسیون لیپید از دیواره عروق محافظت می‌نماید، بنابراین NO می‌تواند با کاهش آترواسکلروز از عروق محافظت نماید. ET قابلیت دسترسی زیستی NO را به روش‌های زیر افزایش می‌دهد: افزایش مقدار و فعالیت eNOS، افزایش قابلیت دسترسی سوپسترای eNOS که L-آرژنین می‌باشد و همچنین افزایش کوفاکتورهای ضروری (BH4) که در بالا ذکر شد، کاهش تجزیه NO توسط ROS و استرس برشی یکی از فعال‌کننده‌های اصلی mRNA و پروتئین‌های eNOS در ET می‌باشد [۱۱۹]، [۱۲۰].

ریشتر و همکاران [۱۲۱] میزان تحمل ورزشی را مورد ارزیابی قرار دادند که دارای ویژگی محافظتی قلبی بوده و می‌تواند به‌طور معنی‌داری بر نشانگرهای خطر در آترواسکلروز، ADMA، میلوپراکسیداز (MPO) و پاراکسوناز ۱ (PON1) تأثیر بگذارد که با تعدیل کردن استرس اکسیداتیو / قابلیت دسترسی زیستی NO این تأثیر خود را می‌گذارد. در این مطالعه افراد مبتلا به بیماری قلبی عروقی و CAD مورد استفاده قرار گرفتند. تمرینات ورزشی طی ۱۲ هفته صورت گرفت. یافته‌ها نشان داد که سطوح سرمی ADMA و MPO به‌طور معنی‌داری بعد از ET افزایش می‌یابد. مقادیر پایین ADMA

و MPO با میزان cGMP پلازما همبستگی معکوس داشت که در میزان تولید NO نشان داده شد. این مطالعه ثابت کرد که ET در تنظیم نشانگرهای خطر ADMA و MPO مفید می‌باشد؛ بنابراین ET می‌تواند با بهبود قابلیت دسترسی زیستی NO از طریق افزایش دسترسی به L-آرژنین، کاهش استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپید به‌عنوان یک درمان غیر دارویی در برابر آترواسکلروز مورد استفاده قرار گیرد.



در نتیجه، کلیه این داده‌ها نشان می‌دهد که NO در ET توسط چندین مسیر افزایش یافته و اثرات مفیدی بر بیماری‌های قلبی عروقی، به‌طور عمده توسط تنظیم عملکرد عروق می‌گذارد (شکل ۳-۱۳).



روی هم رفته ET ممکن است قابلیت زیستی NO را افزایش دهد. افزایش استرس برشی در ورزش، موجب سنتز BH4 می‌شود که به نوبه خود باعث افزایش فعالیت eNOS می‌شود. ET همچنین بیان و فعالیت NADPH اکسیداز را کاهش می‌دهد، بنابراین به‌عنوان یک روش درمان آنتی‌اکسیدانی مؤثری می‌باشد. همچنین ورزش از تجمع پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند که این با افزایش NO به‌واسطه cGMP-مهارشده، به‌طور مثبتی بر آترواسکلروز تأثیر می‌گذارد. ورزش با بهبود عملکرد NO، تأثیر مثبتی بر بازسازی ساختار ریز عروق، کاهش تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضله صاف گذاشته و لذا از نئوپلاسمال هیپرپلازی بزرگ ممانعت کرده و باعث القاء رگ زایی می‌شود؛ ET یک عامل اصلی در درمان بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد.

شکل ۱۳،۳ اثرات ET بر اندوتلیوم عروقی از طریق افزایش استرس برشی صورت می‌گیرد. با توجه به افزایش ورزش، در لومن عروق سیگنال دهی استیل کولین (ACh) در سلول‌های اندوتلیال (EC) رخ می‌دهد و تغییر شکل گلیکوکالیکس نیز ممکن است از طریق فعال شدن فسفولیپاز فعال کننده گلیکوکالیکس رخ دهد که این نیز به علت افزایش آزادسازی کلسیم داخل سلولی، پروستاگلاندین I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) و شل شدن سلول‌های عضله صاف (SMCs) می‌باشد که توسط آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) میانجی‌گری می‌شود. گیرنده ۲ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ۲ (VEGFR2) می‌تواند فسفواپنوزیتید ۳-کیناز (PI3K) را فعال کرده که این نیز باعث فسفریله شدن پروتئین کیناز B (Akt) شده که باعث فسفوریلاسیون نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیومی (eNOS) توسط AKT می‌شود که این نیز منجر به افزایش تولید NO می‌گردد. گوانوزین-۵-تری فسفات (GTP) توسط گوانیلیل سیکلاز محلول (GC) در ۳، ۵-گوانوزین مونوفسفات کاتالیز شده (cGMP) توسط کاتالیز می‌شود که این نیز به نوبه خود توسط SMCs و توسط چندین مکانیسم انقباضی باعث شل شدن می‌شود (AA آراشیدونیک اسید، COX سیکلواکسیژناز، ATP آدنوزین تری فسفات، NADPH نیکوتین امید دی نوکلئوتید فسفات، VEGF فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، IGF فاکتور رشد انسولین)

۷ میکرو RNAs که مسیر NO را مورد هدف قرار می‌دهند: ارتباط بین ورزش و سیستم قلبی عروقی با توجه به تمام مزایای متابولیکی قلبی و عروقی ET و یافته‌های ژنتیکی دهه اخیر، می‌توان در مورد miRs در سیستم قلبی عروقی بحث کرد. miRs یک دسته جدیدی از تنظیم‌کننده‌های پس از رونویسی بیان ژن بوده که در همه بافت‌های بدن قرار گرفته و امروزه توسط بسیاری از دانشمندان در سراسر جهان مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. از آنجایی که miRs می‌توانند در داخل سلول‌های تمام اندام‌ها عمل کرده و باعث کنترل سنتز پروتئین در تمام فرآیندهای بیولوژیکی گردند لذا تحقیقات نشان داده است که بسیاری از miRs را می‌توان توسط ET در داخل رگ‌های خونی و قلب تنظیم نموده و به پیشگیری یا کاهش اختلالات قلب و عروق کمک نمود و همچنین در صورت عدم توازن بیولوژیکی،

miRs ممکن است به ایجاد یا تقویت توسعه بیماری‌ها کمک نمایند. اغلب مواقع miRs کوچک و به‌عنوان RNA غیر کد کننده با ۱۷ تا ۲۵ نوکلئوتید می‌باشند که با اتصال به مکان‌های ۳' ترجمه نشده (3'-UTR) در RNA ی پیام‌بر (mRNAs) ژن‌های کد کننده پروتئین، به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های قوی ژن پس از ترجمه عمل کرده و به‌طور منفی بیان آن‌ها را تنظیم می‌کنند [۸۳، ۱۲۲-۱۲۴]. در ابتدا، RNA پلیمراز II در هسته miR اولیه (pri-miR) را رونویسی می‌کند که توسط آنزیم RNase III دروشا ۱ شکسته شده و pre-miR تشکیل می‌شود. پس‌از آن، pre-miR توسط اکسپورتین ۵ از هسته به سیتوپلاسم منتقل می‌شود که در آنجا pre-miR توسط یک آنزیم RNase III پردازش شده و یک الیگونوکلئوتید دوپلکس را ایجاد می‌کند که در کمپلکس خاموش‌کننده ناشی از RNA (RISC) الحاق شده و به‌عنوان یک رشته خطی و miR بالغ انتخاب می‌شود [۱۲۵، ۱۲۶]. miR ها پس از تشکیل در داخل سیتوپلاسم و از طریق جفت شدن کامل یا ناقص در محل ۳'-UTR مربوط به mRNA ها عمل می‌کنند و می‌توان به این واقعیت اشاره کرد که miR ها توالی‌های کوچک نوکلئوتیدی می‌باشند که هر یک از آن‌ها به‌تنهایی می‌تواند بیش از دویست mRNA را تنظیم کند و نیز اینکه بیش از یک miR می‌تواند یک تک mRNA را تنظیم کرده و سنتز پروتئین را بلوکه کند [۸۳، ۱۲۷]. به‌این ترتیب، با توجه به موارد فوق در مورد miRs و سیستم قلبی عروقی، هدف این بخش بحث در مورد تعدیل miRs توسط ET و اهداف آن در مسیر سنتز NO در سیستم قلبی عروقی می‌باشد.

به‌خوبی مشخص شده است که NO به‌عنوان یک مولکولی می‌باشد که نقش مهمی در تنظیم فعالیت‌های انقباض عروقی داشته [۱۲۸، ۱۲۹] و قابلیت دسترسی بیولوژیکی آن در سیستم قلبی عروقی به سبک زندگی فرد بستگی دارد. به‌عنوان مثال مشخص شده که استرس روانی می‌تواند فعالیت

NO سنتاز اندوتلیالی (eNOS) و تولید NO عروقی را کاهش دهد [۱۲۸-۱۳۱]. از سوی دیگر، ET ممکن است قابلیت دسترسی بیولوژیکی NO عروقی حاصل از eNOS [۱۳۰، ۱۳۱]، سطوح پروتئین eNOS بطن چپ در موش‌های صحرایی [۹۱]، پرفیوژن میوکارد را با افزایش بیان eNOS و بیان سوپراکسید دیسموتاز خارج سلولی افزایش داده، از تجزیه زودهنگام NO توسط انواع اکسیژن فعال (ROS) [۱۳۲] جلوگیری کرده و با افزایش فسفوریلاسیون eNOS باعث بهبود عملکرد اندوتلیال در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر گردد [۱۱۱]. همچنین لازم به ذکر است که ET موجب افزایش استرس برشی خون در دیواره عروق شده و منجر به افزایش بیان مسیر گوانوزین تری فسفات سیکلو هیدرولاز / تتراهیدروبیوپترین می‌گردد [۱۳۳] که برای تثبیت eNOS ضروری می‌باشد [۱۲۹].

با توجه به وجود miRs در سیستم قلب و عروق، miRs خاصی برای حفاظت در برابر بسیاری از بیماری‌های مرتبط با متابولیسم NO از قبیل پرفشاری خون، آترواسکلروز، هیپرتروفی پاتولوژیک بطن چپ، بیماری عروق کرونر، نارسایی قلبی، انفارکتوس میوکارد، آنوریسم داخل جمجمه، سکته مغزی، انفارکتوس مغز، ضخیم شدن محیط -اینتمای کاروتید، ترومبوز وریدی، بیماری عروق محیطی و دیگر موارد دارای اهمیت می‌باشند. به این ترتیب، بسیاری از ژن‌های مرتبط با سنتز NO ممکن است مورد هدف miRs قرار گیرند. لذا در رابطه با این موضوع ما یک مرور کلی بر دانش فعلی در مورد miRs انفرادی که بر مسیر سنتز NO عمل کرده و توسط ET تدوین می‌شوند خواهیم داشت.

#### miR-34a

miR-34a تنظیم‌کننده اطلاعات خاموشی ۱ (SIRT1) را مورد هدف قرار می‌دهد. این miR مربوط به پیری سلول‌های پیش رو اندوتلیال بوده و رگ زایی را در آن‌ها بلوکه می‌کند [۱۳۴]. بررسی‌ها نشان داده است که این miR از طریق مهار چرخه سلولی مانع تکثیر سلولی شده و از طریق مهار SIRT1

باعث ایجاد اختلال در رگ زایی سلول‌های پیش رو آندوتلیال می‌گردد [۱۲۶، ۱۳۵]. گاهی اوقات بیان SIRT1 شریانی در جوندگان مسن‌تر [۱۳۶] و انسان‌ها [۱۳۷] کاهش می‌یابد. SIRT1 نقش مهمی در هموستازی آندوتلیال دارد، زیرا این ترکیب باعث داستیله شدن eNOS در اسیدآمینه‌های لیزین در دمین اتصال به کالمودولین شده و لذا فعالیت eNOS را تحریک و تولید NO را افزایش می‌دهد [۱۰۰]. ماتاگاجیسینگ و همکاران [۱۳۸] نشان دادند که SIRT1 از طریق فعال‌سازی eNOS موجب شل شدن عروق وابسته به آندوتلیوم شده و با خاموش کردن SIRT1 توسط siRNA میزان تولید NO کاهش می‌یابد. با توجه به این بحث، ET قادر به فعال کردن SIRT1 و eNOS در آنورت موش بوده [۱۳۹] و همچنین می‌تواند از طریق مسیره‌های وابسته به SIRT1 در موش‌های سالم اثرات زیان‌آور فرآیند پیری را کاهش دهد. در مورد miR ها بایستی گفت که ET میزان miR-34a جریان خون را در افرادی که دوی ماراتون را انجام دادند افزایش داده و این اثر به کنترل آبشار التهابی ناشی از ورزش مرتبط بود [۱۴۱]، اما هیچ ارتباطی با NO نشان داده نشد. باین‌حال، نتایج قبلی آزمایشگاه ما که از ریز آرایه‌های microRNA حاصل شده است نشان می‌دهد که ET قادر به کاهش بیان miR-34a در آنورت موش‌های تحت تمرینات ورزشی در مقایسه با موش‌های بی‌تحرك بوده و فشارخون بالا می‌تواند بیان miR-34a را در آنورت موش‌های دارای فشارخون بالای خودبه‌خود (SHR) در مقایسه با گروه‌های بی‌تحرك افزایش دهد. این نتایج با افزایش سطح پروتئین eNOS در آنورت موش‌های تحت تمرینات ورزشی نسبت به گروه شاهد و SHR مرتبط بود. علاوه بر این، در قلب موش‌هایی که بیان miR-34a در آن‌ها خاموش شده بود نشان داده شد که میزان اختلال در عملکرد قلبی در آن‌ها در شرایط کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک متوسط کاهش یافته ولی در کاردیومیوپاتی شدید تأثیری در میزان اختلال نداشت. این مطالعه نشان می‌دهد که بین miR-34a و SIRT1 در قلب ارتباطی وجود داشته اما در این مطالعه بحثی در مورد eNOS صورت نگرفته است. باین‌حال، تابه‌حال

هیچ مطالعه‌ای که بتواند ارتباط مستقیم اثرات ET بر miR-34a و NO در قلب را نشان دهد وجود ندارد.

#### miR-181a

miR-181a نیز همانند miR-34a، به‌طور مستقیم SIRT1 را مورد هدف قرار می‌دهد، اما eNOS را به‌طور مستقیم هدف قرار نمی‌دهد. سطوح بالای این miR در گردش خون ارتباط مثبتی با پرفشاری خون داشته و مستقل از رنین گردش خون می‌باشد [۱۴۳]. باین‌حال، داده‌های به‌دست‌آمده از ریزآریه میکرو RNA ها نشان می‌دهد که ET همچنین قادر به کاهش میزان miR-181a در آئورت موش‌های تحت تمرینات ورزشی در مقایسه با موش‌های بی‌تحرك بوده و فشارخون بالا در SHR قادر به افزایش سطح این miR در مقایسه با گروه بی‌تحرك می‌باشد. در حال حاضر تاکنون هنوز اطلاعاتی در مورد ارتباط ET، microRNA-181a و eNOS یا NO در سیستم قلبی عروقی انسان منتشر نشده است. بررسی‌ها در قلب نشان داده است [۱۴۴] که شنا کردن قادر به کاهش بیان miR-181a در هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب می‌باشد.

#### miR-10b

3'UTR مربوط به eNOS توالی مورد هدف برای miR-10b نبوده ولی هومولوگ تنسین و فسفاتاز (PTEN) مورد هدف این miR است. به‌این ترتیب، miR-10b می‌تواند فسفریلاسیون eNOS و تولید NO را از طریق PTEN که یک تنظیم‌کننده منفی مسیر PI3K / Akt / eNOS می‌باشد به‌طور منفی تنظیم کند [۱۴۵]. باین‌حال، هیچ‌گونه داده‌ای مربوط به ارتباط ET، microRNA-10b و eNOS تاکنون منتشر نشده است؛ اما داده‌های ریز آرایه MicroRNA حاصل از آزمایشگاه ما (داده‌ها منتشر نشده) نشان می‌دهد که ET موجب افزایش میزان miR-10b در آئورت موش‌های تحت تمرینات ورزشی و کاهش بیان آن در آئورت موش‌های SHR، در مقایسه با گروه بی‌تحرك می‌گردد.

همچنین ET موجب افزایش بیان پروتئین eNOS در گروه تحت تمرینات ورزشی در مقایسه با افراد بی‌تحرک می‌گردد.

#### miRs-221/222

این miRs در سلول‌های اندوتلیال بیان می‌شوند ولی فقط به آن‌ها محدود نمی‌شوند؛ بنابراین بیان این miRs در گردش خون را می‌توان با انجام تمرینات ورزشی افزایش داد و این‌ها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی ET مورد استفاده قرار گیرند [۱۴۶]. احتمالاً در طول ET میزان بیان این گروه افزایش می‌یابد که ممکن است فقط به سازگاری‌های ورزشی در پاسخ به افزایش استرس برشی مرتبط باشد، اما باین‌حال هیچ‌گونه مشکل جدی برای سیستم قلبی عروقی به همراه ندارد. باین‌حال، از آنجایی که miRs-221/222 قادر به تخریب eNOS و مهار رگ‌زایی می‌باشد لذا افزایش بیان این گروه در سلول‌های اندوتلیال شریانی ممکن است فرد را به سمت بیماری قلبی عروقی سوق دهد [۱۴۷]. مشخص شده است که NO تولیدشده توسط eNOS برای بازسازی و رگ‌زایی عروقی ضروری می‌باشد (سواریز و سیسا [۱۴۹]) ولی افزایش بیان این گروه به‌طور غیرمستقیمی سطوح eNOS در سلول‌های تراخت Dicer siRNA را کاهش می‌دهد [۱۴۸] که این نشان می‌دهد پروتئین eNOS به‌طور غیرمستقیم توسط miRs-221/222 تنظیم می‌شود زیرا هیچ‌توالی هدف مستقیمی در mRNA ی eNOS برای این گروه وجود ندارد. همچنین این گروه دارای اثر ضد رگ‌زایی می‌باشد چراکه این miR ها به‌طور مستقیم c-kit که یک گیرنده تیروزین کیناز برای فاکتور سلول‌های بنیادی بوده و باعث تشکیل لوله‌های مویرگی می‌گردد را مورد هدف قرار می‌دهد [۱۴۹].

#### miR-21

این miR در سلول‌های عضله صاف عروقی، اندوتلیوم، کاردیومیوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها بیان می‌شود [۱۵۰]. بیان این miR ها در سلول‌های اندوتلیال آنورت پیر انسان کاهش یافته و از طریق مهار

PTEN قادر به تنظیم تکثیر سلول‌ها می‌باشند [۱۵۱]. این miR توسط استرس برشی القاء شده و میزان آن در فشارخون بالای ریوی [۱۵۲] و همچنین در طول ورزش در گردش خون بالا می‌باشد [۱۴۶]. از آنجایی که این miR می‌تواند سوپراکسید دیسموتاز ۲ و PTEN را که یک تنظیم‌کننده منفی eNOS می‌باشد را مورد هدف قرار دهد لذا میزان آن در طول ET در گردش خون افزایش می‌یابد که ممکن است با کنترل استرس اکسیداتیو و نیاز به NO در ورزش پس از رگ زایی مرتبط باشد. از سوی دیگر، این miR می‌تواند به‌طور مستقیم پروتئین ضد آپوپتوز Bcl-2 (پروتئین لنفوم ۲ سلول B) را مورد هدف قرار دهد. به این ترتیب، بیان بالایی از miR-21 در عضله نعلی و کاهش بیان Bcl-2 با فشارخون بالا همراه بود [۱۲] که همچنین نشان داد ET می‌تواند بیان miR-21 را کاهش داده و باعث ارتجاع مویرگی در عضله اسکلتی موش‌های دارای فشارخون بالا گردد. همچنین، microRNA-21 در اضافه بار فشار بطن چپ افزایش یافته که از طریق تنظیم مسیر PTEN / Akt، تحریک انتقال اندوتلیال به مزانشیم منجر به فیبروز قلبی می‌گردد. آنتاگومیر (EndMT) در برابر microRNA-21 قادر به مهار EndMT القاء شده توسط فاکتور رشد مبدل بتا (TGF $\beta$ ) بوده [۱۵۳] و این نشان می‌دهد که این میکرو RNA یک هدف قوی برای درمان هیپرتروفی پاتولوژیک قلبی می‌باشد.

#### miR-22

miR-22 با کنترل هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی و همچنین حفاظت از میوسیت قلب در طی ایسکمی قلبی و ریپرفیوژن (I / R) مرتبط می‌باشد. ورزش شنا قادر به کاهش بیان miR-22 در هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی می‌باشد [۱۴۴]. اگرچه این miR می‌تواند به‌طور مستقیم SIRT1 که باعث القاء فعالیت eNOS و تولید NO می‌گردد را مورد هدف قرار دهد ولی مطالعات [۱۴۴] هیچ مرکز توجهی از سیگنال دهی eNOS-NO در قلب‌های دارای هیپرتروفی فیزیولوژیکی نمی‌دهند. با این حال، کشف شده است که miR-22 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده ضروری برای هیپرتروفی قلبی



عروقی و بازسازی قلب می‌باشد [۱۵۴]. از سوی دیگر، بیان این miR در طی I / R قلبی که در آن میزان دسترسی بیولوژیکی NO کم و میزان ROS بالا می‌باشد افزایش می‌یابد. از لحاظ مکانیسم افزایش بیان miR-22 تأثیر کمی بر eNOS قلبی گذاشته اما این میکرو RNA می‌تواند با اتصال به مکان ۳'UTR مربوط به کاوتولین ۳ میزان بیان آن را در طول I / R کاهش داده و بنابراین باعث برگرداندن کمبود فعالیت eNOS و قابلیت دسترسی بیولوژیکی NO شده و از این طریق میزان آپوپتوز میوسیت و آسیب‌های قلبی ناشی از ROS را به حداقل برساند.

#### miR-155

miR-155 در سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضله صاف و همچنین در ماکروفاژها بیان می‌شود. این miR می‌تواند از طریق استرس برشی القاء شود [۱۵۶] و همچنین میزان بیان آن در آترواسکلروز انسانی افزایش می‌یابد [۱۵۷]. این miR می‌تواند گیرنده نوع ۱ آنژیوتانسین II و اندوتلین ۱ را که هر دو در فشارخون بالا دخیل می‌باشند را مورد هدف قرار دهد. با این حال بررسی‌ها [۱۵۸] نشان می‌دهد که این miR همچنین می‌تواند به‌طور مستقیم 3'UTR مربوط به mRNA ی eNOS را مورد هدف قرار داده و میزان eNOS و در نتیجه NO قابل دسترسی را کاهش دهد. با توجه به ET و سیستم عروقی، بررسی‌ها [۱۵۹] نشان می‌دهد که ورزش تردمیل قادر به کاهش بیان miR-155 در آئورت موش‌های نر C57BL / 6J دارای جهش صفر ApoE می‌باشد. به این ترتیب نتایج حاصل از ریزآرایه های میکرو RNA در آزمایشگاه ما نشان داد که ET قادر به کاهش بیان miR-155 در آئورت سینه موش‌های تحت تمرینات ورزشی به مدت ۱۰ هفته، ۶۰ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته در مقایسه با موش‌های بی‌تحرك می‌باشد (داده‌ها نشان داده نمی‌شود). ارتباط ET، microRNA-155 و eNOS در سیستم قلب و عروق تاکنون نشان داده نشده است.

#### miR-126

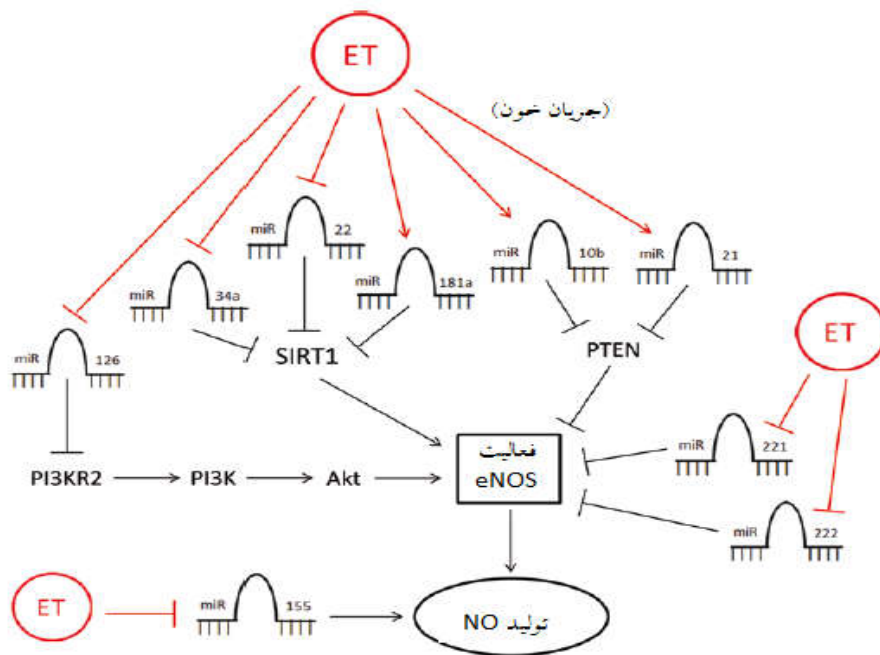
miR-126 یک میکرو RNA ی اختصاصی اندوتلیال می‌باشد که در رگ زایی و یکپارچگی عروقی دخیل می‌باشد. این میکرو RNA می‌تواند مسیر VEGF را به‌طور مستقیم توسط پروتئین ۱ مرتبط با اسپروتی (spred-1) و زیر واحد ۲ تنظیم‌کننده کیناز-فسفوتیدیل اینوزیتول ۳ (PI3KR2)، به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی رگ زایی تعدیل نماید. این میکرو RNA از طریق این مکانیسم، ممکن است به‌طور غیرمستقیمی PI3K / Akt / eNOS را مدوله کند [۱۶۰]. در مورد ارتباط ET، miR-126 و eNOS یک بررسی [۹۱] نشان داد که ورزش شنا قادر به افزایش بیان miR-126 در موش‌های دارای هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب می‌باشد که باعث کاهش بیان mRNA ی PI3KR2، افزایش بیان فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- پروتئین کیناز (PI3K) برای افزایش Akt فسفریله شده و پروتئین‌های eNOS فسفریله شده در مقایسه با موش‌های بی‌تحرک می‌گردد.

#### سایر miRs

از دیگر miR های قلبی عروقی که SIRT1 را مورد هدف قرار می‌دهد miR-217 می‌باشد که سبب پیری سلول اندوتلیال شده و میزان قابلیت دسترسی زیستی NO را کاهش می‌دهد [۱۶۱]. همچنین بررسی‌ها نشان داده است که miR-133a یک هدف بالقوه درمانی برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد. مهار بیان نابجای miR-133a در سلول‌های اندوتلیال باهدف قرار دادن GTP سیکلوهدرولاز ۱ که یک کاهش‌دهنده عدم جفت‌شدگی eNOS می‌باشد مانع اختلال عملکرد اندوتلیال می‌گردد [۱۶۲]. باین‌حال، miR-92a می‌تواند بیان eNOS باهدف قرار دادن فاکتور ۲ شبه کروپل (KLF2) که به‌عنوان یک القاء‌کننده بیان eNOS و محافظت‌کننده در برابر آترواسکلروز معروف است را به‌طور غیرمستقیم مهار نماید [۱۹۶]. بررسی‌ها نشان داده است که miR-103/107 کائولین-۱ را مورد هدف قرار داده و باعث کاهش بیان آن می‌گردد. کائولین-۱ مهارکننده تونیک فعالیت eNOS می‌باشد [۱۶۳]. باین‌حال تاکنون مطالعه‌ای که ارتباط بین ET، قابلیت دسترسی

زیستی NO و میکرو RNA هایی از قبیل miR -217، miR -133a، miR -92a و miR-103/107 در سیستم قلبی عروقی را نشان دهد صورت نگرفته است که این یک زمینه‌ای را برای تحقیقات جدید فراهم می‌نماید.

شکل ۱۳،۴ یک شماتیک خلاصه‌ای از ارتباط بین ET و miRs قلب و عروق که مسیر سنتز NO که



مورد هدف قرار می‌دهند را نشان می‌دهد.

شکل ۱۳،۴ شماتیک خلاصه‌ای از ارتباط بین ET و miR های قلب و عروق که مسیر سنتز NO را مورد هدف قرار می‌دهند (تمرینات ورزشی ET، miR میکرو RNA، SIRT1 تنظیم‌کننده اطلاعات خاموشی ۱، PTEN فسفاتاز و همولوگ تنسین، PI3KR2 زیر واحد ۲ تنظیمی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز، PI3K

فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز، Akt کیناز ۱ فسفریله شده در سرین /ترونین، eNOS نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی، نیتریک اکساید (NO)

۸ نیتریک اکساید به عنوان یک مولکول هدف برای توسعه روش‌های درمانی جدید در طول دهه اخیر NO به عنوان یک روش جدید درمانی برای درمان بیماری‌ها یا بهبود توانایی نیازهای خاص زندگی روزمره مورد استفاده قرار گرفته است. با این حال، تجویز NO خارجی به بدن می‌تواند با تأثیر روی مسیرهای سیگنال دهی NO اثرات متفاوتی را در سیستم قلب و عروق ایجاد نماید. در حقیقت، غلظت‌های بالای NO سمی می‌باشد زیرا تولید اضافی NO یا تجویز بیش از حد آن می‌تواند منجر به تولید آنیون‌های ONOO- بسیار واکنش‌دهنده گردد که بر اجزای ضروری سلولی تأثیر گذاشته و در نهایت منتهی به مرگ سلول می‌شود [۱، ۲، ۲۷]؛ بنابراین، درمان‌های مبتنی بر NO به مرور قابل دستیابی بوده و با تحقیق بیشتر پتانسیل توسعه در روش‌های درمانی مفید برای بیماری‌های قلبی عروقی و سایر بیماری‌ها در آینده وجود دارد [۱، ۸، ۱۰، ۱۶۴]. بیماران دارای فاکتورهای خطر آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی عروقی اغلب دارای اختلال عملکرد اندوتلیال می‌باشند. قرار گرفتن در معرض فاکتورهای مختلف خطر باعث می‌شود که سلول‌های اندوتلیال قادر به تولید مقدار کافی NO نبوده و این نیز منجر به اولین گام به سمت واکنش‌های التهابی و آترواسکلروز گردد [۸، ۱۶۴]. مطالعات نشان داده است که تجویز L-آرژنین به افراد دارای فاکتور خطر آترواسکلروز یا دارای ضایعات پیش از آن می‌تواند باعث افزایش اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم گردد [۱۶۵، ۱۶۶]. محققین مشاهده کردند که مصرف خوراکی L-آرژنین باعث کاهش تجمع پلاکت‌ها در افراد هیپوکلسترولمی می‌شود. همان‌طور که در مدل‌های حیوانی نیز مشاهده شده این کاهش تجمع پلاکت‌ها با افزایش cGMP پلاکت همراه بوده که نشان می‌دهد که NO دارای اثرات مفیدی در بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد. به احتمال زیاد، هیپوکلسترولمی و سایر بیماری‌های ایجادکننده

آتروژنز باعث ایجاد تغییر در تمایل آنزیمی یا در دسترس بودن L-آرژنین می‌گردند. در واقع، میزان مهارکننده NOS درون‌زاد در وضعیت‌های خاص بیماری مانند بیماران اورامیک و هیپرکلسترولمیک افزایش می‌یابد. ADMA در غلظت‌های پلاسمایی در گردش بوده و ضد NOS باعث القاء تنگ شدن عروق در حلقه‌های عروقی ایزوله شده می‌گردد [۱۶۷، ۱۶۸]. آنزیم‌هایی که مسئول سنتز و یا تخریب این فاکتور گردش خون می‌باشند، می‌توانند مورد هدف تولید دارو باشند. جودکینز و همکاران به‌تازگی نشان دادند که تشکیل ضایعه آترواسکلروزی به‌شدت با افزایش فعالیت NADPH اکسیداز و بیان بالایی از ایزوفرم Nox2 در تولید سوپراکسید مرتبط می‌باشد. این محققین موش‌های هیپرکلسترولمی ناک اوت شده در آپولیپوپروتئین E (-/-) ApoE (-/-) را با موش‌های ناک اوت شده در ژن (-/-) Nox2 (Nox2 -/-) را تلاقی داده و نژادهای ناک اوت شده در دو ژن را (یعنی -/- ApoE -/- / -/- Nox2) تولید کردند. این نتایج تولیدشده در مقایسه با موش‌های ناک اوت شده فقط در ژن -/- ApoE یا موش‌های -/- Nox2 که در رژیم غذایی با کلسترول بالا نگهداری شدند سوپراکسید عروقی قابل توجهی را تولید کرده، قابلیت دسترسی زیستی NO در آن‌ها افزایش یافته و به‌طور قابل توجهی در برابر رشد ضایعات آترواسکلروز همراه با آنورت نزولی محافظت شد [۱۶۴، ۱۶۹].

اتساع عروق کرونر، همراه با استراتژی‌هایی برای محدود کردن استرس اکسیداتیو، برای درمان آنژین پایدار مطلوب می‌باشد. نیترات‌های آلی که یک دسته از وازودیلاتورهای نیتراتی می‌باشند به‌عنوان عوامل مؤثر ضد انقباضی بوده که توانایی اهداء NO و اتساع وریدها را به همراه داشته و موجب افزایش جریان خون کرونری و کاهش عمل قلب می‌گردند. نیترات‌ها همچنین باعث جلوگیری از اسپاسم عروق کرونر و مهار تجمع پلاکت‌ها و فعالیت‌های مفیدی در حفظ پرفیوژن قلب‌های ایسکمیک می‌گردند. اعضاء این کلاس دارویی عبارت‌اند از: گلیسریل تری نیترات (GTN)، ایزوسوربید دی نیترات (ISDN) و ایزو سوربیدمنونیترات (ISMN) که تمامی این‌ها به‌صورت بالینی برای کاهش علائم آنژین

مورد استفاده قرار می‌گیرند. محدودیت عمده استفاده از نیترات‌ها، حساسیت آن‌ها به توسعه تحمل و توانایی ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیال می‌باشد [۱۶۴، ۱۷۰]. علیرغم اثرات بالقوه وازودیلاتورهای نیتراتی در پایین آوردن فشارخون، در حال حاضر این داروها فقط برای موارد فشارخون بالای حاد تجویز می‌شوند زیرا مصرف مزمن آن‌ها مانع توسعه تحمل، کاهش سیستمیک فشارخون و رفلکس تاکی کاردی می‌گردد. علاوه بر این، دهنده‌های NO نیز ممکن است به آنیون ONOO- متابولیزه شوند [۱۶۴]. به طرز شگفت‌انگیزی، درمان مزمن با سوپراکسید دیسموتاز در کاهش فشارخون در پرفشاری خون خود به خودی بسیار مؤثر بوده اما تأثیری در موش‌های دارای فشارخون نرمال نداشت [۱۷۱] که نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در عملکرد NO در آسیب‌های قلبی عروقی داشته [۱۷۲] و این باعث می‌شود که محققین تمایل زیادی به توسعه درمان‌هایی داشته باشند که مانع استرس اکسیداتیو می‌گردند [۸، ۱۶۴، ۱۷۳]. به این ترتیب، آزمایش‌های بالینی متعددی در رابطه با آنتی‌اکسیدان‌ها انجام شده است [۸]. برخلاف هزاران آزمایش در شرایط آزمایشگاهی و مطالعات حیوانی و اثرات بسیار مفید بر عملکرد اندوتلیال در انسان [۱۷۴]، نتایج سیستمیک و درازمدت آنتی‌اکسیدان‌ها در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی ناامیدکننده می‌باشد. در واقع، درمان آنتی‌اکسیدانی درازمدت در بیماران مبتلا به فشارخون بالا قادر به کاهش فشارخون سیستمیک یا کاهش مرگ‌ومیر نمی‌باشد [۱۷۵، ۱۷۶]. مصرف مکمل BH4 به عنوان یک فاکتور ضروری برای NOS و تولید NO، خنثی بوده [۱۷۷]، و یک مهارکننده iNOS میزان مرگ‌ومیر را در بیماران مبتلا به شوک سپتیک افزایش می‌دهد [۸، ۱۷۸]. اثربخشی ضعیف آنتی‌اکسیدانها ممکن است به علت عدم توانایی آن‌ها در خنثی کردن ROS و تعامل بدون رقابت ROS با NO، اکسیداسیون در مقابل و/یا برهمکنش با ROS برای تولید یک ترکیب اکسیدکننده دیگر باشد [۱۶۴].

به تازگی مشخص شده است که NO در مکانیسم‌های مسئول در محدود کردن آسیب ایسکمی - رپرفیوژن قلب (I-R) دخیل می‌باشد [۱۶۴]. دهنده‌های NO برون‌زاد باعث کاهش میزان انفارکتوس و سطح آنزیم قلبی پلازما می‌گردند که اغلب با بهبود بازیابی پس از ایسکمی جریان خون کرونر در مدل‌های حیوانات بزرگ دارای I-R همراه می‌باشد [۱۷۹]. در بیماران، نیترو وازودیلاتور گلیسرین تری نیترات (تنها و دهنده NO قابل دسترس برای استفاده کوتاه‌مدت در انسان)، در ۴ ساعت پس از شروع درد قفسه سینه تجویز شده که باعث کاهش اندازه انفارکت شده و انفارکتوس قلبی را بهبود می‌بخشد [۱۸۰]. مکانیسم‌های مربوط به اعمال حفاظتی قلبی این ترکیب شامل سهم متغیر آن در sGC / cGMP (اغلب عامل ثانویه برای بهبود رپرفیوژن کرونر)، S-نیتروزیلاسیون، کانال‌های K<sup>+</sup> و مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشد [۱۶۴].

به تازگی تأیید شده است که NO دارای اثرات وازودیلاتور ریوی قوی برای نوزادان تازه متولد شده دارای پرفشاری خون ریوی یا نارسایی تنفسی هیپوکسمی می‌باشد [۱۸۱، ۱۸۲]. NO برای درمان فشارخون بالای ریوی مورداستفاده قرار گرفته است [۱۸۳]. اوچیکوبو همراه با سایر محققین در سال ۱۹۹۷ [۱۸۴] از روش درمانی استنشاق گاز NO در نوزادان مبتلا به پرفشاری خون ریوی شدید استفاده نمودند. آن‌ها دریافتند که با این روش جریان خون ریوی و اکسیژن‌رسانی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، این روش باعث بهبود همودینامیک‌های سیستمیک قلبی ریوی در نوزادان می‌گردد. همچنین گزارش شده است که درمان با NO باعث کاهش مقاومت عروق ریوی می‌گردد [۱۸۵]. تأثیر درمان استنشاقی NO در کودکان مبتلا به نارسایی تنفسی هیپوکسمی حاد توسط دابینس و سایر محققین در سال ۱۹۹۹ موردبررسی قرار گرفته است [۱۸۶]. آن‌ها گزارش کردند که این روش درمانی باعث بهبود بسیار زیاد در اکسیژن‌رسانی در کودکان مبتلا به نارسایی تنفسی هیپوکسمی حاد می‌گردد. NO می‌تواند تبادل گاز در نوزادان را بهبود بخشد [۱۸۷]. لیندبرگ و ریذگرین تأیید کردند که فشارخون

ریوی و هیپوکسمی را می‌توان با استنشاق NO درمان کرد [۱۸۸]. NO می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک فصلی و برای کاهش التهاب وریدی مورداستفاده قرار گیرد [۱۸۹].

قابلیت دسترسی زیستی NO در افراد دارای نارسایی قلبی کاهش می‌یابد [۱۹۰]. در طول درمان با هورمون رشد انسانی، میزان L-آرژنین و NO به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد [۱۹۱]. با این حال، NO می‌تواند به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم افزایش یابد. ورزش و تغذیه به‌عنوان راهی برای افزایش سطح NO محسوب می‌شوند. با استفاده از درمان L-آرژنین یا نیتريت خوراکی، تولید NO افزایش می‌یابد [۱۹۰، ۱۹۲، ۱۹۳].

در سال ۲۰۱۶، برولوگ و همکاران [۱۹۴] دریافتند که اختلالات همودینامیکی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی همراه با کسر خروجی حفظ شده با نتایج نامطلوبی همراه بوده و به نظر می‌رسد که در بخش‌های زیادی به نقص در قابلیت دسترس بودن NO مربوط شود. این محققین در این مطالعه نشان دادند که تجویز نیتريت سدیم (۹۰ میلی‌گرم) که به NO تبدیل می‌شود، باعث کاهش فشارهای پر شدن دو بطن و فشارخون ریه در حالت استراحت و در طول ورزش شده بدون اینکه تغییری در خروجی قلب یا حجم ضربات ایجاد کند [۱۹۴]. پیش‌از این، این محققین نشان دادند که تزریق نیتريت به‌صورت وریدی باعث بهبود قابل‌توجهی در همودینامیک ورزش و اندوخته قلبی در این بیماران می‌گردد؛ بنابراین، مسیر معدنی نیتريت-نیتريت نشان‌دهنده یک روش درمانی جدید برای ارائه NO جهت بهبود وضعیت بالینی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی یا پرفشاری خون ریوی می‌باشد.

با توجه به محدودیت‌های بالینی استفاده از نیتروازودیلاتورها و عدم اثربخشی آنتی‌اکسیدان‌ها در درمان بیماری‌های قلبی عروقی، به مولکول‌های جایگزین دهنده NO از جمله نیتريت‌ها، نیتريت‌ها و کمپلکس‌های NO-فلز از قبیل نیتروپروسید سدیم توجه شده است. در واقع، سایر گونه‌های وابسته به



NO از قبیل نیتروکسیل (HNO) و S-نیتروتیول ها به عنوان عامل محافظت کننده قلبی عروقی نیز دارای مزایای درمانی مؤثری می باشند [۱، ۲، ۸].

#### ۹ نتیجه گیری

پس از کشف NO، بسیاری از نقش‌های این مولکول واسطه‌گر در زمینه علوم پزشکی پایه و قلب‌شناسی بالینی مشخص شده است. NO نقش مهمی در تنظیم عملکرد قلب و عروق در سلامت و بیماری از قبیل پیشبرد اتساع عروق، مهار رشد سلول عضله صاف عروق، تجمع پلاکت‌ها و چسبندگی لکوسیتها، به‌غیر از تنظیم عملکرد میوکارد و حمایت از قلب دارد؛ که تمامی این عوامل آن را به یک مولکول جذاب برای مطالعه تبدیل کرده است. کارشناسان معتقدند که NO یک عامل قوی و مؤثر برای محافظت قلب و عروق خونی در برابر بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد. با این حال، تجمع NO اضافی باعث افزایش استرس اکسیداتیو / نیتراتیو می‌شود که این نشان می‌دهد قابلیت دسترسی زیستی این ترکیب به‌وسیله چندین مکانیسم دقیق تنظیم می‌شود؛ بنابراین، غلظت NO تعیین‌کننده شیمی، فاصله انتشار و نوع اهداف سیگنال دهی و برهم‌کنش‌های آن می‌باشد. به این ترتیب، برهم‌کنش NO با انواع اکسیژن فعال تعیین‌کننده مکانیسم‌های بیولوژیکی عمل و نیمه‌عمر کوتاه NO می‌باشد که باعث ایجاد فنوتیپ سلولی می‌شود. نارسایی در سیگنال دهی NO در قلب به علت حضور فاکتورهای خطر و بیماری‌ها باعث بروز فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک مختلف از قبیل هیپرتروفی میوکارد، فیبروز و درنهایت نارسایی قلبی می‌شود؛ بنابراین بازگرداندن سیگنال دهی NO در قلب توسط تمرینات ورزشی و یا ابزارهای دارویی ممکن است راه‌حل امیدوارکننده‌ای برای کاهش آسیب‌های قلبی باشد. در واقع، تمرینات ورزشی ممکن است به کاهش دوره طولانی‌مدت بیماری و مرگ‌ومیر ناشی از قلب و عروق کمک نمایند. در میان عوامل دارویی، miRs که بسیاری از ژن‌های مرتبط با سنتز NO را مورد هدف قرار می‌دهند، در حال ظهور به‌عنوان یک نامزد مهم درمانی برای

بیماری‌های قلبی می‌باشند. درک مکانیسم‌های مولکولی مسیرهای سیگنال دهی NO در سیستم قلب و عروق می‌تواند یک رویکرد استراتژیک جدیدی برای پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی ارائه نماید.

### References

1. Lundberg JO, Gladwin MT, Weitzberg E (2015) Strategies to increase nitric oxide signaling in cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 14(9):623–641
2. Ghimire K, Altmann HM, Straub A et al (2016) Nitric oxide: what's new to NO? *Am J Phys Cell Phys*. doi:10.1152/ajpcell.00315.02016
3. Saraiva RM, Hare JM (2006) Nitric oxide signaling in the cardiovascular system: implications for heart failure. *Curr Opin Cardiol* 21(3):221–228
4. Liu VW, Huang PL (2008) Cardiovascular roles of nitric oxide: a review of insights from nitric oxide synthase gene disrupted mice. *Cardiovasc Res* 77(1):19–29
5. Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288(5789):373–376
6. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS et al (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84(24):9265–9269
7. Culotta E, Koshland DE (1992) No news is good news. *Science* 258(5090):1862–1865

8. Godo S, Shimokawa H (2016) Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med* 109:4–10
9. Forstermann U, Sessa WC (2012) Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 33(7):829–837. 837a-837d
10. Nath AK, Madri JA (2006) The roles of nitric oxide in murine cardiovascular development. *Dev Biol* 292(1):25–33
11. Maiorana A, O’Driscoll G, Taylor R et al (2003) Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 33(14):1013–1035
12. Fernandes T, Magalhaes FC, Roque FR et al (2012) Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs- 16, -21, and -126. *Hypertension* 59(2):513–520
13. Fernandes T, Nakamura JS, Magalhaes FC et al (2012) Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: implications for angiogenesis. *J Hypertens* 30(11):2133–2143
14. Roque FR, Briones AM, Garcia-Redondo AB et al (2013) Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol* 168(3):686–703
15. Ren J, Yang L, Tian W et al (2015) Nitric oxide synthase inhibition abolishes exercise-mediated protection against isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in female mice. *Cardiology* 130(3):175–184
16. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA (1991) Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43(2):109
17. Ghafourifar P, Schenk U, Klein SD et al (1999) Mitochondrial nitric-oxide synthase stimulation causes cytochrome c release from isolated mitochondria. Evidence for intramitochondrial peroxynitrite formation. *J Biol Chem* 274(44):31185–31188
18. Moncada S, Higgs EA (1995) Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 9(13):1319–1330

19. Abusoud HM, Stuehr DJ (1993) Nitric oxide synthases reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer. *Proc Natl Acad Sci* 90(22):10769
20. Klatt P, Pfeiffer S, List BM et al (1996) Characterization of heme-deficient neuronal nitric-oxide synthase reveals a role for heme in subunit dimerization and binding of the amino acid substrate and tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem* 271(13):7336–7342
21. Chen W, Xiao H, Rizzo AN et al (2013) Endothelial nitric oxide synthase dimerization is regulated by heat shock protein 90 rather than by phosphorylation. *PLoS One* 9(8):e105479
22. List BM, Kloesch B, Voelker C et al (1997) Characterization of bovine endothelial nitric oxide synthase as a homodimer with down-regulated uncoupled NADPH oxidase activity: tetrahydrobiopterin binding kinetics and role of haem in dimerization. *Biochem J* 323(1):159–165
23. Szabo C, Ischiropoulos H, Radi R (2007) Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 6(8):662–680
24. Tang Y, Jiang H, Bryan NS (2011) Nitrite and nitrate: cardiovascular risk-benefit and metabolic effect. *Curr Opin Lipidol* 22(1):11–15
25. Kapil V, Milsom AB, Okorie M et al (2010) Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension* 56(2):274
26. Stamler JS (1994) Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell* 78(6):931–936
27. Rychter M, Gaucher C, Boudier A et al (2016) S-nitrosothiols-no donors regulating cardiovascular cell proliferation: insight into intracellular pathway alterations. *Int J Biochem Cell Biol* 78:156
28. Batista WL, Ogata FT, Curcio MF et al (2013) S-nitrosoglutathione and endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide regulate compartmentalized

- ras S-nitrosylation and stimulate cell proliferation. *Antioxid Redox Signal* 18(3):221–238
29. Thomas DD, Ridnour LA, Isenberg JS et al (2008) The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling. *Free Radic Biol Med* 45(1):18–31
30. Villa LM, Salas E, Darley-Usmar VM et al (1994) Peroxynitrite induces both vasodilation and impaired vascular relaxation in the isolated perfused rat heart. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91(26):12383–12387
31. Huang PL, Huang Z, Mashimo H et al (1995) Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 377(6546):239–242
32. Lee PC, Salyapongse AN, Bragdon GA et al (1999) Impaired wound healing and angiogenesis in eNOS-deficient mice. *Am J Phys* 277(4 Pt 2):H1600–H1608
33. MacMicking JD, Nathan C, Hom G et al (1995) Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Cell* 81(4):641–650
34. Huang PL, Dawson TM, Brecht DS et al (1993) Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Cell* 75(7):1273–1286
35. Fleming I, Busse R (2003) Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284(1):1–12
36. Wu PR, Chen BR, Hsieh CC et al (2014) The N-terminal portion of autoinhibitory element modulates human endothelial nitric-oxide synthase activity through coordinated controls of phosphorylation at Thr495 and Ser1177. *Biosci Rep* 34(4):443–455
37. Schmidt A (2012) Nitric oxide signalling in vascular control and cardiovascular risk. *Cardiovascular Risk Factors*, Prof. Armen Gasparyan (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/34801. Available from: <https://www.intechopen.com/books/cardiovascular-risk-factors/nitric-oxidesignalling-in-vascular-control-and-cardiovascular-risk>

38. Fulton D, Ling R, Sood SG et al (2008) Agonist-stimulated endothelial nitric oxide synthase activation and vascular relaxation role of eNOS phosphorylation at Tyr83. *Circ Res* 102(4):497–504
39. Cebova M, Kosutova M, Pechanova O (2016) Cardiovascular effects of gasotransmitter donors. *Physiol Res* 65(Supplementum 3):S291–S307
40. Pechánová O, Varga ZV, Cebová M et al (2015) Cardiac NO signalling in the metabolic syndrome. *Br J Pharmacol* 172(6):1415–1433
41. Simon JN, Duglan D, Casadei B et al (2014) Nitric oxide synthase regulation of cardiac excitation-contraction coupling in health and disease. *J Mol Cell Cardiol* 73:80–91
42. Strijdom H, Chamane N, Lochner A (2009) Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions. *Cardiovasc J Afr* 20(5):303–310
43. Barouch LA, Harrison RW, Skaf MW et al (2002) Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. *Nature* 416(6878):337–339
44. Feron O, Belhassen L, Kobzik L et al (1996) Endothelial nitric oxide synthase targeting to caveolae. Specific interactions with caveolin isoforms in cardiac myocytes and endothelial cells. *J Biol Chem* 271(37):22810–22814
45. Kojda G, Kottenberg K (1999) Regulation of basal myocardial function by NO. *Cardiovasc Res* 41(3):514–523
46. Murphy E, Kohr M, Menazza S et al (2014) Signaling by S-nitrosylation in the heart. *J Mol Cell Cardiol* 73:18–25
47. Nagpure BV, Bian JS (2016) Interaction of hydrogen sulfide with nitric oxide in the cardiovascular system. *Oxidative Med Cell Longev* 2016:6904327
48. Schulz R, Kelm M, Heusch G (2004) Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 61(3):402–413
49. Massion PB, Feron O, Dessy C et al (2003) Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ Res* 93(5):388–398

50. Kelly RA, Balligand JL, Smith TW (2007) Nitric oxide and cardiac function. *Life Sci* 81(10):779–793
51. Andreadou I, Iliodromitis EK, Rassaf T et al (2015) The role of gasotransmitters NO, H<sub>2</sub>S and CO in myocardial ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning. *Br J Pharmacol* 172:1587
52. Massion PB, Balligand JL (2003) Modulation of cardiac contraction, relaxation and rate by the endothelial nitric oxide synthase (eNOS): lessons from genetically modified mice. *J Physiol* 546(Pt 1):63–75
53. Zhang YH, Jin CZ, Jang JH et al (2014) Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology. *J Physiol* 592(15):3189–3200
54. Khan SA, Lee K, Minhas KM et al (2004) Neuronal nitric oxide synthase negatively regulates xanthine oxidoreductase inhibition of cardiac excitation-contraction coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(45):15944–15948
55. Zhang YH (2016) Neuronal nitric oxide synthase in hypertension – an update. *Clin Hypertens* 22:20
56. Jin CZ, Jang JH, Wang Y et al (2012) Neuronal nitric oxide synthase is up-regulated by angiotensin II and attenuates NADPH oxidase activity and facilitates relaxation in murine left ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 52(6):1274
57. Ziolo MT, Kohr MJ, Wang H (2008) Nitric oxide signaling and the regulation of myocardial function. *J Mol Cell Cardiol* 45(5):625–632
58. Ferreiro CR, Chagas AC, Carvalho MH et al (2004) Expression of inducible nitric oxide synthase is increased in patients with heart failure due to ischemic disease. *Braz J Med Biol Res* 37(9):1313–1320
59. Feng Q, Lu X, Jones DL et al (2001) Increased inducible nitric oxide synthase expression contributes to myocardial dysfunction and higher mortality after myocardial infarction in mice. *Circulation* 104(6):700–704

60. Kanno S, Lee PC, Zhang Y et al (2000) Attenuation of myocardial ischemia/reperfusion injury by superinduction of inducible nitric oxide synthase. *Circulation* 101(23):2742–2748
61. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ (2007) Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 115(10):1285–1295
62. Hansson GK (2005) Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352(16):1685–1695
63. Sibal L, Agarwal SC, Home PD et al (2010) The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rev* 6(2):82–90
64. Moncada S, Higgs EA (2006) The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 147(Suppl 1):S193–S201
65. Dobutovic B, Smiljanic K, Soski S et al (2011) Nitric oxide and its role in cardiovascular diseases. *Open Nitric Oxide J* 3(1):65–71
66. Karbach S, Wenzel P, Waisman A et al (2014) eNOS uncoupling in cardiovascular diseases – the role of oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des* 20(22):3579–3594
67. Chen CA, Wang TY, Varadharaj S et al (2010) S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function. *Nature* 468(7327):1115–1118
68. Li L, Chen W, Rezvan A et al (2011) Tetrahydrobiopterin deficiency and nitric oxide synthase uncoupling contribute to atherosclerosis induced by disturbed flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(7):1547–1554
69. Hashimoto T, Sivakumaran V, Carnicer R et al (2016) Tetrahydrobiopterin protects against hypertrophic heart disease independent of myocardial nitric oxide synthase coupling. *J Am Heart Assoc* 5(3):e003208
70. Thoonen R, Sips PY, Bloch KD et al (2013) Pathophysiology of hypertension in the absence of nitric oxide/cyclic GMP signaling. *Curr Hypertens Rep* 15(1):47–58



71. Gonzalez J, Valls N, Brito R et al (2014) Essential hypertension and oxidative stress: new insights. *World J Cardiol* 6(6):353–366
72. Duplain H, Burcelin R, Sartori C et al (2001) Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 104(3):342–345
73. Lin KF, Chao L, Chao J (1997) Prolonged reduction of high blood pressure with human nitric oxide synthase gene delivery. *Hypertension* 30(3 Pt 1):307–313
74. Zhou MS, Schulman IH, Raij L (2004) Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. *Semin Nephrol* 24(4):366–378
75. Mollnau H, Wendt M, Szocs K et al (2002) Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. *Circ Res* 90(4):E58–E65
76. Forstermann U, Li H (2011) Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br J Pharmacol* 164(2):213–223
77. Tsutsui M, Nakata S, Shimokawa H et al (2008) Spontaneous myocardial infarction and nitric oxide synthase. *Trends Cardiovasc Med* 18(8):275–279
78. Sutton MG, Sharpe N (2000) Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 101(25):2981–2988
79. Haywood GA, Tsao PS, von der Leyen HE et al (1996) Expression of inducible nitric oxide synthase in human heart failure. *Circulation* 93(6):1087–1094
80. Gilson W, Epstein FZ, Xu Y et al (2007) Borderzone contractile dysfunction is transiently attenuated and left ventricular structural remodeling is markedly reduced following reperfused myocardial infarction in inducible nitric oxide synthase knockout mice. *J Am Coll Cardiol* 50(18):1799–1807
81. Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD et al (2001) Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 104(11):1286–1291

82. Janssens S, Pokreisz P, Schoonjans L et al (2004) Cardiomyocyte-specific overexpression of nitric oxide synthase 3 improves left ventricular performance and reduces compensatory hypertrophy after myocardial infarction. *Circ Res* 94(9):1256–1262
83. Neves VJ, Fernandes T, Roque FR et al (2014) Exercise training in hypertension: role of microRNAs. *World J Cardiol* 6(8):713–727
84. Laufs U, Werner N, Link A et al (2004) Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 109(2):220–226
85. Adams V, Linke A, Kränkel N et al (2005) Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation* 111(5):555
86. Negrao MV, Alves CR, Alves GB et al (2010) Exercise training improves muscle vasodilatation in individuals with T786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene. *Physiol Genomics* 42A(1):71–77
87. Fernandes T, Soci UP, Oliveira EM (2011) Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. *Braz J Med Biol Res* 44(9):836–847
88. Neves VJD, Tanno AP, Cunha TS et al (2013) Effects of nandrolone and resistance training on the blood pressure, cardiac electrophysiology, and expression of atrial  $\beta$ -adrenergic receptors. *Life Sci* 92(20–21):1029–1035
89. Dantas PS, Sakata MM, Perez JD et al (2016) Unraveling the role of high-intensity resistance training on left ventricle proteome: is there a shift towards maladaptation? *Life Sci* 152:156–164
90. Deprez PH, Sempoux C, De Saeger C et al (2002) Expression of cholecystokinin in the duodenum of patients with coeliac disease: respective role of atrophy and lymphocytic infiltration. *Clin Sci (Lond)* 103(2):171–177

91. Da SNJ, Fernandes T, Soci UP et al (2012) Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis. *Med Sci Sports Exerc* 44(8):1453–1462
92. Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG et al (2012) Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. *J Physiol* 590(24):6297–6305
93. Radegran G, Saltin B (1999) Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle. *Am J Phys* 276(6 Pt 2):H1951–H1960
94. Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM et al (1994) Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation* 90(6):2853–2858
95. Panza JA, Casino PR, Badar DM et al (1993) Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 87(5):1475–1481
96. Mortensen SP, Gonzálezalonso J, Damsgaard R et al (2007) Inhibition of nitric oxide and prostaglandins, but not endothelial-derived hyperpolarizing factors, reduces blood flow and aerobic energy turnover in the exercising human leg. *J Physiol* 581(2):853–861
97. Harris MB, Mitchell BM, Sood SG et al (2008) Increased nitric oxide synthase activity and Hsp90 association in skeletal muscle following chronic exercise. *Eur J Appl Physiol* 104(5):795–802
98. Tanaka LY, Bechara LR, dos Santos AM et al (2015) Exercise improves endothelial function: a local analysis of production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Nitric Oxide* 45:7–14
99. Schuler G, Adams V, Goto Y (2013) Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J* 34(24):1790–1799
100. Forstermann U, Munzel T (2006) Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation* 113(13):1708–1714

101. Rafiq A, Aslam K, Malik R et al (2014) C242T polymorphism of the NADPH oxidase p22PHOX gene and its association with endothelial dysfunction in asymptomatic individuals with essential systemic hypertension. *Mol Med Rep* 9(5):1857–1862
102. Peters PG, Alessio HM, Hagerman AE et al (2006) Short-term isometric exercise reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: possible role of reactive oxygen species. *Int J Cardiol* 110(2):199–205
103. Griendling KK, FitzGerald GA (2003) Oxidative stress and cardiovascular injury: part II: animal and human studies. *Circulation* 108(17):2034–2040
104. Chen X, An X, Chen D et al (2016) Chronic exercise training improved aortic endothelial and mitochondrial function via an AMPKalpha2-dependent manner. *Front Physiol* 7:631
105. Claudio ER, Almeida SA, Mengal V, et al (2017) Swimming training prevents coronary endothelial dysfunction in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. *Braz J M Biol Res = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 50 (1):e5495
106. Hirai T, Zelis R, Musch TI (1995) Effects of nitric oxide synthase inhibition on the muscle blood flow response to exercise in rats with heart failure. *Cardiovasc Res* 30(3):469–476
107. Linke A, Schoene N, Gielen S et al (2001) Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol* 37(2):392–397
108. Varin R, Mulder P, Richard V et al (1999) Exercise improves flow-mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress. *Circulation* 99(22):2951–2957
109. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C et al (1998) Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98(24):2709–2715

110. Hirai DM, Copp SW, Holdsworth CT et al (2014) Skeletal muscle microvascular oxygenation dynamics in heart failure: exercise training and nitric oxide-mediated function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306(5):H690–H698
111. Hambrecht R, Adams V, Erbs S et al (2003) Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 107(25):3152
112. Antoniades C, Tousoulis D, Tentolouris C et al (2003) Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. From basic research to clinical practice. *Herz* 28(7):628–638
113. Farah C, Kleindienst A, Bolea G et al (2013) Exercise-induced cardioprotection: a role for eNOS uncoupling and NO metabolites. *Basic Res Cardiol* 108(6):389
114. Zhang KR, Liu HT, Zhang HF et al (2007) Long-term aerobic exercise protects the heart against ischemia/reperfusion injury via PI3 kinase-dependent and Akt-mediated mechanism. *Apoptosis* 12(9):1579–1588
115. Otani H (2009) The role of nitric oxide in myocardial repair and remodeling. *Antioxid Redox Signal* 11(8):1913–1928
116. Yang AL, Jen CJ, Chen HI (2003) Effects of high-cholesterol diet and parallel exercise training on the vascular function of rabbit aortas: a time course study. *J Appl Physiol* (1985) 95(3):1194–1200
117. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA et al (2016) Macrophages and their role in atherosclerosis: pathophysiology and transcriptome analysis. *Biomed Res Int* 2016(5):1–13
118. Indolfi C, Torella D, Coppola C et al (2002) Physical training increases eNOS vascular expression and activity and reduces restenosis after balloon angioplasty or arterial stenting in rats. *Circ Res* 91(12):1190–1197
119. Feletou M, Kohler R, Vanhoutte PM (2012) Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses. *Ann Med* 44(7):694–716

120. Bruning RS, Sturek M (2015) Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* 57(5):443–453
121. Richter B, Niessner A, Penka M et al (2005) Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. *Thromb Haemost* 94(6):1306–1311
122. Ambros V (2004) The functions of animal microRNAs. *Nature* 431(7006):350–355
123. Qin S, Zhang C (2010) MicroRNAs in vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 57(1):8–12
124. Soci UP, Fernandes T, Hashimoto NY et al (2011) MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. *Physiol Genomics* 43(11):665–673
125. Davis BN, Hata A (2009) Regulation of MicroRNA biogenesis: a miRiad of mechanisms. *Cell Commun Signal* 7:18
126. Jamaluddin MS, Weakley SM, Zhang L et al (2011) miRNAs: roles and clinical applications in vascular disease. *Expert Rev Mol Diagn* 11(1):79–89
127. Krek A, Grun D, Poy MN et al (2005) Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet* 37(5):495–500
128. Neves VJ, Moura MJ, Almeida BS et al (2012) Chronic stress, but not hypercaloric diet, impairs vascular function in rats. *Stress-the International Journal on the Biology of Stress* 15(2):138–148
129. Neves VJ, Moura MJCS, Tamascia ML et al (2009) Proatherosclerotic effects of chronic stress in male rats: altered phenylephrine sensitivity and nitric oxide synthase activity of aorta and circulating lipids. *Stress-Int J Biol Stress* 12(4):320–327
130. Boa BC, Souza M, Leite RD et al (2014) Chronic aerobic exercise associated to dietary modification improve endothelial function and eNOS expression in high fat fed hamsters. *PLoS One* 9(7):e102554

131. Lemos JR Jr, Alves CR, de Souza SB et al (2016) Peripheral vascular reactivity and serum BDNF responses to aerobic training are impaired by the BDNF Val66Met polymorphism. *Physiol Genomics* 48(2):116–123
132. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R (2001) Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 103(1):E
133. Bai YP, Xiao S, Tang YB et al (2017) Shear stress-mediated upregulation of GTP cyclohydrolase/ tetrahydrobiopterin pathway ameliorates hypertension-related decline in reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells. *J Hypertens* 35(4):784–797
134. Zhao T, Li J, Chen AF (2010) MicroRNA-34a induces endothelial progenitor cell senescence and impedes its angiogenesis via suppressing silent information regulator 1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299(1):E110–E116
135. Tabuchi T, Satoh M, Itoh T et al (2012) MicroRNA-34a regulates the longevity-associated protein SIRT1 in coronary artery disease: effect of statins on SIRT1 and microRNA-34a expression. *Clin Sci (Lond)* 123(3):161–171
136. Rippe C, Lesniewski L, Connell M et al (2010) Short-term calorie restriction reverses vascular endothelial dysfunction in old mice by increasing nitric oxide and reducing oxidative stress. *Aging Cell* 36(1):304–312
137. Donato AJ, Magerko KA, Lawson BR et al (2011) SIRT-1 and vascular endothelial dysfunction with ageing in mice and humans. *J Physiol* 589(Pt 18):4545–4554
138. Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A et al (2007) SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(37):14855–14860
139. Cacicedo JM, Gauthier MS, Lebrasseur NK et al (2011) Acute exercise activates AMPK and eNOS in the mouse aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301(4):H1255–H1265

140. Koltai E, Szabo Z, Atalay M et al (2010) Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mech Ageing Dev* 131(1):21–28
141. de Gonzalo-Calvo D, Davalos A, Montero A et al (2015) Circulating inflammatory miRNA signature in response to different doses of aerobic exercise. *J Appl Physiol* (1985) 119(2):124–134
142. Bernardo BC, Gao XM, Tham YK et al (2014) Silencing of miR-34a attenuates cardiac dysfunction in a setting of moderate, but not severe, hypertrophic cardiomyopathy. *PLoS One* 9(2):e90337
143. Marques FZ, Charchar FJ (2015) microRNAs in essential hypertension and blood pressure regulation. *Adv Exp Med Biol* 888:215–235
144. Ramasamy S, Velmurugan G, Shanmugha Rajan K et al (2015) MiRNAs with apoptosis regulating potential are differentially expressed in chronic exercise-induced physiologically hypertrophied hearts. *PLoS One* 10(3):e0121401
145. Church JE, Qian J, Kumar S et al (2010) Inhibition of endothelial nitric oxide synthase by the lipid phosphatase PTEN. *Vasc Pharmacol* 52(5–6):191–198
146. Wardle SL, Bailey ME, Kilikevicius A et al (2015) Plasma microRNA levels differ between endurance and strength athletes. *PLoS One* 10(4):e0122107
147. Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN et al (2015) Human miR-221/222 in physiological and atherosclerotic vascular remodeling. *Biomed Res Int* 2015(14):354517
148. Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Pober JS et al (2007) Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells. *Circ Res* 100(8):1164–1173
149. Suárez Y, Sessa WC (2009) microRNAs as novel regulators of angiogenesis. *Circ Res* 104(4):442–454
150. Liu D, Krueger J, Le Noble F (2011) The role of blood flow and microRNAs in blood vessel development. *Int J Dev Biol* 55(4–5):419–429



151. Yamakuchi M (2012) MicroRNAs in vascular biology. *Int J Vasc Med* 2012:794898
152. Sabatel C, Malvaux L, Bovy N et al (2011) MicroRNA-21 exhibits antiangiogenic function by targeting rhob expression in endothelial cells. *PLoS One* 6(2):e16979
153. Kumarswamy R, Volkman I, Jazbutyte V et al (2012) Transforming growth factor- $\beta$ -induced endothelial-to-mesenchymal transition is partly mediated by MicroRNA-21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(2):361–369
154. Huang ZP, Chen J, Seok HY et al (2013) MicroRNA-22 regulates cardiac hypertrophy and remodeling in response to stress. *Circ Res* 112(9):1234–1243
155. Chen Z, Qi Y, Chao G (2015) Cardiac myocyte-protective effect of microRNA-22 during ischemia and reperfusion through disrupting the caveolin-3/eNOS signaling. *Int J Clin Exp Pathol* 8(5):4614–4626
156. Fang YC, Yeh CH (2015) Role of microRNAs in vascular remodeling. *Curr Mol Med* 15(8):684–696
157. Raitoharju E, Lyytikainen LP, Levula M et al (2011) miR-21, miR-210, miR-34a, and miR-146a/ b are up-regulated in human atherosclerotic plaques in the tampere vascular study. *Atherosclerosis* 219(1):211–217
158. Shi L, Fleming I (2012) One miR level of control: microRNA-155 directly regulates endothelial nitric oxide synthase mRNA and protein levels. *Hypertension* 60(6):1381–1382
159. Wu XD, Zeng K, Liu WL et al (2014) Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis. *Int J Sports Med* 35(4):344–350
160. Fernandes T, Barauna VG, Negrao CE et al (2015) Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309(4):H543–H552
161. De Rosa S, Curcio A, Indolfi C (2014) Emerging role of microRNAs in cardiovascular diseases. *Circ J* 78(3):567–575

162. Li P, Yin YL, Guo T et al (2011) Inhibition of aberrant microRNA-133a expression in endothelial cells by statin prevents endothelial dysfunction by targeting GTP cyclohydrolase 1 in vivo. *Circulation* 134(22):1752–1765
163. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J et al (2011) MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature* 474(7353):649–653
164. Ritchie RH, Drummond GR, Sobey CG, et al (2016) The opposing roles of NO and oxidative stress in cardiovascular disease. *Pharmacol Res* 116:57–69
165. Creager MA, Gallagher SJ, Giererd XJ et al (1992) L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 90(4):1248–1253
166. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K et al (1991) Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet* 338(8782–8783):1546–1550
167. Arese M, Strasly M, Ruva C et al (1995) Regulation of nitric oxide synthesis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 10(8):1386–1397
168. Bode-Boger SM, Boger RH, Alfke H et al (1996) L-arginine induces nitric oxide-dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia. A randomized, controlled study. *Circulation* 93(1):85–90
169. Judkins CP, Diep H, Broughton BRS et al (2010) Direct evidence of a role for Nox2 in superoxide production, reduced nitric oxide bioavailability, and early atherosclerotic plaque formation in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298(2):24–32
170. Munzel T, Daiber A, Gori T (2013) More answers to the still unresolved question of nitrate tolerance. *Eur Heart J* 34(34):2666–2673
171. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K et al (1991) Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci* 88(22):10045
172. Thomas SR, Witting PK, Drummond GR (2008) Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 10(10):1713–1765

173. Dao VT, Casas AI, Maghzal GJ et al (2015) Pharmacology and clinical drug candidates in redox medicine. *Antioxid Redox Signal* 23(14):1113–1129
174. Daiber A, Steven S, Weber A, et al (2016) Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 174(12):1591–1619
175. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al (2007) Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 297(8):842–857
176. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C (2013) Antioxidant supplements to prevent mortality. *JAMA* 310(11):1178–1179
177. Cunnington C, Van Assche T, Shirodaria C et al (2012) Systemic and vascular oxidation limits the efficacy of oral tetrahydrobiopterin treatment in patients with coronary artery disease. *Circulation* 125(11):1356–1366
178. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J et al (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32(1):21–30
179. Lefer DJ, Nakanishi K, Johnston WE et al (1993) Antineutrophil and myocardial protecting actions of a novel nitric oxide donor after acute myocardial ischemia and reperfusion of dogs. *Circulation* 88(5 Pt 1):2337–2350
180. Jugdutt BI, Warnica JW (1988) Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. Effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 78(4):906–919
181. Kinsella JP, Abman SH (1999) Recent developments in inhaled nitric oxide therapy of the newborn. *Curr Opin Pediatr* 11(2):121–125
182. Steinhorn RH (2011) Therapeutic approaches using nitric oxide in infants and children. *Free Radic Biol Med* 51(5):1027
183. Abman SH (2013) Inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Handb Exp Pharmacol* 218:257–276

184. Ochikubo CG, Waffarn F, Turbow R et al (1997) Echocardiographic evidence of improved hemodynamics during inhaled nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Cardiol* 18(4):282–287
185. Robinson JN, Banerjee R, Landzberg MJ et al (1999) Inhaled nitric oxide therapy in pregnancy complicated by pulmonary hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 180(4):1045–1046
186. Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG et al (1999) Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr* 134(4):406–412
187. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW et al (2000) Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. Clinical inhaled nitric oxide research group. *N Engl J Med* 342(7):469–474
188. Lindberg L, Rydgren G (1999) Production of nitrogen dioxide during nitric oxide therapy using the Servo Ventilator 300 during volume-controlled ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 43(3):289
189. Gratziou C, Rovina N, Lignos M et al (2001) Exhaled nitric oxide in seasonal allergic rhinitis: influence of pollen season and therapy. *Clin Exp Allergy* 31(3):409–416
190. Bhushan S, Kondo K, Polhemus DJ et al (2014) Nitrite therapy improves left ventricular function during heart failure via restoration of nitric oxide-mediated cytoprotective signaling. *Circ Res* 114(8):1281–1291
191. Grasemann C, Ratjen F, Schnabel D et al (2008) Effect of growth hormone therapy on nitric oxide formation in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 31(4):815–821
192. Morris CR, Kuypers FA, Larkin S et al (2000) Arginine therapy: a novel strategy to induce nitric oxide production in sickle cell disease. *Br J Haematol* 111(2):498–500

193. Ghasemi A, Mehrazin F, Zahediasl S (2013) Effect of nitrate and L-arginine therapy on nitric oxide levels in serum, heart, and aorta of fetal hypothyroid rats. *J Physiol Biochem* 69(4):751–759
194. Borlaug BA, Koepp KE, Melenovsky V (2015) Sodium nitrite improves exercise hemodynamics and ventricular performance in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 66(15):1672–1682
195. Li L, Rezvan A, Salerno JC et al (2010) GTP cyclohydrolase I phosphorylation and interaction with GTP cyclohydrolase feedback regulatory protein provide novel regulation of endothelial tetrahydrobiopterin and nitric oxide. *Circulation research* 106(2):328–336
196. Boon RA, Hergenreider E, Dimmeler S (2012) Atheroprotective mechanisms of shear stressregulated microRNAs. *Thrombosis and Haemostasis* 108(4):616–620

## فصل ۱۴

### C / EBPB-CITED4 در قلب ورزشکار

چکیده: C / EBPB یک عامل مهم رونویسی است که در فرآیندهای بیولوژیکی مختلف از جمله تکثیر، تمایز و نمو سلولی نقش دارد. سیگنال دهی C / EBPB-CITED4 در سیستم قلب و عروق به عنوان یک مسیر سیگنال دهی برای رشد قلب ناشی از ورزش شناخته شده است. پس از آنکه نقش دقیق آن در قلب ورزشی در سال ۲۰۱۰ گزارش شد، شواهد و مطالعات بیشتر این نقش را تأیید می کند. میکرو RNA (به عنوان مثال miR-222) و بسیاری از مولکولها (مثلاً اسید آلفا لیپوئیک)

می‌توانند این مسیر را تنظیم و در اثر محافظت قلبی ناشی از تمرینات استقامتی مشارکت کنند. همچنین C / EBPB یک تنظیم‌کننده رشد قلب در دوران بارداری می‌باشد. این فصل یک معرفی از سیگنالی دهی C / EBPB-CITED4 و شبکه تنظیمی مبتنی بر این مسیر سیگنالی در قلب ارائه خواهد کرد

کلیدواژه‌ها: ورزش • قلب • CITED4 • C / EBPB

به‌خوبی ثابت شده است که ورزش اثرات مثبتی بر قلب دارد [۱، ۲]، هرچند مکانیسم پایه هنوز نیازمند بررسی است [۳، ۴]. یک مسیر سیگنال خاص از طریق CCAAT / پروتئین B اتصال-افزایش دهنده (CEBP $\beta$ , C/EBPB) و فعال‌سازهای برهمکنش دهنده CBP/p300 دمین انتهایی کربوکسیل غنی از E (گلوتامیک اسید)/D (آسپاراتیک اسید) (CITED4) به‌تازگی مشخص شده است. در سال ۲۰۱۰ گزارش شد که C / EBPB-CITED4 در رشد قلبی ناشی از ورزش شرکت کرده است. این فصل مسیر سیگنالی C / EBPB-CITED4 و اثرات آن بر محافظت قلبی ناشی از ورزش را معرفی خواهد کرد.

### ۱ مسیر سیگنال دهی C / EBPB-CITED4

#### ۱-۱ معرفی مسیر سیگنال دهی C / EBPB-CITED4

C / EBPB عضو خانواده C / EBP هستند. دمین زیپ مانند لیزین بازی (bZIP) ادمین بسیار محافظت شده این خانواده است که عمدتاً در دیمیریزاسیون و اتصال DNA نقش دارد. علاوه بر C / EBPB، این خانواده شامل ۵ عضو دیگر (C / EBPA-C / EBPF) نیز می‌باشد. در میان همه اعضا، C / EBPB بیشترین پروتئین مورد بررسی قرار گرفته است، زیرا همودیمرها و همچنین هترودیمرهایی با دیگر ایزوفرم های C / EBP تشکیل می‌دهد. این دیمرها می‌توانند به یک توالی خاص DNA در ناحیه پروموتور ژن هدف متصل شوند [۵-۱۲]. حداقل سه ایزوفرم برای C / EBPB شناخته شده است: ۳۸- کیلو دالتون کامل (Lap)، ۳۵ کیلودالتون Lap و ۲۱ کیلودالتون Lip ] [۱۲-۱۷]. اعضای مختلف خانواده C / EBP دارای همان انتهای C- که دارای ۵۵ اسید آمینه هستند [۱۳]. دمین bZIP ی C / EBPB در ناحیه‌ای قرار گرفته است که در آن ناحیه متصل به DNA غنی از اسید آمینه بازی وجود دارد و به دنبال آن یک موتیف دی دایمیریزاسیون به نام زیپ لوسین نامیده می‌شود [۱۸-۲۰]. ساختار خاصی از C / EBPB به DNA متصل می‌شود و به عنوان یک تنظیم کننده فعال بسیاری از ژن‌ها عمل می‌کند. C / EBPها می‌تواند با دیگر عوامل رونویسی bZIP یا غیر bZIP تعامل داشته باشد تا برهمکنش‌های پروتئین-پروتئین را آغاز کند [۲۱-۲۳]. زیپ لوسین دمین bZIP شامل یک تکرار هفت تایی از ترتیب متناوب سه و چهار اسید آمینه که یک مارپیچ آلفا را تشکیل می‌دهند می‌باشد. دو تا از این تکرارها می‌توانند به شیوه‌ای موازی برای تشکیل یک ساختار کوئل-کوئل ساخته شوند. علاوه بر این، یک ساختار به شکل Y شکل معکوس توسط دو منطقه بازی مارپیچ آلفا تشکیل می‌شود. دمین زیپ لوسین مارپیچ آلفا بخش عمودی انتهای پایین Y و بازوی Y از یک مارپیچ آلفا تشکیل شده است که به نیمی از توالی تشخیص پالیندرومی متصل

می‌شود [۲۴ و ۲۵]. ناحیه بازی نیز یک ساختار مارپیچ آلفا را پیشنهاد می‌کند [۲۶، ۲۷]. LAP شامل هر دو دمین فعال‌سازی و ZIP است، درحالی‌که تنها دومی در LIP وجود دارد.

C / EBPB روی کروموزوم ۲ در موش و کروموزوم ۲۰ در انسان قرار دارد. پس از آنکه اول بار در سال ۱۹۸۷ از کبد موش خالص شد، C / EBPB به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفت. عملکرد C / EBPB به‌عنوان یک عامل رونویسی برای تنظیم بیان ژن‌های تأیید شده است. این فاکتور نقش مهمی در فرایند بیولوژیکی مختلف دارد، به‌خصوص در تکثیر و تمایز سلولی، پاسخ سلولی به محرک و اجرای عملکرد سلولی اختصاصی (جدول ۱۴،۱). از سوی دیگر، C / EBPB نیز از طریق عوامل متعدد، از جمله سیتوکین‌ها، میتوز، هورمون‌ها، مواد مغذی و سایر عوامل استرس‌زا تنظیم می‌شود. همانند آستروسیت‌ها و سلول‌های مزانشیال کلیوی بیان mRNA ی CEBPB می‌تواند توسط TNF- $\alpha$  القا شود، اما در سلول‌های کبد C / EBPB انتقال سلول هسته‌ای -سیتوپلاسمی را متعادل می‌کند [۲۸-۳۱].

جدول ۱۴،۱ عملکرد C / EBPB

فرایند زیستی	توضیحات	مسیر سیگنالی	منابع	سال تکثیر سلولی
تکثیر سلولی	تکثیر سلول‌های کبدی	TGF-C/EBPB	۸۰-۸۲	۱۹۹۹ و ۲۰۱۱
		PEPCK		
	تنظیم منفی تکثیر سلول T	c-Myc	۸۳	۲۰۰۶
رشد قلبی		ژن‌های تنظیم‌شده با p38 $\alpha$	۳۳ و ۴۱	۲۰۰۶ و ۲۰۱۰
		miR-17-3p-Par4-C/	۶۱	۲۰۱۶



سال تکثیر سلولی	منابع	مسیر سیگنالی	توضیحات	فرایند زیستی
		EBPB		
۲۰۰۲	۸۴	سیگنال دهی Ras	بقای کاردیومیوسیت و تومور زایی پوست	
۲۰۰۹ و ۲۰۱۳ و ۲۰۰۴	۸۵-۸۷	PRDM16-C/EBPB FBXO9-C/EBPB ETO/MTG8- C/EBPB	تمایز سلول چربی قهوه‌ای	تمایز سلولی و توسعه سیستم
۲۰۰۲	۸۸	C/EBPB-p53/p21	تنوع و آپوپتوز سلول‌های نوروبلاستوما	
۲۰۰۰	۸۹-۹۱	PR	توسعه غده پستان	
۲۰۰۹ و ۲۰۰۴	۹۲-۹۴	Msx2- C/EBPB mTOR-C/EBPB	استئوبلاست و تمایز آدیوسیت	
۲۰۱۲	۹۵	MMP13	تخریب غضروف در کندروسیت‌ها	
۲۰۱۵	۶۷	Par4-C/EBPB-FAK	رونویسی FAK را تنظیم می‌کند، در بقا، رشد، آپوپتوز، EMT و تجدید فیبروبلاست قلب نقش دارد	رونویسی الگو اسید نوکلئیک
۲۰۰۰	۹۶		تنظیم عملکرد / فرایندی که در روده اتفاق می‌افتد و Apob را تنظیم می‌کند	
۲۰۰۱	۹۷	کاسپاز XEXD	تنظیم منفی آپوپتوز سلول‌های کبدی	
۱۹۹۸	۹۸	مسیر CHOP- C/EBPB	مسیر سیگنال دهی آپوپتوزی در پاسخ به استرس اندوپلاسمی	
۲۰۱۰	۹۹	miR-155-C/EBPB	پاسخ سلولی به محرک‌های اسیدآمین	
۲۰۰۷	۱۰۰		پاسخ به باکتری‌ها	فرایند سیستم ایمنی
۲۰۰۷	۱۰۱	Trib1-C/EBPB	پاسخ به لیپوپلی ساکاریدها	پاسخ به
۲۰۰۹	۱۰۲	GRP78 chaperone	پاسخ به استرس شبکه اندوپلاسمی	محرک‌ها
۲۰۰۸	۱۰۳	APOBEC3G	باعث القاء HIV-1 می‌شود	

برای چندین دهه ارتباط بین C / EBPB و قلب مورد مطالعه قرار گرفته است. در سال ۱۹۹۹، دانشمندان بر این باور بودند که تحریک هیپوکسیدی می‌تواند تولید C / EBPB را در سلول‌های قلبی نوزاد موش بیشتر کند. همچنین مشخص شد که C / EBPB انواع ژن‌هایی را که مرتبط با ایسکمی هستند مانند IL-8، آنژیوتانسینوزن و مولکول چسبندگی داخل سلولی (ICAM-1) را تنظیم می‌کند. بعدها، C / EBPB به‌عنوان یکی از عوامل مهم رونویسی پروتئینی MAPK در تکثیر سلول‌های قلبی عروقی اثبات شد [۳۳]. در یک مطالعه، C / EBPB به‌شدت با واکنش التهابی قلب در طی ایسکمی ارتباط داشت. افزایش آن در رشد جنین‌های قلبی پس از انفارکتوس میوکارد (MI) و آسیب‌های ایسکمیک / رپرفیوژن (IR) مشاهده می‌شود [۳۴].

عضو دیگر در این مسیر CITED4 است که با موفقیت همسان‌سازی شد و در سال ۲۰۰۲ به خانواده CITED اضافه شد [۳۵]. این پروتئین می‌تواند از طریق دمین CH1 به P300 / CBP متصل شود و به‌عنوان عامل هم فعال‌ساز فاکتور رونویسی AP-2 عمل کند [۳۶]. در یک مطالعه قبلی، CITED4 به‌عنوان مهارکننده عامل القاء هیپوکسی آلفا ۱ (HIF-1 $\alpha$ ) عمل می‌کند که با نشانگر پیش‌آگهی تومور مرتبط است [۳۷، ۳۸]. مطالعات دیگر نقش آن را در تکثیر و چسبندگی سلول سرطانی کولورکتال نشان دادند [۳۹]. با این حال، CITED4 نیز به‌شدت به فعالیت زیستی از کاردیومیست‌ها مرتبط است. پس از اتصال به CBP / p300، یا در سیتوپلاسم یا هسته، ژن مسئول رشد و تکثیر قلب و عروق را فعال می‌کند. بیان اجباری CITED4 همچنین باعث افزایش سطوح سیکلین D1 شده که منجر به تکثیر سلول‌های قلبی می‌شود [۴۰، ۴۱].

## ۱-۲ C / EBPB و ورزش

مطالعه C / EBPB و تمرینات را می‌توان از ۱۹۹۴ به بعد دانست. مطالعات نشان داد که ورزش با افزایش قابل توجهی در رونویسی C / EBPB در کبد همراه است که باعث بهبودی بدن می‌شود [۴۲].

[۴۳]. بعدها، بهبود عملکرد شبکه اندوپلاسمی (ER) پیشنهاد شد که پل بین ورزش و C / EBPB باشد. استرس ER قلبی از طریق انباشت پروتئین‌ها با تاخوردگی نامناسب نقش مهمی در بیماری‌های قلبی عروقی دارد [۴۴-۴۶]. شواهد حاکی از آن است که تمرینات ورزشی هوازی (AET) ممکن است هموستازی ER قلبی را با تضعیف استرس اکسیداتیو، کاهش اختلال عملکرد میتوکندری و عدم تعادل کلسیم بهبود بخشد. موش‌های تراریخت (TG) C / EBPB برای بررسی نقش C / EBPB در استرس ER استفاده شدند. موش‌های C / EBPB TG افزایش آپوپتوز سیگنال IGF1 / انسولین، کاهش تکثیر و افزایش استرس ER نشان دادند [۳۴، ۴۷-۴۹]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که یک رابطه منفی ممکن است بین ورزش و C / EBPB وجود داشته باشد.

C / EBPB به‌عنوان فاکتور رونویسی منفی مرتبط با سلامت اسکلت و استرس ER شناخته شده است. ورزش از آلودگی زایی تولید سلول‌های چربی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (MSC) جلوگیری کرده و با محدود کردن بیان C / EBPB پیری و شکنندگی استخوان را معکوس می‌کند. در یک مدل تنش ER ایجاد شده توسط تونیکامایسین، C / EBPB خود را به‌عنوان عامل رونویسی واکنش مکانیکی نشان داد. سرکوب C / EBPB مقدار چربی در مغز استخوان را افزایش می‌دهد و مقاومت اسکلتی به استرس ادرار را بهبود می‌بخشد [۴۸].

یکی دیگر از تغییرات مهم بعد از ورزش، تغییر در متابولیسم انرژی است. هر دوی C / EBPB و mRNA ی C / EBP در پاسخ به عوامل افزایش‌دهنده cAMP و گلوکوکورتیکوئید تولید می‌شوند [۱۶]. در مقابل، در سلول‌های PC12 موش، فعال‌سازی مسیر انتقال سیگنال پروتئین cAMP پروتئین کیناز A، باعث انتقال رونویسی ژن c-fos می‌شود. این فرایند با انتقال C / EBPB تولیدشده از سیتوپلاسم به هسته ایجاد می‌شود [۵۰]. به‌صورت متفاوتی از مکانیسم فوق، در یک لاین سلول سرطان کولورکتال DKO-1، انتقال هسته‌ای C / EBPB ناشی از آنتی‌اکسیدانی نیز توسط

فسفوریل‌اسیون وابسته به پروتئین کیناز A صورت می‌گیرد. اتصال C / EBPB به پروموتور PEPCK در سایت‌های اتصالی پاسخگو به عنصر cAMP (CRE) صورت می‌گیرد [۵۱ و ۵۲]. این نتیجه نقش‌های متعدد C / EBPB در تغییرات متابولیکی پس از تمرینات ورزشی را نشان می‌دهد.

۲ سیگنادهی C / EBPB-CITED4 یک مسیر جدید در حفاظت از قلب است

۲-۱ C / EBPB-CITED4 واسط مزایای استفاده از ورزش در قلب تمرینات ورزشی با ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیک، عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد، و موجب افزایش توانایی مقاومت در برابر آسیب می‌شود.

به‌طور گسترده‌ای پذیرفته‌شده است که ورزش آسیب اولیه ایسکمیک، فیبروز قلبی [۵۴]، بازسازی [۵۵]، اتساع بطنی [۵۶] و اختلال عملکرد قلبی را کاهش می‌دهد. با این حال، مکانیسم این مزایا هنوز مشخص نیست.

در سال ۲۰۱۰، ابتدا کشف شد که C / EBPB-CITED4 اثرات مثبت ورزش بر قلب را میانجی می‌کند. آن‌ها دریافتند که بیان C / EBPB در فاز اولیه تمرینات استقامتی نسبتاً کاهش یافته است. ناک اوت C / EBPB به‌طور ژنتیکی مشابه بسیاری از فنوتیپ‌هایی است که در قلب‌های ورزشکاران مانند هیپرتروفی قلبی و تکثیر کاردیومیست وجود دارد [۴۱]. C / EBPB در قلب‌های ورزشکاران به‌صورت منفی CITED4 را تنظیم می‌کند که یک فاکتور رونویسی برای تکثیر کاردیومیوسیت‌ها است. علاوه بر این، C / EBPB بیان ژن هیپرتروفی فیزیولوژیک را با مجزا کردن عامل پاسخ سرم تنظیم می‌کند.

نتایج نشان می‌دهد که کاهش C / EBPB قلب نقش مهمی در رشد قلب ناشی از ورزش دارد و مسیر C / EBPB-CITED4 سیگنال مهمی در هیپرتروفی فیزیولوژیک و تکثیر است. اثرات CITED4 در قلب بالغ تا سال ۲۰۱۶ مورد بررسی قرار نگرفت. برای تعیین نقش CITED4 در هیپرتروفی

فیزیولوژیک، از موش‌های تراریخت CITED4 خاص استفاده شد و این موش‌ها دارای وزن قلب افزایش یافته با عملکرد نرمال سیستولیک بود [۵۸]. این فنوتیپ مشابه قلب ورزشکار استقامتی است. اندازه قلبی عروقی در قلب موش تراریخت iCITED4 افزایش یافت، اما القاء EDU کاردیومیوسیت‌های مثبت PCM1 در ابتدا بدون تغییر باقی ماند. یافته‌های هیستولوژیک حاکی از آن است که CITED4 مسئول تغییرات هیپرتروفی فیزیولوژیک در قلب پس از تمرین استقامتی بود. علاوه بر این، بیان بیش از حد CREED4 می‌تواند عملکرد قلب پس از آسیب‌های ایسکمی را با فعال شدن مسیر mTORC1 بهبود بخشد [۵۸].

۲-۲ C / EBPB-CITED4 برای رشد قلب در حاملگی مهم است  
علاوه بر مدل هیپرتروفی قلبی فیزیولوژیک القا شده با ورزش، بارداری ناشی از هیپرتروفی فیزیولوژیک قلبی، مدل دیگری است [۵۹، ۶۰]. C / EBPB برای هیپرتروفی نیز ضروری است، درحالی‌که سایر زیرتیپ‌های C / EBPB این اثر را ندارند [۶۱]. جالب است که بیان IL-6 در قلب موش‌های باردار در حیوانات C / EBPB +/- متوقف شده است. بیان ژن M2 ماکروفاژ تحریک‌شده توسط LPS، مهار شد که نشان‌دهنده انسداد است. علاوه بر این، پس از ایسکمی، C / EBPB به‌عنوان فاکتور رونویسی موردنیاز برای هیپرتروفی قلبی در پاسخ به بازگشت مجدد خون در قلب ظاهر می‌شود. این را می‌توان با این واقعیت توضیح داد که بارداری فیروز را در موش‌های C / EBPB +/- کاهش می‌دهد [۶۲، ۶۳]. از این رو می‌توان نتیجه گرفت که C / EBPB مزایای هیپرتروفی فیزیولوژیک قلبی در بارداری را میانجی می‌کند.

۲-۳ یک شبکه تنظیمی بر اساس مسیر سیگنال دهی C / EBPB-CITED4  
C / EBPB توانایی ایجاد رشد فیزیولوژیک قلب را تا حدودی از طریق CITED4 ایجاد می‌کند. ورزش حتی در اوایل مرحله‌ای که قلب از لحاظ ساختاری و عملکرد قابل تشخیص نیستند، می‌تواند یک

شبکه رونویسی متمایز از آنچه در محرک‌های آسیب‌دیده مشخص می‌شود را القاء کند. علاوه بر این، رشد فیزیولوژیکی با اجزاء رونویسی مرتبط با پیشرفت چرخه سلول همراه بود. قلب‌های ورزشکاران افزایش نشانگرهای تکثیر را نشان داد. جالب توجه است، عوامل مختلفی در واکنش قلب به ورزش با تحت تأثیر قرار دادن C / EBPB دخیل هستند [۶۴، ۶۵]. توجه داشته باشید miR-222 می‌تواند به‌عنوان تنظیم‌گر بالا دست CITED4 عمل کند، اما تعامل بین این دو قابل‌بحث است. به‌طور کلی، شبکه تنظیمی پیچیده C / EBPB و CITED4 به‌طور کامل مشخص نشده است.

### ۱-۳-۲ میکرو RNAs

میکرو RNAs (miRNA, miR) تنظیم‌کننده مهم پس از ترجمه است که در فعالیت‌های فیزیولوژیکی مختلف، به‌ویژه در فیزیولوژی‌های قلبی فعالیت می‌کند [۶۶]. MiR-222 یک miRNA ضروری برای رشد قلبی ناشی از ورزش است که همچنین با فعال شدن CITED4 کار می‌کند [۶۴]. محققان در ابتدا متوجه شدند که miR-222 قلبی در موش‌های ورزشکار افزایش یافته است. miR-222 در رشد، تکثیر و بقاء کاردیومیوسیت‌ها با هدف قرار دادن p27، HIPK1 و HMBOX1 کمک می‌کند. جالب توجه است این تحقیق نشان داد که miR-222 عملکردهای بالا را از طریق ژن‌های مختلف هدف، میانجی می‌کند. تعامل بین مسیر miR-222 و C / EBPB-CITED4 بیشتر مورد بحث قرار گرفت، آن‌ها p27 یا Hmbox1، دو ژن هدف اصلی miR-222 را از کار انداختند که تکثیر کاردیومیوسیت با افزایش CITED4 مستقل از بیان C / EBPB روی داد. در مقابل، نابودی P27 و HIPK1 به‌طور همزمان به‌طور معنی‌داری بیان CITED4 را تغییر نداد و در واقع بیان C / EBPB را افزایش داد. این اطلاعات نشان‌دهنده یک شبکه تنظیمی پیچیده بین این عوامل است. یکی دیگر از miRNA، miR-17-3p گزارش شده است که مهارکننده پیری فیبروبلاست قلب موش است [۶۷]. بیان بیش از حد miR-17-3p می‌تواند پیری قلب و آپوپتوز را در سلول‌های فیبروبلاست قلبی

(MCF) موش و موش‌های تراریخت مهار کند. به‌طور ویژه، miR-17-3p می‌تواند بیان Par4 را برای افزایش انتقال اپیتلیال - به مزانشیمال (EMT) و خود تجدید MCF ها افزایش دهد. به‌عنوان یک جریان پایین دست Par4، رونویسی C / EBPB و FAK نیز توسط miR-17-3p به‌طور غیرمستقیم در طول این فرآیند افزایش یافت. مطالعات اخیر نیز نشان داد که miR-17-3p برای رشد قلب ناشی از ورزش ضروری است و نقش مهمی در محافظت در برابر آسیب‌های ایسکمی ایفا می‌کند؛ اما این که miR-17-3p بتواند C / EBPB و CITED4 را در کاردیومیوسیت‌ها تنظیم کند هنوز مشخص نشده است [۶۸].

۲-۳-۲ سایر مولکول‌های مرتبط با سیگنال دهی C / EBPB در قلب عملکرد C / EBPB در مدل پاتولوژیک نیز در قلب مورد بررسی قرار گرفته است. حذف C / EBPB هیپرتروفی قلبی ناشی از فنیل افرین (PE) را مهار کرده، فعالیت اتصال DNA و انتقال هسته‌ی 65-NF-kB را کاهش می‌دهد؛ بنابراین، حذف C / EBPB می‌تواند از طریق مهار فعالیت رونویسی وابسته به NF-kB از هیپرتروفی پاتولوژیک قلب محافظت کند. این یافته‌ها امید جدیدی را در درک کاردیومیوپاتی مربوط به CI / EBPB نشان می‌دهد و اثرات بالقوه‌ای مهارکننده‌های C / EBPB را در هیپرتروفی قلبی نشان می‌دهد [۶۵-۷۱].

اسید آلفا لیپوئیک (ALA) یک ترکیب طبیعی است که اثرات محافظتی قوی در بیماری‌های قلبی عروقی دارد [۷۲]. اثر ضد-هیپرتروفی مستقیم ALA بر روی کاردیومیوسیت گزارش شده است. علاوه بر این، هیپرتروفی ناشی از PE نیز می‌تواند توسط ALA کاهش یابد، و نشانگرهای هیپرتروفی همچون ANP و BNP نیز کاهش می‌یابد. هنگامی که این کاردیومیوسیت‌ها با C / EBPB همزمان بیان شدند، ALA نتوانست پاسخ‌های هیپرتروفی را مهار کند. با این حال، تیمار با ALA به نوبه خود می‌تواند به‌طور قابل توجهی C / EBPB را سرکوب کرده و در نتیجه اثر آن را بر اثر هیپرتروفی کم کند.

ALA دارای یک اثر ضد هیپرتروفی قوی و ضد بازسازی است که با مهار فعال‌سازی C / EBPB مواجه می‌شود. این نتیجه همچنین شواهدی را برای نقش مهم C / EBPB در محافظت قلب ارائه می‌دهد. تحت تنظیم عوامل مختلف بالادست، C / EBPB در نهایت بیش از حد بیان شده تأثیر مثبت تمرینات در قلب را اعمال می‌کند. باین‌وجود، نقش CITED4 در این فرایند روشن نیست.

### ۳. نتیجه‌گیری و چشم‌انداز

بازسازی قلبی ناشی از ورزش عمدتاً مربوط به هیپرتروفی قلبی و عروق و بازسازی آن است [۷۴-۷۶]. در شرایط خاص، قلب واکنش سازگاری را با افزایش انقباضات قلبی عروقی، بقای سلولی، سازگاری متابولیکی و میتوکندری، بازسازی الکتریکی، بازسازی انعقاد و رگ زایی نشان می‌دهد. تلاش مستمر در طول سه دهه گذشته برای کشف پایه سلولی و مولکولی اثر محافظ قلب ورزش، در حال حاضر موفقیت‌های قریب‌الوقوع در این زمینه است. نقش عوامل رونویسی قلبی از جمله عوامل رونویسی GATA [۶۹-۷۹]، عوامل رونویسی MEF2 [۷۸-۷۹]، و فاکتور رونویسی هموباکس قلب [۷۴] در هیپرتروفی پاتولوژیک قلب شناسایی شده است. به‌عنوان یک فاکتور رونویسی که دارای توانایی در ایجاد اثر حفاظتی تمرینات ورزشی در قلب است، نقش C / EBPB به‌طور کامل مطالعه نشده است.

لازم به ذکر است که در حال حاضر مشخص شده است که مسیر سیگنال دهی C / EBPB CITED4 بخش مهمی از هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی است. این تغییرات اساسی در بافت‌شناسی قلب برای محافظت قلبی در هر دوی تمرین ورزشی و بارداری است.

از مطالعات قبلی می‌توان نتیجه گرفت که به‌عنوان یک فعال‌کننده رونویسی، C / EBPB دارای پتانسیل تنظیم بیان بسیاری از ژن‌ها می‌باشد. اثرات C / EBPB تا حدودی از طریق مسیر وابسته نقل شده است، و مسیر مستقل CITED4 همچنین دارای ارزش خاص خود است.



مطالعات متعددی بسیار مورد نیاز است. در مرحله اول، جریان بالادست C / EBPB در قلب باید تعیین شود. در مرحله دوم، واکنش متقابل بین C / EBPB و بسیاری از دیگر مسیرهای سیگنال دهی، از جمله مسیر معمول سیگنال دهی در طول ورزش، مانند IGF1-PI3K، مسیر سیگنال NO، نامشخص است. در نتیجه، C / EBPB و CITED4 تنظیم کننده های حیاتی هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب هستند. مهار C / EBPB یا فعال شدن CITED4 یک روش جدید برای درمان تغییرات قلب و نارسایی قلبی است.

## References

1. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL et al (1988) Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The lipid research clinics mortality follow-up study. *N Engl J Med* 319(21):1379–1384
2. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G et al (2012) Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med* 366(2):130–140
3. McMullen JR, Shioi T, Zhang L et al (2003) Phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(21):12355–12360
4. Perrino C, Naga Prasad SV, Mao L et al (2006) Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *J Clin Invest* 116(6):1547–1560

5. Nerlov C (2007) The C/EBP family of transcription factors: a paradigm for interaction between gene expression and proliferation control. *Trends Cell Biol* 17(7):318–324
6. Akira S, Isshiki H, Sugita T et al (1990) A nuclear factor for IL-6 expression (NF-IL6) is a member of a C/EBP family. *EMBO J* 9(6):1897–1906
7. Poli V, Mancini FP, Cortese R (1990) IL-6DBP, a nuclear protein involved in interleukin-6 signal transduction, defines a new family of leucine zipper proteins related to C/EBP. *Cell* 63(3):643–653
8. Descombes P, Chojkier M, Lichtsteiner S et al (1990) LAP, a novel member of the C/EBP gene family, encodes a liver-enriched transcriptional activator protein. *Genes Dev* 4(9):1541–1551
9. Katz S, Kowenz-Leutz E, Muller C et al (1993) The NF-M transcription factor is related to C/EBP beta and plays a role in signal transduction, differentiation and leukemogenesis of avian myelomonocytic cells. *EMBO J* 12(4):1321–1332
10. Kousteni S, Kockar FT, Sweeney GE et al (1998) Characterisation and developmental regulation of the *Xenopus laevis* CCAAT-enhancer binding protein beta gene. *Mech Dev* 77(2):143–148
11. Alberini CM, Ghirardi M, Metz R et al (1994) C/EBP is an immediate-early gene required for the consolidation of long-term facilitation in *Aplysia*. *Cell* 76(6):1099–1114
12. Ramji DP, Foka P (2002) CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation. *Biochem J* 365(3):561–575
13. Ron D, Habener JF (1992) CHOP, a novel developmentally regulated nuclear protein that dimerizes with transcription factors C/EBP and LAP and functions as a dominant-negative inhibitor of gene transcription. *Genes Dev* 6(3):439–453
14. Johnson PF, Landschulz WH, Graves BJ et al (1987) Identification of a rat liver nuclear protein that binds to the enhancer core element of three animal viruses. *Genes Dev* 1(2):133–146

15. Chang CJ, Chen TT, Lei HY et al (1990) Molecular cloning of a transcription factor, AGP/ EBP, that belongs to members of the C/EBP family. *Mol Cell Biol* 10(12):6642–6653
16. Cao Z, Umek RM, McKnight SL (1991) Regulated expression of three C/EBP isoforms during adipose conversion of 3T3-L1 cells. *Genes Dev* 5(9):1538–1552
17. Williams SC, Cantwell CA, Johnson PF (1991) A family of C/EBP-related proteins capable of forming covalently linked leucine zipper dimers in vitro. *Genes Dev* 5(9):1553–1567
18. Landschulz WH, Johnson PF, Adashi EY et al (1988) Isolation of a recombinant copy of the gene encoding C/EBP. *Genes Dev* 2(7):786–800
19. Vinson CR, Sigler PB, McKnight SL (1989) Scissors-grip model for DNA recognition by a family of leucine zipper proteins. *Science* 246(4932):911–916
20. Agre P, Johnson PF, McKnight SL (1989) Cognate DNA binding specificity retained after leucine zipper exchange between GCN4 and C/EBP. *Science* 246(4932):922–926
21. LeClair KP, Blonar MA, Sharp PA (1992) The p50 subunit of NF-kappa B associates with the NF-IL6 transcription factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(17):8145–8149
22. Vallejo M, Ron D, Miller CP et al (1993) C/ATF, a member of the activating transcription factor family of DNA-binding proteins, dimerizes with CAAT/enhancer-binding proteins and directs their binding to cAMP response elements. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(10):4679–4683
23. Hsu W, Kerppola TK, Chen PL et al (1994) Fos and Jun repress transcription activation by NF-IL6 through association at the basic zipper region. *Mol Cell Biol* 14(1):268–276
24. Tahirov TH, Inoue-Bungo T, Morii H et al (2001) Structural analyses of DNA recognition by the AML1/Runx-1 Runt domain and its allosteric control by CBFbeta. *Cell* 104(5):755–767

25. Tahirov TH, Sato K, Ichikawa-Iwata E et al (2002) Mechanism of c-Myb-C/EBP beta cooperation from separated sites on a promoter. *Cell* 108(1):57–70
26. Hurst HC (1995) Transcription factors 1: bZIP proteins. *Protein Profile* 2(2):101–168
27. Descombes P, Schibler U (1991) A liver-enriched transcriptional activator protein, LAP, and a transcriptional inhibitory protein, LIP, are translated from the same mRNA. *Cell* 67(3):569–579
28. Nakajima T, Kinoshita S, Sasagawa T et al (1993) Phosphorylation at threonine-235 by a ras-dependent mitogen-activated protein kinase cascade is essential for transcription factor NF-IL6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(6):2207–2211
29. Cardinaux JR, Allaman I, Magistretti PJ (2000) Pro-inflammatory cytokines induce the transcription factors C/EBPbeta and C/EBPdelta in astrocytes. *Glia* 29(1):91–97
30. Tengku-Muhammad TS, Hughes TR, Ranki H et al (2000) Differential regulation of macrophage CCAAT-enhancer binding protein isoforms by lipopolysaccharide and cytokines. *Cytokine* 12(9):1430–1436
31. Yin M, Yang SQ, Lin HZ et al (1996) Tumor necrosis factor alpha promotes nuclear localization of cytokine-inducible CCAAT/enhancer binding protein isoforms in hepatocytes. *J Biol Chem* 271(30):17974–17978
32. Matsui H, Ihara Y, Fujio Y et al (1999) Induction of interleukin (IL)-6 by hypoxia is mediated by nuclear factor (NF)-kappa B and NF-IL6 in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 42(1):104–112
33. Ambrosino C, Iwata T, Scafoglio C et al (2006) TEF-1 and C/EBPbeta are major p38alpha MAPK-regulated transcription factors in proliferating cardiomyocytes. *Biochem J* 396(1):163–172
34. Shimizu S, Hosooka T, Matsuda T et al (2012) DPP4 inhibitor vildagliptin preserves beta-cell mass through amelioration of endoplasmic reticulum stress in C/EBPB transgenic mice. *J Mol Endocrinol* 49(2):125–135

35. Yahata T, Takedatsu H, Dunwoodie SL et al (2002) Cloning of mouse Cited4, a member of the CITED family p300/CBP-binding transcriptional coactivators: induced expression in mammary epithelial cells. *Genomics* 80(6):601–613
36. Braganca J, Swingler T, Marques FI et al (2002) Human CREB-binding protein/p300-interacting transactivator with ED-rich tail (CITED) 4, a new member of the CITED family, functions as a co-activator for transcription factor AP-2. *J Biol Chem* 277(10):8559–8565
37. Huang KT, Takano EA, Mikeska T et al (2011) Aberrant DNA methylation but not mutation of CITED4 is associated with alteration of HIF-regulated genes in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 130(1):319–329
38. Davidson B, Stavnes HT, Risberg B et al (2012) Gene expression signatures differentiate adenocarcinoma of lung and breast origin in effusions. *Hum Pathol* 43(5):684–694
39. Rogers MA, Kalter V, Marcias G et al (2016) CITED4 gene silencing in colorectal cancer cells modulates adherens/tight junction gene expression and reduces cell proliferation. *J Cancer Res Clin Oncol* 142(1):225–237
40. Campa VM, Gutierrez-Lanza R, Cerignoli F et al (2008) Notch activates cell cycle reentry and progression in quiescent cardiomyocytes. *J Cell Biol* 183(1):129–141
41. Bostrom P, Mann N, Wu J et al (2010) C/EBPbeta controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell* 143(7):1072–1083
42. Friedman JE (1994) Role of glucocorticoids in activation of hepatic PEPCK gene transcription during exercise. *Am J Phys* 266(4 Pt 1):E560–E566
43. Park EA, Gurney AL, Nizielski SE et al (1993) Relative roles of CCAAT/enhancer-binding protein beta and cAMP regulatory element-binding protein in controlling transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP). *J Biol Chem* 268(1):613–619

44. Bozi LH, Jannig PR, Rolim N et al (2016) Aerobic exercise training rescues cardiac protein quality control and blunts endoplasmic reticulum stress in heart failure rats. *J Cell Mol Med* 20(11):2208–2212
45. Bourdier G, Flore P, Sanchez H et al (2016) High-intensity training reduces intermittent hypoxia-induced ER stress and myocardial infarct size. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 310(2):H279–H289
46. Minamino T, Kitakaze M (2010) ER stress in cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 48(6):1105–1110
47. Pierre N, Barbe C, Gilson H et al (2014) Activation of ER stress by hydrogen peroxide in C2C12 myotubes. *Biochem Biophys Res Commun* 450(1):459–463
48. Styner M, Meyer MB, Galior K et al (2012) Mechanical strain downregulates C/EBPbeta in MSC and decreases endoplasmic reticulum stress. *PLoS One* 7(12):e51613
49. Ding Y, Chang C, Xie L et al (2014) Intense exercise can cause excessive apoptosis and synapse plasticity damage in rat hippocampus through Ca(2)(+) overload and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis pathway. *Chin Med J* 127(18):3265–3271
50. Metz R, Ziff E (1991) cAMP stimulates the C/EBP-related transcription factor rNFIL-6 to trans-locate to the nucleus and induce c-fos transcription. *Genes Dev* 5(10):1754–1766
51. Chinery R, Brockman JA, Dransfield DT et al (1997) Antioxidant-induced nuclear translocation of CCAAT/enhancer-binding protein beta. A critical role for protein kinase A-mediated phosphorylation of Ser299. *J Biol Chem* 272(48):30356–30361
52. Nizielski SE, Arizmendi C, Shteyngarts AR et al (1996) Involvement of transcription factor C/EBP-beta in stimulation of PEPCK gene expression during exercise. *Am J Phys* 270(5 Pt 2):R1005–R1012

53. Abergel E, Chatellier G, Hagege AA et al (2004) Serial left ventricular adaptations in world-class professional cyclists: implications for disease screening and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 44(1):144–149
54. Felix AC, Dutra SG, Tezini GC et al (2015) Aerobic physical training increases contractile response and reduces cardiac fibrosis in rats subjected to early ovarian hormone deprivation. *J Appl Physiol* (1985) 118(10):1276–1285
55. de Melo BL, Vieira SS, Antonio EL et al (2016) Exercise training attenuates right ventricular remodeling in rats with pulmonary arterial stenosis. *Front Physiol* 7:541
56. Chrysohoou C, Angelis A, Tsitsinakis G et al (2015) Cardiovascular effects of high-intensity interval aerobic training combined with strength exercise in patients with chronic heart failure. A randomized phase III clinical trial. *Int J Cardiol* 179:269–274
57. Ostman C, Jewiss D, Smart NA (2016) The effect of exercise training intensity on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology* 136(2):79–89
58. Bezzerides VJ, Platt C, Lerchenmuller C et al (2016) CITED4 induces physiologic hypertrophy and promotes functional recovery after ischemic injury. *JCI Insight* 1(9):e85904
59. Eghbali M, Deva R, Alioua A et al (2005) Molecular and functional signature of heart hypertrophy during pregnancy. *Circ Res* 96(11):1208–1216
60. Schannwell CM, Zimmermann T, Schneppenheim M et al (2002) Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in healthy pregnant women. *Cardiology* 97(2):73–78
61. Redondo-Angulo I, Mas-Stachurska A, Sitges M et al (2016) C/EBPbeta is required in pregnancy-induced cardiac hypertrophy. *Int J Cardiol* 202:819–828
62. Genead R, Fischer H, Hussain A et al (2012) Ischemia-reperfusion injury and pregnancy initiate time-dependent and robust signs of up-regulation of cardiac progenitor cells. *PLoS One* 7(5):e36804

63. Xiao J, Li J, Xu T et al (2014) Pregnancy-induced physiological hypertrophy protects against cardiac ischemia-reperfusion injury. *Int J Clin Exp Pathol* 7(1):229–235
64. Liu X, Xiao J, Zhu H et al (2015) miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell Metab* 21(4):584–595
65. Zou J, Li H, Chen X et al (2014) C/EBPbeta knockdown protects cardiomyocytes from hypertrophy via inhibition of p65-NFkappaB. *Mol Cell Endocrinol* 390(1-2):18–25
66. Lew JK, Pearson JT, Schwenke DO et al (2017) Exercise mediated protection of diabetic heart through modulation of microRNA mediated molecular pathways. *Cardiovasc Diabetol* 16(1):10
67. WW D, Li X, Li T et al (2015) The microRNA miR-17-3p inhibits mouse cardiac fibroblast senescence by targeting Par4. *J Cell Sci* 128(2):293–304
68. Shi J, Bei Y, Kong X et al (2017) miR-17-3p contributes to exercise-induced cardiac growth and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Theranostics* 7(3):664–676
69. Ulven SM, Foss SS, Skjolsvik AM et al (2015) An acute bout of exercise modulate the inflammatory response in peripheral blood mononuclear cells in healthy young men. *Arch Physiol Biochem* 121(2):41–49
70. Sorriento D, Santulli G, Franco A et al (2015) Integrating GRK2 and NFkappaB in the pathophysiology of cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Transl Res* 8(8):493–502
71. Cao W, Chen J, Chen Y et al (2015) Advanced glycation end products induced immune maturation of dendritic cells controls heart failure through NF-kappaB signaling pathway. *Arch Biochem Biophys* 580:112–120
72. Li CJ, Lv L, Li H et al (2012) Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid. *Cardiovasc Diabetol* 11:73



73. Zou J, Gan X, Zhou H et al (2015) Alpha-lipoic acid attenuates cardiac hypertrophy via inhibition of C/EBPbeta activation. *Mol Cell Endocrinol* 399:321–329
74. Weiner RB, Baggish AL (2015) Cardiovascular adaptation and remodeling to rigorous athletic training. *Clin Sports Med* 34(3):405–418
75. Wilson MG, Ellison GM, Cable NT (2016) Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise. *Br J Sports Med* 50(2):93–99
76. Muhl C, Dassen WR, Kuipers H (2008) Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Neth Heart J* 16(4):129–133
77. Oka T, Mailliet M, Watt AJ et al (2006) Cardiac-specific deletion of Gata4 reveals its requirement for hypertrophy, compensation, and myocyte viability. *Circ Res* 98(6):837–845
78. McGee SL, Hargreaves M (2004) Exercise and myocyte enhancer factor 2 regulation in human skeletal muscle. *Diabetes* 53(5):1208–1214
79. Hitz MP, Andelfinger G (2015) Cardiology: race for healthy hearts. *Nature* 520(7546):160–161
80. Buck M, Poli V, van der Geer P et al (1999) Phosphorylation of rat serine 105 or mouse threonine 217 in C/EBP beta is required for hepatocyte proliferation induced by TGF alpha. *Mol Cell* 4(6):1087–1092
81. Choudhury M, Qadri I, Rahman SM et al (2011) C/EBPbeta is AMP kinase sensitive and up-regulates PEPCK in response to ER stress in hepatoma cells. *Mol Cell Endocrinol* 331(1):102–108
82. Greenbaum LE, Li W, Cressman DE et al (1998) CCAAT enhancer-binding protein beta is required for normal hepatocyte proliferation in mice after partial hepatectomy. *J Clin Invest* 102(5):996–1007
83. Berberich-Siebelt F, Berberich I, Andrulis M et al (2006) SUMOylation interferes with CCAAT/enhancer-binding protein beta-mediated c-myc repression, but not IL-4 activation in T cells. *J Immunol* 176(8):4843–4851

84. Zhu S, Yoon K, Sterneck E et al (2002) CCAAT/enhancer binding protein-beta is a mediator of keratinocyte survival and skin tumorigenesis involving oncogenic Ras signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(1):207–212
85. Kajimura S, Seale P, Kubota K et al (2009) Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-beta transcriptional complex. *Nature* 460(7259):1154–1158
86. Lee KW, Kwak SH, Ahn BY et al (2013) F-box only protein 9 is required for adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 435(2):239–243
87. Rochford JJ, Semple RK, Laudes M et al (2004) ETO/MTG8 is an inhibitor of C/EBPbeta activity and a regulator of early adipogenesis. *Mol Cell Biol* 24(22):9863–9872
88. Cortes-Canteli M, Pignatelli M, Santos A et al (2002) CCAAT/enhancer-binding protein beta plays a regulatory role in differentiation and apoptosis of neuroblastoma cells. *J Biol Chem* 277(7):5460–5467
89. Seagroves TN, Krnacik S, Raught B et al (1998) C/EBPbeta, but not C/EBPalpha, is essential for ductal morphogenesis, lobuloalveolar proliferation, and functional differentiation in the mouse mammary gland. *Genes Dev* 12(12):1917–1928
90. Robinson GW, Johnson PF, Hennighausen L et al (1998) The C/EBPbeta transcription factor regulates epithelial cell proliferation and differentiation in the mammary gland. *Genes Dev* 12(12):1907–1916
91. Zhu S, HS O, Shim M et al (1999) C/EBPbeta modulates the early events of keratinocyte differentiation involving growth arrest and keratin 1 and keratin 10 expression. *Mol Cell Biol* 19(10):7181–7190
92. Smink JJ, Begay V, Schoenmaker T et al (2009) Transcription factor C/EBPbeta isoform ratio regulates osteoclastogenesis through MafB. *EMBO J* 28(12):1769–1781

93. Ohoka N, Kato S, Takahashi Y et al (2009) The orphan nuclear receptor RORalpha restrains adipocyte differentiation through a reduction of C/EBPbeta activity and perilipin gene expression. *Mol Endocrinol* 23(6):759–771
94. Ichida F, Nishimura R, Hata K et al (2004) Reciprocal roles of MSX2 in regulation of osteoblast and adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 279(32):34015–34022
95. Hirata M, Kugimiya F, Fukai A et al (2012) C/EBPbeta and RUNX2 cooperate to degrade cartilage with MMP-13 as the target and HIF-2alpha as the inducer in chondrocytes. *Hum Mol Genet* 21(5):1111–1123
96. Antes TJ, Goodart SA, Huynh C et al (2000) Identification and characterization of a 315-base pair enhancer, located more than 55 kilobases 5' of the apolipoprotein B gene, that confers expression in the intestine. *J Biol Chem* 275(34):26637–26648
97. Buck M, Poli V, Hunter T et al (2001) C/EBPbeta phosphorylation by RSK creates a functional XEXD caspase inhibitory box critical for cell survival. *Mol Cell* 8(4):807–816
98. Zinszner H, Kuroda M, Wang X et al (1998) CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. *Genes Dev* 12(7):982–995
99. Pogribny IP, Starlard-Davenport A, Tryndyak VP et al (2010) Difference in expression of hepatic microRNAs miR-29c, miR-34a, miR-155, and miR-200b is associated with strain-specific susceptibility to dietary nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Lab Invest* 90(10):1437–1446
100. Uematsu S, Kaisho T, Tanaka T et al (2007) The C/EBP beta isoform 34-kDa LAP is responsible for NF-IL-6-mediated gene induction in activated macrophages, but is not essential for intracellular bacteria killing. *J Immunol* 179(8):5378–5386

101. Yamamoto M, Uematsu S, Okamoto T et al (2007) Enhanced TLR-mediated NF-IL6 dependent gene expression by Trib1 deficiency. *J Exp Med* 204(9):2233–2239
102. Matsuda T, Kido Y, Asahara S et al (2010) Ablation of C/EBPbeta alleviates ER stress and pancreatic beta cell failure through the GRP78 chaperone in mice. *J Clin Invest* 120(1):115–126
103. Kinoshita SM, Taguchi S (2008) NF-IL6 (C/EBPbeta) induces HIV-1 replication by inhibiting cytidine deaminase APOBEC3G. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(39):15022–15027

## فصل ۱۵

میکرو RNAs اثرات مفید ورزش بر قلب را میانجی می کنند  
چکیده

میکرو RNAs (miRNAs, miRs) گروهی از RNAs غیر کدکننده کوچک هستند که در اکثر موارد بیان ژن در سطح پس از رونویسی را سرکوب می‌کنند و در فیزیولوژی قلب و عروق و آسیب‌زایی بیماری دخالت دارند. شواهد نشان می‌دهد که miRNAs تنظیم‌کننده‌های بالقوه رشد قلبی ناشی از ورزش هستند و در انواع بیماری‌های قلبی عروقی تأثیرات ورزش را میانجی می‌کنند. در این فصل، ما اثرات تنظیمی miRNAs در سازگاری قلب به ورزش را بررسی خواهیم کرد و اثرات محافظتی قلبی آن‌ها را در برابر انفارکتوس میوکارد، آسیب‌های ایسکمی / رپرفیوژن، نارسایی قلبی، کاردیومیوپاتی دیابتی، آترواسکلروز، فشارخون بالا و فشارخون ریوی خلاصه می‌کنیم. همچنین، در پاسخ به ورزش‌های حاد و مزمن، miRNAs گردش خون را معرفی خواهیم کرد؛ بنابراین، miRNAs ممکن است به‌عنوان اهداف درمانی جدید و نشان‌گرهای زیستی بالقوه برای بیماری‌های قلبی عروقی عمل کنند.

کلیدواژه‌ها: میکرو RNA، ورزش، بیماری‌های قلبی عروقی

#### ۱- مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) علل عمده مرگ‌ومیر در سراسر جهان هستند [۱]. در حال حاضر، باوجود پیشرفت‌های مداوم در درمان‌های بالینی که شامل درمان‌های پزشکی و جراحی می‌شود، بیماری‌های قلبی عروقی همچنان جزء بیماری‌های عمده قرار دارند و فشارهای عاطفی و اقتصادی

زیادی را ایجاد می‌کنند [۲]. با توجه به این‌ها، توسعه استراتژی‌های نوین درمانی برای بیماری‌های قلبی عروقی ضروری است.

فعالیت‌های جسمانی و همچنین بارداری و رشد قلبی پس از زایمان، محرک‌های اصلی برای هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی هستند [۳]. برای بسیاری از سالمندان، متخصصان قلب از استراحت طولانی‌مدت برای بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، به‌ویژه بیماری‌های قلبی، حمایت می‌کنند [۴]. با این حال مطالعات روزافزون تأیید می‌کنند که ورزش‌های جسمانی در مقایسه با سبک زندگی بی‌تحرک دارای مزیت‌های متعددی بوده و تمرینات جسمانی را به‌عنوان یک روش درمانی برای درمان انواع بیماری‌های مزمن از قبیل بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت نوع II، کبد چرب، سکته مغزی، اسکروز و تومور بدخیم قلمداد می‌کنند [۵-۱۱]. در این میان، بیشتر مطالعات نشان داده است افرادی که سطح معینی از فعالیت بدنی دارند، میزان شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از اختلالات قلبی عروقی پایین می‌باشد [۱۲]؛ بنابراین، تمرینات ورزشی نه‌تنها به‌عنوان یک وسیله برای حفظ یک شیوه زندگی سالم بلکه همچنین به‌عنوان یک روش غیر دارویی و ایمن برای پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد.

RNAs غیر کد کننده (ncRNAs) یک گروه متنوع از مولکول‌های RNA کارکردی بدون عملکرد کدگذاری پروتئین هستند که ممکن است از میکرو RNA های کوتاه (~ ۲۲ نوکلئوتید) تا RNAs غیر کد کننده طولانی (بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید) را شامل شود [۱۳، ۱۴]. میکرو RNAs (miRNAs)، miRs در اغلب موارد بیان ژن را در سطح پس از رونویسی سرکوب می‌کنند و در فرآیندهای سلولی مختلف شامل تمایز، تکثیر، آپوپتوز، مهاجرت، آنژیوژنز و غیره نقش دارند [۱۵]. مهم‌تر از همه، داده‌های مختلف نشان می‌دهد که ncRNAs، به‌خصوص miRNAs، می‌تواند منجر به تنظیم شدید ژن‌های هدف و مسیرهای مربوط به سیگنال دهی شود، بنابراین در بسیاری از اثرات مفید ورزش روی

قلب مؤثر می‌باشد [۱۶، ۱۷]. miRNAs به‌عنوان واسطه‌های تمرینات ورزشی پتانسیل بالقوه درمانی زیادی برای مبارزه با بیماری‌های قلبی عروقی دارند.

در این فصل، ما یک مرور کلی از اثرات محافظتی تمرینات جسمانی در اختلالات متابولیکی مختلف و دخالت miRNAs در این فرایند ارائه خواهیم داد.

## ۲ سازگاری قلب با تمرینات جسمانی

### ۱-۲ رشد قلبی: هیپرتروفی قلبی و تجدید کاردیومیوسیت

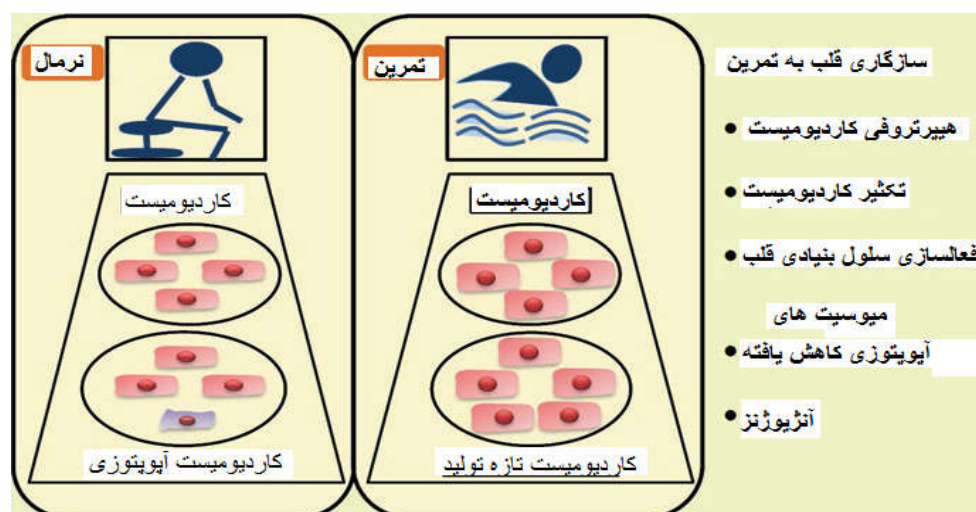
هیپرتروفی قلبی سازگاری با افزایش حجم کار قلبی است که شامل عوامل مختلفی از جمله مکانیکی، همودینامیک و فاکتورهای هورمونی می‌باشد [۱۸]. دو نوع مختلف هیپرتروفی بطنی وجود دارد: هیپرتروفی فیزیولوژیکی و پاتولوژیک [۱۹]. هر دو فرآیند هیپرتروفیک در افزایش اندازه کاردیومیوسیت، افزایش سنتز پروتئین و بازسازی ساختار سارکومر نقش دارند. باین‌حال، هیپرتروفی فیزیولوژیک قلبی از هیپرتروفی پاتولوژیک از لحاظ محرک و سازگاری ساختاری و عملکردی متفاوت است [۲۰، ۲۲، ۴]. از لحاظ محرک، هیپرتروفی فیزیولوژیکی در افراد سالم پس از تمرینات ورزشی، بارداری یا رشد پس از تولد رخ می‌دهد [۲۳، ۲۴]. درحالی‌که هیپرتروفی پاتولوژیک با فشارخون بالا یا از دست دادن میوسیت‌ها به علت آسیب‌های میوکارد هیپوکسیک یا ایسکمیک همراه است [۲۱]. با توجه به سازگاری‌های ساختاری و عملکردی، هیپرتروفی فیزیولوژیک ناشی از تمرینات ورزشی استقامتی به‌طور عمده نشان‌دهنده هیپرتروفی بطنی با اضافه شدن سارکومرها و افزایش طول سلول و توده قلب است که منجر به حفظ و حتی افزایش عملکرد بطن چپ، کاهش میزان کلاژن و بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی میوکارد و عملکرد میتوکندری می‌شود [۲۲، ۲۵]. باین‌حال علاوه بر افزودن سارکومرها، مشخصه هیپرتروفی پاتولوژیک افزایش ضخامت سلول، افزایش آپوپتوز و اختلال متابولیسم

قلب و عروق از طریق تغییر اسید چرب به متابولیسم گلوکز می‌باشد، که در نهایت منجر به افزایش فیبروز قلب و کاهش سختی و بازدهی قلب می‌شود [۲۶، ۲۸].

در دهه‌های گذشته، قلب بالغ پستانداران به‌عنوان یک عضو پس از میتوزی بدون هیچ‌گونه توانایی بازسازی در نظر گرفته می‌شد [۲۹]. با این حال، شواهد اخیر بر این اعتقاد استوار است که قلب پستانداران بزرگسال تحت برخی از شرایط رشد فیزیولوژیکی و یا پاتولوژیکی دارای ظرفیت بازسازی می‌باشد [۳۰]. در واقع، نزدیک به نیمی از کاردیومیوسیت‌ها در طول عمر زندگی انسان جایگزین می‌شوند. در قلب موش نرمال، میزان گردش کاردیومیوسیت‌ها در حدود  $1/3 - 4/0$  درصد در سال است، در حالی که پس از آسیب‌های میوکارد، میزان تجدیدقوای کاردیومیوسیت به‌ویژه در ناحیه مرز انفارکت به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد [۳۱]. مهم‌تر از همه، فعالیت جسمانی به‌عنوان یک استراتژی جدید برای افزایش ظرفیت محدود تکثیر کاردیومیوسیت‌ها است [۳۲]. منابع بالقوه کاردیومیوسیت‌های جدید ممکن است از تقسیم کاردیومیوسیت‌های پیشین موجود یا تمایز سلول‌های بنیادی قلبی / پیش سازهای قلبی باشد [۳۳، ۳۴].

## ۲-۲ رگ زایی

در هیپرتروفی فیزیولوژیکی، رشد هماهنگ عضله قلب و عروق سازگاری مهمی برای انتقال کافی





اکسیژن به قلب می‌باشد [۳۵]. گزارش شده است که سلول‌های بنیادی قلب درون‌زاد (eCSCs) ۱ می‌توانند در طول ورزش فعال شوند [۳۴]. جالب‌توجه است که این eCSCs مثبت c-kit نیز به لاین‌های سلولی مثبت Nkx2.5 یا مثبت Ets-1 مرتبط بوده، که نشان‌دهنده پتانسیل آن‌ها برای تمایز به سلول‌های قلب و عروق است [۳۴]. علاوه بر این، سلول‌های زاینده اندوتلیال (EPCs) ۲، نوعی از مونوسیت‌های مشتق شده از مغز استخوان، همچنین می‌توانند در پاسخ به ورزش فعال شوند [۳۶]. ورزش حاد منجر به افزایش سریع EPC در گردش خون می‌شود که می‌تواند ۲-۳ روز پس از ورزش ادامه یابد. علاوه بر این، ورزش منظم و مزمن در افراد سالم یا بیمار می‌تواند به حرکت EPC ها از مغز استخوان به گردش خون کمک کند [۳۷].

شکل ۱۵،۱ سازگاری قلب در پاسخ به ورزش

با توجه به ظرفیت EPCs برای تکثیر، مهاجرت و تمایز به سلول‌های اندوتلیال بالغ که به رگزایی کمک می‌کند، ورزش از طریق تحریک رگ زایی، به‌عنوان یک استراتژی جسمانی مهم یا مکانیسم جبران‌کننده برای بازسازی و تعمیر قلب عمل می‌کند.

روی هم‌رفته سازگاری فیزیولوژیکی قلب بزرگ‌سالان با ورزش، دارای سه جزء اصلی است: (۱) هیپرتروفی فیزیولوژیکی کاردیومیوسیت‌ها، (۲) تجدید کاردیومیوسیت‌ها ناشی از کاردیومیوسیت‌های قلبی یا سلول‌های زاینده قلبی (۳) تجمع مویرگ‌های جدید (شکل ۱،۱۵). این سازگاری فیزیولوژیکی قلبی با فعالیت جسمانی می‌تواند منجر به افزایش توده قلبی و حتی افزایش عملکرد قلبی شود.

- 
- 1- endogenous cardiac stem cells
  - 2- endothelial progenitor cells

۳ میکرو RNAs مسئول سازگاری قلب به ورزش است در حال حاضر، miRNAs به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های اصلی توسعه و بیماری قلبی عروقی شناخته شده‌اند [۳۸، ۳۹]. گزارش شده است که miRNAs در سازگاری‌های مفید تقویت‌شده توسط ورزش، از جمله هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی مشارکت دارند (جدول ۱، ۱۵).

### ۳-۱ رشد قلب

در ابتدا گزارش شده بود که miR-1 و miR-133 در هر دو هیپرتروفی فیزیولوژیکی ناشی از ورزش ترمیم و هیپرتروفی پاتولوژیک ناشی از فشار اضافه‌بار کاهش می‌یابد [۴۰]. پس‌از آن، مطالعه دیگری نیز نشان داد که میزان بیان miR-1 و miR-133a / b در هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی القاء شده توسط دو پروتکل مختلف شنا کاهش یافته که نشان می‌دهد این miRNAs می‌توانند توسط ورزش بدون در نظر گرفتن حالت ورزش یا حجم (متوسط و بالا) تنظیم شوند [۴۱].

جدول ۱، ۱۵ miRNAs مسئول سازگاری قلب در ورزش

منابع	ژن‌های هدف	miRNA	سازگاری قلبی	نوع ورزش
[۴۰]	RhoA, Cdc42, Nelfa	↓miR-1, ↓miR-133	هیپرتروفی	دویدن (ورزش بازه‌ای)
[۴۳]	Purβ	↓miR-208a	هیپرتروفی	شنا (ورزش مداوم)
[۴۴]	ACE	↑miR-27a/ b ↓miR-143	هیپرتروفی	شنا (ورزش مداوم)
[۴۶]	PTEN	↑miR-21, ↓miR-124	هیپرتروفی	شنا (ورزش مداوم)
[۴۷]	p27, HIPK1, HMBOX1	↑miR-222	هیپرتروفی/تکثیر	دیدن/شنا (ورزش مداوم)
[۴۸]	TIMP3	↑miR-17-3p	هیپرتروفی/تکثیر	دیدن/شنا (ورزش مداوم)

[۴۱]	کلاژن ۱ و ۲	↑miR-29c	ضد فیبروز	شنا (ورزش مداوم)
[۳۸]	Spread1, PI3KR2	↑miR-126	آنژیوژنز	شنا (ورزش مداوم)

برخلاف هیپرتروفی پاتولوژیک [۴۲]، بیان miR-208a و miR-208b در گروه تمرین در مقایسه با گروه غیرفعال کاهش یافته است که به موازات آن افزایش پروتئین فعال سازی رونویسی پروتئینی-Pur beta (Purβ) را به همراه داشت [۴۳، ۱۷]. بیان بیش از حد Purβ موجب مهار بیان β-MHC همراه با افزایش بیان α-MHC و بهبود کارکرد بطن چپ گردید که نشان می دهد کاهش تنظیم miR-208 ممکن است تأثیر ورزش در برابر بیماری های قلبی عروقی را میانجی نماید [۴۳].

مشخص شده است که آنژیوتانسین (Ang) یک القاء کننده هیپرتروفی پاتولوژیک قلبی می باشد، در حالی که فعالیت ورزشی القاء کننده هیپرتروفی فیزیولوژیکی موجب افزایش فعالیت آنزیم تبدیل کننده Ang (ACE2) می شود که ممکن است با کاهش Ang2 موجب حفاظت قلب در برابر هیپرتروفی پاتولوژیکی شود [۴۴]. گزارش شده است که miR-27a و miR-27b در هیپرتروفی فیزیولوژیک القاء شده با ورزش افزایش یافته و ACE را مورد هدف قرار می دهند، در حالی که کاهش miR-143 می تواند منجر به افزایش فعالیت ACE2 و کاهش Ang2 گردد [۴۴، ۴۵].

سیگنال دهی فسفوااینوزیتید-۳-کیناز (PI3K) / پروتئین کیناز B (Akt) / سوبستراهای راپامایسن (mTOR) در تنظیم تکثیر و بقاء سلولی نقش داشته و نقش مثبتی در هیپرتروفی فیزیولوژیک قلبی القاء شده توسط ورزش ایفا می کند [۴۶]. ورزش می تواند بیان miR-21 و miR-144 قلب را افزایش دهد که پیش بینی می شود هر دو، فسفاتاز و همولوگ مولکول تنسین (PTEN) که یک تنظیم کننده منفی مسیر PI3K / Akt / mTOR می باشد را هدف قرار می دهند. علاوه بر این، miR-145 نیز پس از تمرینات افزایش می یابد که این همراه با کاهش در کمپلکس ۲ اسکروزیز توبروز (TSC2، یکی

دیگر از تنظیم‌کننده‌های منفی مسیر (PI3K / Akt / mTOR) بود. علاوه بر این تمرینات ورزشی باعث کاهش بیان Mir-124 همراه با افزایش بیان ژن هدف آن یعنی PI3K (p110 $\alpha$ ) می‌گردد [۴۶]. هیپرتروفی قلبی عروقی، و همچنین تکثیر، دو تغییر مهم سلولی در طول رشد فیزیولوژیکی قلب می‌باشند. اخیراً گزارش شده است که miR-222 و miR-17-3p در قلب افزایش یافته و برای رشد قلبی ناشی از ورزش ضروری هستند [۴۷، ۴۸]. miR-222 به‌طور مستقیم می‌تواند P27 و HIPK1 در تنظیم تکثیر کاردیومیوسیت و HMBOX1 در تنظیم هیپرتروفی قلبی عروقی را هدف قرار دهد [۴۷]. علاوه بر این، miR-17-3p از طریق هدف‌گیری TIMP3 تکثیر کاردیومیست را افزایش می‌دهد و باعث ایجاد هیپرتروفی قلبی عروقی با مهار PTEN و فعال‌سازی بعدی Akt می‌شود [۴۸]. افزایش بیان miR-222 و miR-17-3p به‌تنهایی برای رشد فیزیولوژیک کافی نیست و نشان‌دهنده این موضوع می‌باشد که برای تحریک رشد قلبی فیزیولوژیک ناشی از ورزش miRNA ها باهم فعالیت دارند [۴۷، ۴۸].

### ۳-۲ ضد-فیروز

miR-29c به‌طور معنی‌داری در هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی ناشی از ورزش شنا افزایش یافته و ژن‌های هدف آن شامل کلاژن IAI و کلاژن IIIAI نیز کاهش می‌یابد [۴۱]. افزایش miR-29c در اثر ورزش با کاهش غلظت کلاژن در قلب و بهبود کارکرد بطن چپ ارتباط دارد، که بیانگر اثر ضد فیروز miR-29c است که ممکن است اثرات محافظتی را بر روی بازسازی قلبی پاتولوژیک ایجاد کند [۴۹].

### ۳-۳ رگ‌زایی

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) به‌عنوان یک واسطه مهم پاسخ‌های رگ‌زایی به محرک‌های مختلف، از جمله ورزش بررسی شده است [۵۰]. تمرینات ورزشی می‌تواند با افزایش سطح بیان-miR-126 و سرکوب ژن‌های هدف از جمله پروتئین اسپروتی ۱ (Spread-1) و زیر واحد ۲ تنظیمی

فسفوااینوزیتول-۳-کیناز (PI3KR2) که دو تنظیم‌کننده منفی VEGF بوده و از طریق مهار مسیر نیتریک اکساید سینتاز اندوتلیال/PI3K/Akt عمل کرده و رشد رگ‌ها را تحریک کند [۳۹، ۳۸].

روی‌هم‌رفته این داده‌ها نشان می‌دهد که ورزش می‌تواند از طریق تنظیم miRNAs و ژن‌های هدف خاص خود باعث ارتقاء هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی شود (جدول ۱، ۱۵). این برهمکنش miRNA-mRNA ممکن است به رشد قلب، ضد فیبروز و فرآیندهای آنژیوژنز در قلب پس از ورزش کمک کند و همچنین اثر محافظتی ورزش برعلیه بیماری‌های قلبی را افزایش دهد.

۴ miRNAs تأثیرات محافظتی ورزش در CVDs را میانجی می‌کند حفاظت قلبی ناشی از ورزش برای چندین دهه شناخته‌شده است و چندین مکانیسم مولکولی در این روند شناسایی شده است. به‌عنوان مکانیسم جدید، ترکیب miRNAs در شبکه‌های تنظیمی ژن‌های قلب ممکن است فرصتی جدید برای توسعه مداخلات درمانی برای بیماری‌های قلبی عروقی ایجاد کند.

۴-۱ ورزش در برابر انفارکتوس میوکارد اثر محافظتی دارد

انفارکتوس میوکارد (MI) زمانی اتفاق می‌افتد که جریان خون در بخشی از میوکارد متوقف‌شده، باعث آسیب به عضله قلب می‌شود [۵۱]. انفارکتوس میوکارد همراه با آپوپتوز کاردیومیوسیت، نکروز و هیپرتروفی رسوب کلاژن و رگ‌زایی جدید را افزایش داده که منجر به بازسازی قلبی پاتولوژیکی و کاهش سازگاری بطنی می‌شود [۵۲]. همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، تمرینات ورزشی می‌تواند miR-29a و miR-29c را در قلب القاء کند، که منجر به کاهش غلظت کلاژن و بهبود سازگاری بطنی در موش صحرائی می‌شود [۴۱]. جالب‌توجه است، تمرینات ورزشی همچنین می‌تواند سطوح بیان miR-29a و miR-29c قلب را بهبود بخشیده و سطوح بیان کلاژن نوع I و III را در مرز و مناطق دورافتاده MI کاهش دهد [۵۳]. این نتایج اثر ضد فیبروز ورزش در موش‌های صحرائی با MI از طریق

بالا بردن miR-29a و miR-29c را نشان می‌دهد، که ممکن است به‌عنوان استراتژی بالقوه درمانی برای کاهش اندازه انفارکتوس و بهبود عملکرد قلب در بیماران مبتلا به MI عمل کند [۵۳].

از سوی دیگر، اختلال در انقباض قلبی و عروقی و کنترل کلسیم، نشانه‌های اختلال انقباض بطن چپ در MI می‌باشند [۵۴]. ورزش هوازی موجب کاهش هیپرتروفی میوکارد و افزایش عملکرد انقباضی میوسیت در موش‌های صحرایی پس از MI گردید و با افزایش تنظیم شبکه سارکوپلاسمی -  $Ca^{2+}$  ATPase 2a (Serca-2a) و پروتئین مبدل سدیم / کلسیم (NCX) ساکولمال و افزایش  $Ca^{2+}$  سیتوپلاسمی و حساسیت  $Ca^{2+}$  در کاردیومیوسیت‌های موش‌های صحرایی با MI همراه گردید [۵۵]. MI همچنین می‌تواند miR-1 را کاهش و miR-214 را افزایش دهد، درحالی‌که ورزش پس از MI به ترتیب با هدف قرار دادن NCX و Serca-2a موجب بازیابی miR-1 و miR-214 گردید [۵۶]. این سازگاری‌های مولکولی با بهبود سازگاری بطن چپ در قلب MI همراه بود، و به‌این ترتیب ورزش تأثیر مثبتی بر تنظیم  $Ca^{2+}$ ، از طریق تنظیم miR-1 و miR-214 در قلب پس از انفارکتوس داشت [۵۶]. علاوه بر این، نشان داده شد که miR-26a در MI حاد و سندرم‌های کرونری حاد افزایش می‌یابد [۵۷]. بیان بیش از حد miR-26a، از طریق مهار ژن هدف خود SMAD1، می‌تواند منجر به اختلال تشکیل سلول‌های اندوتلیال و کاهش رگ‌زایی در ورزش گردد [۵۷]. جالب توجه است، مهار miR-26a با رگ‌زایی قوی، کاهش اندازه انفارکتوس و بهبود عملکرد قلبی حتی در عرض ۲ روز پس از MI همراه بود [۵۷]. این نشان می‌دهد miR-26a به‌عنوان miRNA مهم تنظیم‌کننده پاسخ آنژیوژنیک در بیماری‌های قلبی ایسکمیک است.

۲-۴ نقش حفاظتی ورزش در مقابل ایسکمی قلبی / آسیب خون‌رسانی مجدد  
 آسیب ایسکمی قلبی / خون‌رسانی مجدد یا رپرفیوژن (I / R) به آسیب‌های قلبی گفته می‌شود که خون پس از یک دوره ایسکمی یا کمبود اکسیژن به قلب باز می‌گردد و پس از آن موجب ایجاد تعدادی

از تغییرات پاتولوژیک از جمله استرس اکسیداتیو، پاسخ التهابی، اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز قلب می‌شود [۵۸]. شواهد فراوانی نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی می‌تواند در برابر آسیب‌های I/R در بیماران بالینی و مدل‌های آزمایشی حیوانات با افزایش توان آنتی‌اکسیداتیو، تحریک آنژیوژنز و کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها نقش حفاظتی داشته باشد [۵۹-۶۱]. اخیراً گزارش شده است که miRNAs با این مکانیسم‌ها اثرات حفاظتی در برابر آسیب‌های I/R دارند.

miR-222 یک عضو بسیار محافظت‌شده از خوشه miRNA با miR-221 است که در کروموزوم X کدگذاری شده است [۶۲، ۶۳]. بعد از هر دو ورزش حاد و مزمن، miR-222 در پلاسمای ورزشکاران افزایش یافته است، که بیانگر ارتباط بالقوه miR-222 با ورزش است [۶۴]. جالب‌توجه است که miR-222 در گردش خون همچنین می‌تواند پس از فعالیت‌های قلبی عروقی حاد در بیماران مبتلابه نارسایی قلبی افزایش یابد، که نشان‌دهنده نقش بالقوه miR-222 در میانجی‌گری تأثیر مثبت ورزش در این بیماران است. مهم‌تر از همه، miR-222 برای رشد فیزیولوژیک ناشی از تمرین، با تحریک هر دوی هیپرتروفی و تکثیر کاردیومیوسیت‌ها از طریق هدف‌گیری P27، HIPK1 و HMBOX1، ثابت شده است [۴۷]. اگرچه بیان بیش‌ازحد miR-222 برای ایجاد فنوتیپ ورزشی کافی نمی‌باشد ولی این میکرو RNA قلب را در مقابل بازسازی معکوس بطنی و اختلال عملکرد بعد از آسیب I/R محافظت می‌نماید [۴۷]. این اثرات نیز با مهار آپوپتوز کاردیومیوسیت و کاهش چشمگیر فیبروز قلب همراه بود [۴۷].

همان‌طور که بیان بیش‌ازحد miR-222 به‌تنهایی برای ایجاد فنوتیپ‌های رشد فیزیولوژیکی مشاهده‌شده در قلب ورزشکار کافی نیست، گمان می‌شود که مکانیسم‌های مولکولی دیگری از جمله miRNAs باید در این فرآیند دخیل باشند. اخیراً مشخص شده است که miR-17-3p که یک میکرو RNA پیام‌بر متعلق به کلاستر miR-17-92 می‌باشد برای رشد قلب ناشی از ورزش ضروری بوده و

دارای اثرات محافظتی در برابر بازسازی قلب بعد از آسیب I/R بوده که حداقل به‌طور جزئی باعث افزایش تکثیر و کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها می‌گردد [۴۸].

۳-۴ نقش ورزش در برابر نارسایی قلب  
نارسایی قلب (HF) اغلب به نارسایی احتقاقی قلب اشاره دارد و زمانی رخ می‌دهد که قلب قادر نیست به اندازه کافی خون را برای رفع نیازمندی‌های بدن پمپ کند [۶۵]. مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی اثر محافظتی بر روی میوکارد در بیماران مبتلا به HF و در مدل‌های حیوانی هیپرتروفی قلبی پاتولوژیک و HF دارد که می‌تواند با افزایش تحمل به ورزش، بهبود ساختار و عملکرد قلبی و کاهش شاخص‌های مرتبط با HF در طی بازسازی قلب باشد [۶۶-۶۷].

در حال حاضر، تمرین‌های ورزشی به‌طور رسمی توسط دستورالعمل‌های اصلی به‌عنوان یک استراتژی امن و مهم برای بیماران مبتلا به HF توصیه می‌شود [۷۱-۷۲]. با این حال، مکانیسم‌های مولکولی که به‌وسیله آن ارزش‌های درمانی را برای HF اعمال می‌کنند، دور از ذهن است

اخیراً سوزا و همکاران نیمرخ بیان miRNA در موش‌های صحرایی HF ناشی از تنگی کانال آئورت مشاهده شد که به‌طور تصادفی به دو گروه ۱۰ هفته ورزش و گروه غیرفعال تقسیم شدند [۶۶]. اثرات درمانی ورزش در کاهش تغییرات قلبی و حفظ عملکرد سیستم‌تولیک و دیاستولیک با miRNA های تنظیم شده مختلف بین تمرینات ورزشی و غیرفعال از جمله miR-21-5p ، miR-208b-3p ، miR-212-3p و miR-132-3p مشخص شده است. جالب توجه است، برخی از این miRNAs گزارش شده‌اند که آسیب‌های I / R یا محافظت از قلب را از طریق پیش و پس از ایسکمیک تنظیم می‌کنند [۷۳-۷۷]. تجزیه و تحلیل غنی‌سازی ژنتیکی دیگری نشان داد که این miRNA های مختلف تنظیم شده بین موش‌های HF تحت تمرینات ورزشی یا غیرفعال می‌توانند ژن‌هایی را که شامل مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، سیگنالینگ TGF- $\beta$  ، فرایند متابولیسم سلولی، سیگنالینگ سیتوکین و



مورفوژنز سلولی هدف‌گیری کنند. در بین ۵ تعدیل‌کننده بیولوژیکی، مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی بیشتر از بقیه میکرو RNA ها را مورد هدف قرار می‌دهد که نشان‌دهنده این است که ورزش ممکن است از طریق تنظیم میکرو RNA های مسیر مربوط به آپوپتوز باعث تضعیف ناهنجاری‌های قلب در طول HF گردد [۶۶].

۴-۴ ورزش از کاردیومیوپاتی دیابتی محافظت می‌کند دیابت نوع یک (DM) یک گروه از بیماری‌های متابولیکی است که در طی یک دوره طولانی میزان قند خون بالا می‌رود [۷۸]. اخیراً چندین مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که DM پیش‌بینی مستقل بیماری‌های قلبی است و تا سال ۲۰۳۰ مرگ‌ومیرهای قلب و عروق در سراسر جهان ۴۰۰ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۷۹-۸۱]. ورزش به‌عنوان یک درمانگر چندگانه شناخته‌شده است که از آپوپتوزیس و فیبروز قلب جلوگیری می‌کند، بیوژنز میتوکندری را اصلاح و عملکرد قلبی را در کاردیومیوپاتی دیابتی در موش‌ها حفظ می‌کند [۸۲]. علاوه بر این، ورزش همچنین می‌تواند اختلال عملکرد قلبی را در بیماران دیابتی کاهش دهد، هرچند مکانیسم‌های مولکولی هنوز مشخص نیستند [۸۳].

اگزوزومها کوچک‌ترین وزیکول‌های غشایی (۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر) هستند که حاوی مقادیر مختلف بیولوژیکی مانند DNA، RNA، پروتئین و miRNA بوده و لذا در ارتباطات و برهمکنش‌های سلول - سلول نقش دارند [۸۴]. وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از سلول‌های بنیادی و یا حتی از پلاسمای افراد سالم برای کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت و بهبود عملکرد قلبی پس از آسیب‌های قلبی عروقی مستند شده‌اند، که نشان می‌دهد اگزوزوم‌ها به‌عنوان عوامل بحرانی برای بازسازی قلب می‌باشند [۸۵، ۸۶]. تمرین ورزشی می‌تواند آزاد شدن اگزوزوم‌هایی شامل miRNAs (miR-455،

miR-29b، miR-323-5p و miR-466 (از قلب دیابتی در مقایسه با گروه دیابتی غیرفعال را تحریک کند. جالب توجه است، این miRNA ها به منطقه ۳ ماتریکس متالوپپتیداز ۹ (MMP9) اتصال یافته و در نتیجه موجب خاموشی MMP9 که ژن تنظیم کننده بازسازی ماتریکس خارج سلولی است می شوند [۸۷]؛ بنابراین، رابطه نزدیک بین اگزوزوم های مشتق شده از ورزش، miRNA های اگزوزومی و مزیت ورزش برای قلب پیشنهاد شده است، که می تواند استراتژی جدیدی را برای مقابله با کاردیومیوپاتی دیابتی معرفی کند.

۴-۵ نقش محافظتی ورزش در برابر آترواسکلروز (تصلب شراین)

تصلب شراین (AS) ۱، یک بیماری مرتبط با التهاب مزمن، توسط دیواره شریانی ضخیم شده مرتبط با تهاجم و انباشت سلول های فوم، تکثیر سلول های عضلانی صاف، و در نهایت تشکیل پلاک آتروماتوز (فیبر چربی) در شریان ها مشخص می شود [۸۸، ۸۹]. در واقع فعالیت های جسمانی نیز به عنوان یک راه مؤثر برای کاهش آسیب های عروقی در بیماران مبتلا به AS توصیه می شود، که احتمالاً با کاهش تری گلیسیرید و آپولیپوپروتئین B، افزایش فعالیت فعال کننده پلاسمینوژن بافتی و کاهش کلسیم شریان کرونر همراه است [۹۰، ۹۱]. ورزش توانایی کاهش تجمع سلول های فوم و تشکیل پلاک را با افزایش میزان بیان miR-146a و miR-126 عروقی و کاهش بیان سطح miR-155 عروقی در موش های دارای جهش صفر در آپولیپوپروتئین E تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب را داشت [۹۲]. قابل توجه است که miR-146a هدف مستقیم گیرنده ۶ فاکتور نکروز تومور (TRAF6) بوده که یک ژن دخیل در مسیر سیگنال دهی مربوط به گیرنده ۴ شبه Toll می باشد که این نشان می دهد که miR-146a در مسیری سیگنال دهی مربوط به گیرنده ۴ شبه Toll می باشد که این نشان می دهد که miR-146a القاء شده توسط ورزش می تواند با مهار آسیب التهابی عروق قلب را در برابر AS محافظت نماید [۹۲].

## ۴-۶ نقش ورزش در محافظت فشارخون

فشارخون بالا یک وضعیت پزشکی طولانی مدت است که در آن فشارخون در شریان‌ها به‌طور مداوم بالا می‌رود [۹۳]. فشارخون بلندمدت یک عامل خطر عمده برای بیماری‌های قلبی عروقی است [۹۳]. تمرینات ورزشی به‌عنوان یک ابزار غیر دارویی برای درمان فشارخون توسط بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش فشارخون می‌باشد [۹۴، ۹۵]. ورزش همچنین در کاهش سایر عوامل خطر بیماری قلبی عروقی در بیماران مبتلا به فشارخون با افزایش پروفایل لیپوپروتئین و لیپید پلاسما و حساسیت به انسولین مؤثر است [۹۶].

برای تشخیص بیشتر مکانیسم‌های زمینه، برخی مطالعات بر تغییر miRNAs در پاسخ به ورزش در فشارخون بالا متمرکز شده است. ورزش قادر است به‌طور قابل توجهی فشارخون و ضربان قلب در موش‌های خودپندایی پرفشاری خون (SHR) ادر مقایسه با گروه SHR مضاعف، با تنظیم چندین miRNA مرتبط با آنژیوژنز را کاهش دهد [۹۷]. مطالعات قبلی نشان داد که miR-16 از طریق هدف قرار دادن VEGF و Bcl-2، miR-21 و Bcl-2 و miR-126 و پروتئین فسفواینوزیتول منجر به اختلال در روند آنژیوژنز و آپوپتوز می‌شود [۹۸-۱۰۱]. جالب توجه است، ورزش می‌تواند افزایش miR-16 و miR-21 را بازیابی کرده و سطح بیان miR-126 در سلول‌های موش‌های پرفشار را نیز کاهش دهد [۹۷]. همچنین ورزش می‌تواند VEGF و مسیرهای سیگنال دهی ضد آپوپتوزی را فعال نموده و باعث بهبود سنتز نیتریک اکساید اندوتلیال (eNOS) گردد [۹۷]. این داده‌ها شواهدی را نشان می‌دهند که ورزش با تنظیم miRNAs می‌تواند مسیرهای آنژیوژنیک و آپوپتوز را در حد متعادل حفظ کند و از این‌رو، از اختلالات مویرگی در فشارخون بالا جلوگیری کند [۹۷].

۴-۷ ورزش از فشارخون ریوی افراد محافظت می‌کند  
 فشارخون ریوی (PH) ۱ به افزایش فشارخون در سیستم شریانی ریوی اشاره دارد. پرفشاری خون شریان ریوی ۲ (PAH) شایع‌ترین شکل است که با اتساع پایدار عروق کرونر، بازسازی عروق رگ‌های کوچک ریه، ترومبوز موضعی و التهاب مزمن همراه است که منجر به افزایش فشار متوسط شریان ریوی و در نهایت نارسایی قلب و مرگ می‌شود [۱۰۲]. با وجود پیشرفت قابل توجه در درمان، بقای سه‌ساله بیماران مبتلا به PAH کمی بالاتر از ۵۰ درصد و کیفیت زندگی به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۱۰۳]. اخیراً شواهد حاصل از مطالعات بالینی نشان داده است که تمرینات ورزشی دارای اثربخشی و ایمنی در PAH می‌باشد [۱۰۴، ۱۰۵]. تمرینات ورزشی نشان داد که برای تقویت تحمل ورزش، بهبود کیفیت زندگی و احتمالاً افزایش میزان بقا در بیماران مبتلا به PAH مرتبط با بیماری‌های بافت همبند مؤثر است [۱۰۶]. تمرینات ورزشی می‌تواند به‌طور قابل توجهی فشار پایین دیاستولیک بطن راست و ضخامت عروق ریوی را کاهش دهد و حجم بین بطنی بطن راست را در PAH ناشی از مونوکروتالین افزایش دهد [۱۰۷]. علیرغم تأثیر مثبت ورزش بر PAH، مکانیسم‌های دخیل در نقش میکرو RNA ها باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد.

۵ miRNAs گردش خون در پاسخ به ورزش  
 miRNAs گردش خون (c-miRNAs) بیشترین ncRNAs بررسی شده در سرم یا پلاسمای انسان و حیوانات است. c-miRNAs معمولاً از تخریب محافظت می‌شوند، زیرا می‌توانند در وزیکول‌های غشایی مانند آگزوزوم بسته‌بندی شوند [۱۰۸]. علاوه بر این، c-miRNAs می‌تواند داخل لیپوپروتئین‌ها یا پروتئین‌های Ago به‌عنوان بخشی از کمپلکس‌های خاموش‌کننده ناشی از RNA بسته‌بندی شوند [۱۰۹، ۱۱۰]. در حالی که c-miRNAs می‌تواند در حالت استراحت یا آسیب بافت یا

استرس فیزیولوژیکی مانند تمرینات آزاد شوند. c-miRNAs ممکن است به عنوان نشانگرهای زیستی منحصربه‌فرد وضعیت‌های بیماری و فیزیولوژی ورزش عمل کند [۱۱۱-۱۱۳].

رابطه دوز-پاسخ بین فعالیت جسمانی و مرگومیر با استفاده از یک تجزیه و تحلیل تلفیقی مورد بررسی قرار گرفت و نشان داد که فعالیت جسمانی شدید یا شدت متوسط با مزایای طول عمر همراه است [۱۱۴]. همچنین حتی در ده بار ورزش جسمانی در اوقات فراغت با سطوح حداقل نیز میزان خطر مرگومیر زیاد نبود [۱۱۴]؛ بنابراین ورزش جسمانی در اوقات فراغت بایستی به افرادی که غیرفعال می‌باشند به شدت توصیه گردد [۱۱۴]. مطالعات روزافزون تغییرات c-miRNAs در سازگاری عضلانی، آنژیوژنز و التهاب در طی تمرینات ورزشی را نشان می‌دهد. باین حال اطلاعات کمی در مورد تأثیر نوع، شدت و مدت‌زمان ورزش بر c-miRNAs در دست می‌باشد. در این بخش ما خلاصه‌ای از تغییرات بالقوه c-miRNAs در پاسخ به حالت‌های مختلف ورزش را ارائه خواهیم داد.

#### ۱-۵ miRNAs گردش خون در ورزش حاد

miR-1, miR-133, miR-206, miR-208b و miR-499، که miRNA های فراوان در عضلات (myomiRs) نیز نامیده می‌شوند در عضلات قلب و / یا اسکلتی بسیار زیاد بوده در حالی که سطح بیان آن‌ها در گردش خون در افراد سالم بسیار پایین می‌باشد [۱۱۵]. فعالیت استقامتی حاد (ماراتون) می‌تواند موجب افزایش سریع miR-1, miR-133a, miR-206, miR-208b و miR-499 می‌شود که از مفهوم تغییرات c-miRNA متمایز در پاسخ به ورزش حمایت می‌کند [۱۱۶]. ۲۴ ساعت بعد از دوی ماراتون میزان miR-208b و miR-499 به میزان اولیه برمی‌گردند در حالی که میزان سایر c-miRNAs همچنان بالا می‌ماند [۱۱۶]. علاوه بر این، سطوح بیان miR-1, miR-133a و miR-206 با حداکثر جذب اکسیژن (VO<sub>2</sub>max) به عنوان شاخصی از ظرفیت ورزش ارتباط مثبت دارد. در حالی که هیچ ارتباطی بین c-miRNAs و بیومارکرهای خونی قلب مانند

تروپونین T و تروپونین I یافت نشد، که نشان می‌دهد انتشار myomiRs در گردش خون ممکن است به‌عنوان نشانگرهای منحصر به فرد برای فیزیولوژی ورزش به‌جای پیامدهای مرگ سلولی مورد استفاده قرار گیرد [۱۱۶]. باین‌حال مطالعات دیگر نشان داده‌اند که میزان miR-1 و miR-133a بعد از ماراتون به سرعت افزایش می‌یابد ولی ۲۴ ساعت بعد از اتمام رقابت به حد پایه برمی‌گردد [۱۱۳]. جالب‌توجه است، پس از یک آزمون ورزشی جامع حاد، گزارش شده است که miR-133a گردش خون بدون تغییر بوده و این امر نشان می‌دهد که تنظیم c-miRNA ها ممکن است به شدت به نوع، شدت و مدت‌زمان ورزش مربوط باشد [۶۴].

miR-126 در اندوتلیوم عروقی غنی شده است و miR-146a تنظیم‌کننده مهم التهاب است [۱۱۷]، [۱۱۸]. هر دو miR-126 و miR-146a خون پس از ماراتون به سرعت افزایش می‌یابند و ۲۴ ساعت بعد به حالت اولیه بازمی‌گردند [۱۱۳]. باین‌حال، در مطالعه دیگری، miR-146 گردش خون بلافاصله پس از یک ورزش حاد در مردان جوان سالم کاهش یافت [۱۱۹]. علاوه بر این میزان miR-146a گردش خون در ساعت‌های صفر، یک و ۲۴ ساعت بعد از ورزش مقاومتی حاد بدون تغییر باقی ماند در حالی که بعد از ۳ روز از ورزش میزان ایم میکرو RNA ها در مردان جوان سالم بدون تغییر باقی ماند [۱۲۰]. این الگوهای مختلف تنظیمی c-miRNAs نشان می‌دهد که مؤلفه‌هایی مثل نوع، شدت و مدت‌زمان ورزش ممکن است بر تغییرات c-miRNAs در پاسخ به ورزش تأثیر بگذارند.

بعضی از miRNA های دیگر نیز به وسیله ورزش تعدیل شده‌اند miR-106a ، miR-221 ، miR-30b ، miR-151-5p ، let-7i ، miR-146a ، miR-652 و miR-151-3p بلافاصله پس از ورزش حاد شدید کاهش یافتند اما miR-338-3p ، miR-330-3p ، miR-223 ، miR-139-5p و miR-143 یک ساعت پس از ورزش و miR-1 ۳ ساعت بعد از تمرین افزایش یافت [۱۱۹]. علاوه بر این، کاهش سریع miR-486 غنی شده عضلات در گردش خون بعد از ورزش حاد مشاهده شد [۱۲۱] که نشان

می‌دهد که ورزش می‌تواند باعث کاهش رها شدن myomiRs به داخل گردش خون گردد یا اینکه شاید بتواند باعث تسریع جذب c-miRNA های خاص از گردش خون به داخل بافت و سلول‌های گیرنده گردد گرچه مکانیسم‌های آن هنوز ناشناخته می‌باشد.

جدول ۱۵,۲ miRNAs خون در واکنش به ورزش

منابع	c-miRNA تغییر یافته	طبقه	نوع ورزش
			ورزش حاد
۱۱۳ و ۱۱۶	↑miR-1/133a/206/208b/499	ورزشکار	دو ماراتن
۱۱۳	↑miR-146a/126	ورزشکار	دو ماراتن
۱۱۹ و ۱۲۰	↓miR-146a	نرمال	تمرین دوچرخه کار سنج
۱۲۰	↓miR-106a/221/30b/151/652/let-7i	نرمال	تمرین دوچرخه کار سنج
			ورزش مزمن
۶۴	↑miR-20a	ورزشکار	تمرین ورزشی پارو زدن
۱۱۹	↓miR-342-3p/766/25/148a/185/21/let-7d	نرمال	تمرین دوچرخه کار سنج

	↑miR-103/107	
--	--------------	--

۲-۵ miRNAs گردش خون در ورزش‌های مزمن (طولانی‌مدت) اطلاعات کمی در مورد تنظیم و عملکرد c-miRNAs در ورزش مزمن در دست می‌باشد. در یک مطالعه‌ای پس از ۱۲ هفته تمرین استقامتی طولانی‌مدت، miR-342-3p، miR-766، miR-let-7d، miR-25، miR-148a، miR-185 و miR-21 کاهش یافت در حالی که miR-103 و miR-107 در پلاسما افزایش یافت [۱۱۹]. علاوه بر این، miR-20a گردش خون پس از ۹۰ روز دوره تمرینی قایقرانی افزایش یافت، اما تحت تأثیر ورزش حاد در ورزشکاران رقابتی سالم قرار نگرفت [۶۴]. قابل توجه است که تغییر در miR-20a خون به صورت کمی با تغییر در VO<sub>2</sub>max همبستگی دارد، که نشان‌دهنده نقش بالقوه miR-20a به عنوان نشانگر زیستی برای آمادگی ورزش طولانی‌مدت است [۶۴]. miRNAs تغییر کرده در پاسخ به فعالیت ورزشی در جدول ۲-۱۵ لیست شده است.

#### ۶ بحث

در این فصل، ما اطلاعات فعلی در مورد miRNAs مسئول سازگاری قلب را با فعالیت‌های جسمانی خلاصه کردیم و نقش آن‌ها را در اثرات محافظتی در برابر بیماری‌های قلبی عروقی مختلف از قبیل MI، IRI، HF، کاردیومیوپاتی دیابتی، AS، فشارخون بالا و PH بررسی کردیم. همچنین ما در مورد تغییرات miRNAs گردش خون در پاسخ به ورزش‌های حاد و مزمن صحبت کردیم. این شواهد نشان می‌دهد که miRNAs می‌توانند به عنوان نشانگرهای بالقوه برای فیزیولوژی ورزش و همچنین اهداف جدید درمان برای مبارزه با بیماری‌های قلبی عروقی عمل کنند.

شواهد نقش miRNAs در میانجی اثرات مفید تمرین تأیید کرده است. با این حال، محدودیت‌های این مطالعات باید مورد تأیید قرار گیرد. اول، تنظیم مکانیسم miRNAs در پاسخ به ورزش هنوز مشخص نیست. اختلال در تنظیم miRNAs در شرایط ورزشی حاد و نیز مزمن ممکن است به



فرایندهای رونویسی miRNA یا پس از رونویسی miRNAs غیر بالغ مربوط شود [۱۲۲]. RNAs گردش خون ممکن است با مهار فعالیت miRNA به عنوان اسفنج miRNA عمل کرده و لذا سازگاری قلب را برای ورزش تنظیم کنند [۱۲۳]. دوم، افراد ممکن است پاسخ متفاوت به نوع متغیر، شدت و مدت زمان ورزش است؛ بنابراین، مطالعات بعدی برای ارزیابی تنظیم miRNAs بر روی انواع مختلف ورزش در سراسر جمعیت‌های مختلف مورد نیاز است. سوم، منابع دقیق سلولی و همچنین مکانیسم‌های ترشحی miRNAs گردش خون ناشی از ورزش، به طور عمده ناشناخته باقی مانده است. علیرغم اینکه عملکرد عضلات اسکلتی ارتباط نزدیکی با miRNAs گردش در پاسخ به ورزش دارد، سایر بافت‌ها یا سلول‌هایی نظیر میوکارد، فیبروبلاست‌های قلبی و سلول‌های اندوتلیال عروقی باید به عنوان منابع بالقوه miRNAs توزیع شده مورد بررسی قرار گیرند. در نهایت، عملکردهای بیولوژیکی miRNAs ناشی از ورزش در هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی و همچنین پتانسیل آن‌ها در درمان‌های ویروسی سیل، مستلزم تحقیق بیشتر است [۱۲۴]. در نهایت، عملکردهای بیولوژیکی miRNAs ناشی از تمرینات ورزشی در هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی و همچنین پتانسیل آن‌ها در درمان بیماری‌های قلبی مستلزم تحقیق بیشتری است.

## References

1. Pagidipati NJ, Gaziano TA (2013) Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. *Circulation* 127(6):749–756
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al (2016) Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 133(4):e38–e360
3. Hill JA, Olson EN (2008) Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 358(13):1370–1380
4. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C et al (2012) Physiological cardiac remodeling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart* 98(1):5–10
5. Tao L, Bei Y, Zhang H et al (2015) Exercise for the heart: signaling pathways. *Oncotarget* 6(25):20773–20784
6. Shima T, Matsui T, Jesmin S et al (2016) Moderate exercise ameliorates dysregulated hippocampal glycometabolism and memory function in a rat model of type 2 diabetes. *Diabetologia* 60:597

7. Kwak MS, Kim D, Chung GE et al (2016) The preventive effect of sustained physical activity on incident nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 37:919
8. Kim HS, Ike A, Matthew J (2016) Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol* 66:664–665
9. Deijle IA, Van Schaik SM, Van Wegen EE et al (2016) Lifestyle interventions to prevent cardiovascular events after stroke and transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 48:174
10. Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR et al (2016) Systematic, evidence-based review of exercise, physical activity, and physical fitness effects on cognition in persons with multiple sclerosis. *Neuropsychol Rev* 26(3):271–294
11. Todoric J, Antonucci L, Karin M (2016) Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Res (Phila)* 9(12):895–905
12. Golbidi S, Laher I (2012) Exercise and the cardiovascular system. *Cardiol Res Pract* 2012:210852
13. Thum T (2014) Noncoding RNAs and myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol* 11(11):655–663
14. Ounzain S, Pedrazzini T (2015) The promise of enhancer-associated long noncoding RNAs in cardiac regeneration. *Trends Cardiovasc Med* 25(7):592–602
15. van Rooij E, Sutherland LB, Qi X et al (2007) Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science* 316(5824):575–579
16. Tao L, Bei Y, Lin S et al (2015) Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. *Cell Physiol Biochem* 37(1):162–175
17. Fernandes T, Barauna VG, Negrao CE et al (2015) Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309(4):H543–H552
18. Nadruz W (2015) Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens* 29(1):1–6

19. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L et al (2010) Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther* 128(1):191–227
20. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG et al (1985) Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* (1985) 58(3):785–790
21. McMullen JR, Jennings GL (2007) Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34(4):255–262
22. Abel ED, Doenst T (2011) Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 90(2):234–242
23. Volpe M (2014) Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol* 176(3):630–639
24. Shephard RJ, Balady GJ (1999) Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 99(7):963–972
25. Ooi JY, Bernardo BC, McMullen JR (2014) The therapeutic potential of miRNAs regulated in settings of physiological cardiac hypertrophy. *Future Med Chem* 6(2):205–222
26. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE et al (2012) Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology* 122(1):23–35
27. Hein S, Arnon E, Kostin S et al (2003) Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 107(7):984–991
28. Kolwicz SC Jr, Purohit S, Tian R (2013) Cardiac metabolism and its interactions with contraction, growth, and survival of cardiomyocytes. *Circ Res* 113(5):603–616
29. Mohl W, Gangl C, Jusic A et al (2015) PICSO: from myocardial salvage to tissue regeneration. *Cardiovasc Revasc Med* 16(1):36–46
30. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S et al (2009) Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 324(5923):98–102

31. Kocher AA, Schlechta B, Gasparovicova A et al (2007) Stem cells and cardiac regeneration. *Transpl Int* 20(9):731–746
32. Bostrom P, Mann N, Wu J et al (2010) C/EBPbeta controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell* 143(7):1072–1083
33. Kubin T, Poling J, Kostin S et al (2011) Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. *Cell Stem Cell* 9(5):420–432
34. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A et al (2014) The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *Eur Heart J* 35(39):2722–2731
35. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ (2012) The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302(1):H10–H23
36. Leone AM, Valgimigli M, Giannico MB et al (2009) From bone marrow to the arterial wall: the ongoing tale of endothelial progenitor cells. *Eur Heart J* 30(8):890–899
37. Volaklis KA, Tokmakidis SP, Halle M (2013) Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients. *Clin Res Cardiol* 102(4):249–257
38. Silva DA, ND J, Fernandes T, Soci UP et al (2012) Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis. *Med Sci Sports Exerc* 44(8):1453–1462
39. Fish JE, Santoro MM, Morton SU et al (2008) miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell* 15(2):272–284
40. Care A, Catalucci D, Felicetti F et al (2007) MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med* 13(5):613–618
41. Soci UP, Fernandes T, Hashimoto NY et al (2011) MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. *Physiol Genomics* 43(11):665–673

42. van Rooij E, Quiat D, Johnson BA et al (2009) A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance. *Dev Cell* 17(5):662–673
43. Soci UP, Fernandes T, Barauna VG et al (2016) Epigenetic control of exercise training-induced cardiac hypertrophy by miR-208. *Clin Sci (Lond)* 130:2005–2015
44. Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhaes FC et al (2011) Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin ii, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). *Hypertension* 58(2):182–189
45. Mann N, Rosenzweig A (2012) Can exercise teach us how to treat heart disease? *Circulation* 126(22):2625–2635
46. Ma Z, Qi J, Meng S et al (2013) Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRNAs and synergistic regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Eur J Appl Physiol* 113(10):2473–2486
47. Liu X, Xiao J, Zhu H et al (2015) miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell Metab* 21(4):584–595
48. Shi J, Bei Y, Kong X et al (2017) miR-17-3p contributes to exercise-induced cardiac growth and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Theranostics* 7(3):664–676
49. van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE et al (2008) Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(35):13027–13032
50. Brown MD (2003) Exercise and coronary vascular remodeling in the healthy heart. *Exp Physiol* 88(5):645–658
51. Nabel EG, Braunwald E (2012) A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 366(1):54–63

52. Palojoki E, Saraste A, Eriksson A et al (2001) Cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280(6):H2726–H2731
53. Melo SF, Fernandes T, Barauna VG et al (2014) Expression of MicroRNA-29 and collagen in cardiac muscle after swimming training in myocardial-infarcted rats. *Cell Physiol Biochem* 33(3):657–669
54. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ (2011) Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 162(4):571–584.e572
55. Wisloff U, Loennechen JP, Currie S et al (2002) Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca<sup>2+</sup> sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 54(1):162–174
56. Melo SF, Barauna VG, Neves VJ et al (2015) Exercise training restores the cardiac microRNA-1 and -214 levels regulating Ca<sup>2+</sup> handling after myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 15:166
57. Icli B, Wara AK, Moslehi J et al (2013) MicroRNA-26a regulates pathological and physiological angiogenesis by targeting BMP/SMAD1 signaling. *Circ Res* 113(11):1231–1241
58. Carden DL, Granger DN (2000) Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol* 190(3):255–266
59. Zhang KR, Liu HT, Zhang HF et al (2007) Long-term aerobic exercise protects the heart against ischemia/reperfusion injury via PI3 kinase-dependent and Akt-mediated mechanism. *Apoptosis* 12(9):1579–1588
60. Gomes EC, Silva AN, de Oliveira MR (2012) Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxidative Med Cell Longev* 2012:756132
61. Li J, Zhang H, Zhang C (2012) Role of inflammation in the regulation of coronary blood flow in ischemia and reperfusion: mechanisms and therapeutic implications. *J Mol Cell Cardiol* 52(4):865–872

62. Felli N, Fontana L, Pelosi E et al (2005) MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(50):18081–18086
63. Galardi S, Mercatelli N, Giorda E et al (2007) miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1. *J Biol Chem* 282(32):23716–23724
64. Baggish AL, Hale A, Weiner RB et al (2011) Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J Physiol* 589(16):3983–3994
65. Liu SZ, Marcinek DJ (2016) Skeletal muscle bioenergetics in aging and heart failure. *Heart Fail Rev* 21:723
66. Souza RW, Fernandez GJ, Cunha JP et al (2015) Regulation of cardiac microRNAs induced by aerobic exercise training during heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309(10):H1629–H1641
67. Hajdusek P, Kotrc M, Kautzner J et al (2016) Heart rate response to exercise in heart failure patients: the prognostic role of metabolic-chronotropic relation and heart rate recovery. *Int J Cardiol* 228:588–593
68. Aengevaeren VL, Hopman MT, Thijssen DH et al (2017) Endurance exercise-induced changes in BNP concentrations in cardiovascular patients versus healthy controls. *Int J Cardiol* 227:430–435
69. Giuliano C, Karahalios A, Neil C et al (2017) The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure – a meta-analysis. *Int J Cardiol* 227:413–423
70. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP et al (2007) Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 115(24):3086–3094
71. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D et al (2007) A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the



- benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 49(24):2329–2336
72. Heymans S, Corsten MF, Verhesen W et al (2013) Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure. *Circulation* 128(13):1420–1432
73. Aurora AB, Mahmoud AI, Luo X et al (2012) MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca(2)(+) overload and cell death. *J Clin Invest* 122(4):1222–1232
74. Baars T, Skyschally A, Klein-Hitpass L et al (2014) microRNA expression and its potential role in cardioprotection by ischemic postconditioning in pigs. *Pflugers Arch* 466(10):1953–1961
75. Li J, Rohailla S, Gelber N et al (2014) MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 109(5):423
76. Tu Y, Wan L, Fan Y et al (2013) Ischemic postconditioning-mediated miRNA-21 protects against cardiac ischemia/reperfusion injury via PTEN/Akt pathway. *PLoS One* 8(10):e75872
77. Varga ZV, Zvara A, Farago N et al (2014) MicroRNAs associated with ischemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and postconditioning: protectomiRs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 307(2):H216–H227
78. Masoudi FA, Inzucchi SE (2007) Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 99(4a):113b–132b
79. Raymond T, Raymond R, Lincoff AM (2013) Management of the patient with diabetes and coronary artery disease: a contemporary review. *Futur Cardiol* 9(3):387–403
80. Cleland SJ (2012) Cardiovascular risk in double diabetes mellitus—when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol* 8(8):476–485
81. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87(1):4–14

82. Wang H, Bei Y, Lu Y et al (2015) Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1alpha and Akt activation. *Cell Physiol Biochem* 35(6):2159–2168
83. Le Douairon Lahaye S, Bekono FR, Broderick T (2014) Physical activity and diabetic cardiomyopathy: myocardial adaptation depending on exercise load. *Curr Diabetes Rev* 10(6):371–390
84. Kalani A, Tyagi A, Tyagi N (2014) Exosomes: mediators of neurodegeneration, neuroprotection and therapeutics. *Mol Neurobiol* 49(1):590–600
85. Barile L, Lionetti V, Cervio E et al (2014) Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 103(4):530–541
86. Ibrahim AG, Cheng K, Marban E (2014) Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Rep* 2(5):606–619
87. Chaturvedi P, Kalani A, Medina I et al (2015) Cardiosome mediated regulation of MMP9 in diabetic heart: role of mir29b and mir455 in exercise. *J Cell Mol Med* 19(9):2153–2161
88. Stellos K, Gatsiou A, Stamatelopoulos K et al (2016) Adenosine-to-inosine RNA editing controls cathepsin S expression in atherosclerosis by enabling HuR-mediated post-transcriptional regulation. *Nat Med* 22(10):1140–1150
89. Woollard KJ (2013) Immunological aspects of atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 125(5):221–235
90. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K et al (2012) Effects of physical activity on cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 109(2):288–295
91. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD et al (2002) Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 347(19):1483–1492
92. XD W, Zeng K, Liu WL et al (2014) Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis. *Int J Sports Med* 35(4):344–350

93. Munroe PB, Barnes MR, Caulfield MJ (2013) Advances in blood pressure genomics. *Circ Res* 112(10):1365–1379
94. Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC (2000) Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 18(11):1563–1572
95. Melo RM, Martinho E Jr, Michelini LC (2003) Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension* 42(4):851–857
96. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD (2000) The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 30(3):193–206
97. Fernandes T, Magalhaes FC, Roque FR et al (2012) Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs- 16, -21, and -126. *Hypertension* 59(2):513–520
98. Sun CY, She XM, Qin Y et al (2013) miR-15a and miR-16 affect the angiogenesis of multiple myeloma by targeting VEGF. *Carcinogenesis* 34(2):4
99. Diniz MG, Gomes CC, de Castro WH et al (2012) miR-15a/16-1 influences BCL2 expression in keratocystic odontogenic tumors. *Cell Oncol (Dordr)* 35(4):285–291
100. Harmalkar M, Upraity S, Kazi S et al (2015) Tamoxifen-induced cell death of malignant glioma cells is brought about by oxidative-stress-mediated alterations in the expression of BCL2 family members and is enhanced on miR-21 inhibition. *J Mol Neurosci* 57(2):197–202
101. Salajegheh A, Vosgha H, Rahman MA et al (2016) Interactive role of miR-126 on VEGF-A and progression of papillary and undifferentiated thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 51:75–85
102. Benza RL, Miller DP, Barst RJ et al (2012) An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. *Chest* 142(2):448–456

103. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al (2010) Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 122(2):156–163
104. Paolillo S, Farina S, Bussotti M et al (2012) Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol* 19(5):960–971
105. Arena R, Cahalin LP, Borghi-Silva A et al (2015) The effect of exercise training on the pulmonary arterial system in patients with pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 57(5):480–488
106. Grunig E, Maier F, Ehlken N et al (2012) Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 14(3):R148
107. Colombo R, Siqueira R, Becker CU et al (2013) Effects of exercise on monocrotaline-induced changes in right heart function and pulmonary artery remodeling in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 91(1):38–44
108. Ajit SK (2012) Circulating microRNAs as biomarkers, therapeutic targets, and signaling molecules. *Sensors (Basel)* 12(3):3359–3369
109. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM et al (2011) Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(12):5003–5008
110. Turchinovich A, Weiz L, Langheinze A et al (2011) Characterization of extracellular circulating microRNA. *Nucleic Acids Res* 39(16):7223–7233
111. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM et al (2008) Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(30):10513–10518
112. Laterza OF, Lim L, Garrett-Engle PW et al (2009) Plasma MicroRNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury. *Clin Chem* 55(11):1977–1983

113. Baggish AL, Park J, Min PK et al (2014) Rapid upregulation and clearance of distinct circulating microRNAs after prolonged aerobic exercise. *J Appl Physiol* (1985) 116(5):522–531
114. Arem H, Moore SC, Patel A et al (2015) Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 175(6):959–967
115. Ai J, Zhang R, Li Y et al (2010) Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 391(1):73–77
116. Mooren FC, Viereck J, Kruger K et al (2014) Circulating microRNAs as potential biomarkers of aerobic exercise capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306(4):H557–H563
117. Hartmann D, Fiedler J, Sonnenschein K et al (2016) MicroRNA-based therapy of GATA2-deficient vascular disease. *Circulation* 134(24):1973–1990
118. Li K, Ching D, Luk FS et al (2015) Apolipoprotein E enhances microRNA-146a in monocytes and macrophages to suppress nuclear factor-kappaB-driven inflammation and atherosclerosis. *Circ Res* 117(1):e1–e11
119. Nielsen S, Akerstrom T, Rinnov A et al (2014) The miRNA plasma signature in response to acute aerobic exercise and endurance training. *PLoS One* 9(2):e87308
120. Sawada S, Kon M, Wada S et al (2013) Profiling of circulating microRNAs after a bout of acute resistance exercise in humans. *PLoS One* 8(7):e70823
121. Aoi W, Ichikawa H, Mune K et al (2013) Muscle-enriched microRNA miR-486 decreases in circulation in response to exercise in young men. *Front Physiol* 4:80
122. Davis BN, Hilyard AC, Lagna G et al (2008) SMAD proteins control DROSHA-mediated microRNA maturation. *Nature* 454(7200):56–61
123. Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH et al (2013) Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 495(7441):384–388

124. Lerchenmuller C, Rosenzweig A (2014) Mechanisms of exercise-induced cardiac growth. *Drug Discov Today* 19(7):1003–1009

## فصل ۱۶

تمرینات ورزشی و تنظیم اپی ژنتیک: تنظیمات و تغییرات چند سطحی بیان ژن  
یورسولا پائولا رنو سوسی، استفانو فریتاس سواریس میلو، جوائو لوکاس پنتادو گومس، آندر کاسانووا  
سیلویرا، کلارا نوبرگا و ادیلمار منز د اولیویرا

چکیده: تمرینات ورزشی باعث تغییرات حاد و سازگاری درازمدت در فیزیولوژی انسانی می‌شود که  
باعث بهبود وضعیت عملکرد و سلامت فرد می‌گردد. پاسخ‌ها یکپارچه و سازگار با مکانیسم‌های مختلف،  
به‌عنوان بیان ژن می‌باشند. بیان ژن برای سازگاری سیستم بیولوژیک با تمرینات ورزشی ضروری است،

زیرا فرایندهای مولکولی وجود دارد که میانجی متابولیسم اکسیداتیو و غیر اکسیداتیو، آنژیوژنز، هیپرتروفی میوفیبر قلبی و اسکلتی و غیره را بر عهده دارد. اپی ژنتیک رشته‌ای است که تغییرات بیان ژن به ارث رسیده در میوز و میتوز را مطالعه می‌کند. تغییرات اپی ژنتیک موجب تغییر در کونفورماسیون (شکل) کروماتین و DNA می‌شوند، بدون اینکه روی توالی DNA تأثیر بگذارند؛ بنابراین در اپی ژنتیک تنظیم بیان ژن مستقل از ژنوتیپ می‌باشد. این رشته به مکانیسم‌های تغییرات DNA و کروماتین که موجب افزایش یا کاهش بیان ژن و تعیین الگوی خاص بافتی می‌گردد می‌پردازد. سه مکانیسم مورد مطالعه اپی ژنتیک شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، و تنظیم ژن‌های وابسته به RNA غیر کد کننده می‌باشد. این مطالعه با تمرکز بر ارتباط بین آن‌ها و ارتباط آن‌ها با تمرینات ورزشی، عملکرد جسمانی و بهبود وضعیت سلامتی به فهم این مکانیسم‌ها می‌پردازد. در این فصل، رابطه نوسانات اپی ژنتیک و رابطه‌ی مستقیم آن‌ها با تأثیر حاد و مزمن تمرینات ورزشی را مورد بررسی قرار می‌دهیم، تمرکز ما بر پاسخ عضلات اسکلتی، قلب و عروق، که پاسخگوترین سیستم‌ها به تمرینات ورزشی هستند و نقش مهمی بر عملکرد جسمانی و بهبود وضعیت سلامتی دارند، می‌باشد.

کلمات کلیدی: تمرینات ورزشی، اپی ژنتیک، ژن، مکانیسم

## ۱ مقدمه

ورزش یک محرک محیطی است که تغییرات حاد و سازگاری درازمدت را در سیستم حرکتی و فیزیولوژیکی ایجاد می‌کند. این تغییرات هموستاز کل بدن را به چالش می‌کشد و باعث بهبود وضعیت عملکرد و سلامت می‌شود. این پاسخ‌ها یکپارچه بوده و در سطح سلولی و سیستمیک در چندین بافت

و اندام مانند اندوتلیال / عروق، قلب، عضله میوسیت / اسکلت به علت افزایش تقاضای متابولیسم در عضلات اسکلتی عضلانی دیده می‌شود [۱].

یک شبکه پیچیده از مکانیسم‌هایی وجود دارد که پاسخ‌های تمرینی حاد و سازگار را هماهنگ کرده و موضوعات زیادی در این زمینه وجود دارد که باید مشخص گردد. این مکانیسم‌ها را می‌توان در سطوح مختلف در نظر گرفت شامل: محرک‌هایی که باعث شروع آن‌ها می‌شوند، و همچنین مسیرهای سیگنال دهی درگیر، سطح ساختاری، سطح متابولیسم، و در نهایت مکانیسم‌های تنظیم بیان ژن [۲].

بیان ژن می‌تواند به‌عنوان "آجر یا خشتی" در نظر گرفته شود که اثرات ناشی از ورزش را می‌سازد. اساس مولکولی برای تمام مکانیسم‌های درگیر در واکنش‌های انعطاف‌پذیر پاسخ ورزش شامل انقباض عضله، افزایش توده میتوکندری، افزایش متابولیسم اکسیداتیو و غیر اکسیداتیو، افزایش آنژیوژنز، هیپرتروفی میوفیبر قلب و اسکلت است.

تمام فرایندهای درگیر به‌وسیله چند رویداد سیگنال دهی مثل رویدادهای قبل و بعد از رونویسی و تنظیم، ترجمه و پروتئین پردازش شده کنترل گردیده و یک تعامل مولکولی از لحاظ مکانی و فضایی بین فازها، عناصر و مکانیسم‌هایی وجود دارد که واکنش یکپارچه به ورزش را هماهنگ ساخته، همچنین محرک‌های ژنومی، محیطی و ورزشی را به‌عنوان شدت، مدت‌زمان و فراوانی محاسبه می‌کند [۳].

یکی از جنبه‌های این رابطه مکانی و زمانی بیان ژن، تنظیم اپی ژنتیک است. اپی ژنتیک مطالعه تغییرات بیان ژن به‌طور مستقل از ژنوتیپ است که قابل انتقال بوده و تغییرات پویایی دارد. این رشته تغییرات کونفورماسیون کروماتین و DNA زیادی که موجب تغییرات الگوی بیان ژن و فنوتیپ



می‌شوند را بررسی می‌کند [۴-۶]. از دیدگاه اپی ژنتیک، هسته سلول می‌تواند به‌عنوان یک راکتور شیمیایی با پیچیدگی زیاد و بازده بالا در نظر گرفته شود.

سه مکانیسم مورد مطالعه اپی ژنتیک شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی، و تنظیم ژن‌های وابسته به RNA غیر کد کننده می‌باشد. بخش زیر به توضیح این تغییرات و ارتباط آن‌ها با تمرینات ورزشی، عملکرد و وضعیت سلامتی می‌پردازد. علاوه بر این، بخش‌های زیر به بررسی رابطه آن‌ها با تأثیر حاد و مزمن تمرینات ورزشی بر عضلات اسکلتی، قلب و عروق، که به‌شدت به ورزش پاسخگو بوده و برای عملکرد و سلامت ضروری هستند می‌پردازد.

## ۲ اپی ژنتیک: تاریخچه و مفاهیم

اصطلاح "اپی ژنتیک" برای اولین بار توسط کنراد وادینگتون در سال ۱۹۴۶ مورد استفاده قرار گرفت، زمانی که او آن را "شاخه‌ای از زیست‌شناسی دانست که تعامل بین ژن‌ها و محصولات آن‌ها را بررسی کرد." با وجود گستردگی آن، این تعریف، چشم‌انداز اپی ژنتیک را به‌عنوان تنظیم‌کننده رونویسی ژن و افزایش شواهد از طریق مطالعات منجر به پذیرفته شدن بیشتر رویکردها، به این نتیجه می‌رساند که "اپی ژنتیک، مطالعه تغییر بیان ژن قابل توارث توسط میوز و میتوز با استفاده از تغییرات در کونفورماسیون کروماتین و DNA، اما نه در توالی DNA می‌باشد [۷]. همچنین این تغییرات شیمیایی در DNA رخ می‌دهد و به‌طور مداوم در طول عمر فرد قابل برگشت است، به‌جز آن‌هایی که بنیادی شده که اغلب در طول عمر افراد القاء شده و می‌تواند قابل انتقال باشد. آن‌ها نقش خود را در زمان بسته‌بندی شدن نوکلئوزوم، میتوز، میوز، چرخه سلولی، رونویسی، نوترکیبی و ترمیم DNA انجام می‌دهند [۸-۱۰].

ویژگی‌های گوناگون در دوقلوهای همسان، تغییرات پیش‌رونده در عملکرد کروماتین در طول رشد و پیری، برخی از نمونه‌های تفاوت‌های فنوتیپی ارثی می‌باشند که به علت جهش در توالی‌های DNA

نیستند [۱۱، ۱۲]. با توجه به اینکه کد اپی ژنتیک دارای یک ویژگی بسیار پویا است، ممکن است حساسیت به بیماری‌ها، به‌ویژه آن‌هایی که مربوط به اختلالات متابولیکی، سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی هستند را تحت تأثیر بگذارند. این تأثیر همچنین می‌تواند به تغییرات بیان ژن به علت تغییرات اپی ژنتیک در نواحی کد کننده یا غیر ژنومی منجر گردد.

تمرینات ورزشی الگوی تطبیقی بیان ژن را ایجاد می‌کند که عملکرد را بهبود می‌بخشد و به وضعیت سلامتی کمک می‌کند [۲، ۷]. تنظیم اپی ژنتیک بخشی از این الگو را تنظیم می‌کند و جالب است بدانیم که چگونه این حوادث و پیامدهای آن می‌توانند به‌منظور توسعه ورزش و روش‌های درمانی مداخله‌ای استفاده‌شده، قادر به جلوگیری از تغییرات مضر در نسل فعلی و آینده و همچنین به حداقل رساندن ضرر برای نسل فعلی باشد. همچنین، ورزش یک‌شکل قابل‌قبول برای مطالعه الگوهای بیان ژن است که مانع بیماری شده و مکانیسم‌هایی که در هر دو موقعیت دخالت دارند را روشن می‌سازد [۱۱-۱۴].

### ۳ مکانیسم‌های اپی ژنتیک

#### ۳-۱ متیلاسیون DNA

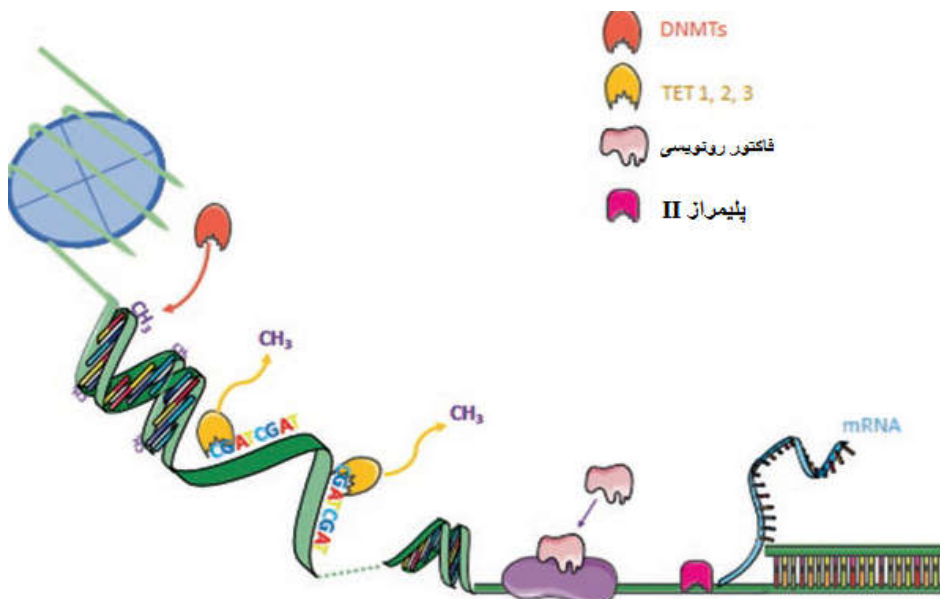
متیلاسیون DNA در باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها بسیار محافظت‌شده بوده و بر پایداری ژنوم، بیان ژن و نمو تأثیر می‌گذارد. این تغییرات شامل افزودن کووالانتهی گروه‌های متیل (آلکیل مشتق شده از متان، حاوی یک اتم کربن متصل به سه اتم هیدروژن  $CH_3$ ) به کربن پنجم سیتوزین (5-mC) در DNA که معمولاً در نوکلئوتیدهای گوانین-فسفات-سیتوزین (جزایر CpGs) روی می‌دهد می‌باشد. جزایر CpG به مناطق ژنومی با طول بیش از ۵۰۰ جفت باز متصل می‌شوند، ۵۵ درصد آن‌ها در مناطق پرموتور (پیش برنده) در ۴۰ درصد از ژن‌های پستانداران قرار دارند [۱۲، ۱۵].

متیلاسیون در جایگاه‌های غیر CPG کمتر رایج است و به‌عنوان نابجا در نظر گرفته‌شده که در تومور زایی و عملکرد سلول‌های غیرطبیعی دخیل می‌باشد [۱۶].

اثر متیلاسیون DNA بر بیان ژن بستگی به محلی در داخل ژنوم که رخ می‌دهد دارد. اگر متیل به جزایر CpG در پروموتورهای ژن اضافه شود، رونویسی سرکوب می‌شود، زیرا از اتصال عوامل رونویسی به پروموتور جلوگیری می‌کند و یا موجب القای اتصال پروتئین‌های اتصالی CpG به DNA متیل شده می‌گردد [۱۷]؛ بنابراین متیلاسیون با فشردگی کروماتین موجب می‌شود اجزاء رونویسی غیرقابل دسترس گردند (شکل ۱. ۱۶).

متیلاسیون در پروموتور و مناطق تقویت‌کننده ژن‌ها با سرکوب رونویسی همراه است، درحالی‌که حالت غیرمتیله شده به‌عنوان مجوز رونویسی می‌باشد [۱۸]؛ اما برعکس، شواهدی از رونویسی فعال در حضور متیلاسیون در بدنه ژن وجود دارد [۱۹].

فراوانی ۵-mC مربوط به کمتر از ۱ درصد از کل تعداد نوکلئوتیدها در ژنوم، کمتر از مقدار مورد انتظار است. بااین‌حال ویژگی قابل توجه ژنوم‌های یوکاریوتی وجود نواحی متیله شده در داخل نواحی غیر متیله می‌باشد. بااین‌حال، یک ویژگی قابل توجه از ژنوم‌های یوکاریوتی، وجود مناطق متیله در بین نواحی غیرمتیله می‌باشد [۲۰، ۲۱].



شکل ۱. ۱۶. میتیلاسیون DNA. این مکانیسم به علت اضافه شدن گروه متیل به جزایر CpGs در DNA می‌باشد. با افزودن متیل به پروموتور ژن‌ها موجب فشرده شدن کروماتین و سرکوب رونویسی می‌گردد. متیل ترانسفرازهای DNA (DNMTs) با افزودن گروه متیل به سیتوزین موجب عدم دسترسی ماشین رونویسی به ژن می‌گردد. از طرفی دیگر آنزیم‌های TET (انتقال ده-دوازده) موجب برداشتن گروه متیل و فعال شدن مجدد رونویسی می‌گردد (۲۳۹).

نوکلئوتیدهای CpG معمولاً داخل سلول‌های نرمال متیله می‌باشند، اما یک استثنا هیپومتیلاسیون نواحی CpG مجاور ژن‌های فعال می‌باشد [۲۲].

جزایر CPG نیز به شدت استیله شده و اغلب استیلاسیون بدون هیستون لیزین ۹ H3 رخ داده و کروماتین را در پیکربندی فعال خود می‌گذارد [۲۱، ۲۳]. این لیزین غیر متیله باقی می‌ماند، مگر در منقوش سازی ژنومی یا روی کروموزوم X غیرفعال [۲۴، ۲۵] قرار داشته باشند، که اجازه اتصال پروتئین‌ها و آنزیم‌هایی که باعث رونویسی می‌شوند را می‌دهد. در مقابل، جزایر CpG متیله مربوط به خاموش سازی رونویسی است [۸، ۲۶]. در حدود ۷۰ درصد از جزایر CpG در ژنوم انسان به صورت پیوسته متیله می‌باشند، در مقابل اکثریت جزایر CPG غیر متیله می‌باشند. اکثر دونکلئوتیدهای CpG متیله در مناطق ژنوم قابل انتقال وجود داشته و موجب جلوگیری از آغاز رونویسی این عناصر می‌شود [۲۷].

تغییر سیتوزین به ۵-متیل سیتوزین مانع از اتصال فاکتورهای رونویسی مثل AP-2, cMYC/MYN, CREB, E2F و NF-kB در نواحی پروموتوری شروع رونویسی می‌شود. اگرچه سایر پروتئین‌ها مثل MeCP-2 و MDB1 می‌توانند به این جایگاه‌ها متصل شده و موجب فشرده شدن کروماتین و غیرفعال شدن ژن می‌گردند [۲۱، ۲۳].

پروتئین‌های متصل شونده به متیل نیز می‌توانند تغییرات هیستون را صورت داده و یک ارتباط مستقیم بین متیلاسیون DNA با تغییر هیستون روی داده که در نهایت منجر به خاموشی رونویسی وابسته به متیلاسیون می‌گردد [۲۹، ۲۸، ۲۰].

آنزیم‌هایی که موجب اضافه شدن متیل به سیتوزین می‌شوند متعلق به DNA متیل ترانسفرازها (DNMTs) شامل DNMT1, DNMT3A, DNMT3B و ایزوform DNMT3L می‌باشند. آنزیم DNMT1 عامل اصلی حفظ متیلاسیون استاندارد DNA در میتوز می‌باشد. آنزیم DNMT3 مسئول متیلاسیون از نو مولکول‌های DNA ساخته شده است که در مراحل اولیه رشد جنین بسیار مهم است، زیرا موجب کپی شدن الگوی متیلاسیون به رشته جدید DNA در طول همانندسازی DNA می‌شود. آنزیم DNMT3L یک پروتئین جایگزین بیان شده از پروتئین مرتبط با DNMT است که دارای فعالیت DNA متیل ترانسفراز ذاتی نیست، اما به صورت فیزیکی با DNMT3a و DNMT3b تعامل داشته و فعالیت کاتالیزوری خود را تنظیم می‌کند. در حالت ترکیبی، این متیل ترانسفرازها حفظ و نگهداری و به نظر می‌رسد هسته آنزیمی سیستم متیلاسیون DNA در پستانداران باشد [۳۰، ۳۱].

آنزیم DNA متیل ترانسفراز چهارم، DNMT2، فعالیت DNA متیل ترانسفراز ضعیفی در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهد و حذف ژن DNMT2 در سلول‌های بنیادی جنینی هیچ اثر قابل تشخیصی بر متیلاسیون DNA عمومی نداشت که نشان می‌دهد این آنزیم دخالت کمی در تنظیم الگوهای متیلاسیون DNA دارد. نقش DNMT2 به خوبی شناخته نشده است و مطالعات نشان می‌دهد که ممکن است هر دوی DNMT1 و DNMT2 می‌توانند عملکرد یکدیگر را جبران کنند [۲۴، ۳۲].

یکی دیگر از آنزیم‌هایی که در تنظیم الگوی متیلاسیون در DNA نقش دارند، TET (انتقال ده-یازده) است که 5-mC را به 5-هیدروکسی متیل سیتوزین (5hmC) اکسید کرده و موجب برداشتن فعال متیل DNA می‌گردد. سه ایزومر TET1, TET2 و TET3 وجود دارد [۳۳].

مطالعات با استفاده از کشت ESC و iPSCs (سلول‌های جنینی و سلول‌های بنیادی پلوری پوتنت القا شده) نشان می‌دهد که فراوانی پروتئین‌های TET و 5hmC در تنظیم تمایز نقش دارد. در مقابل تمایز ESC، برنامه‌ریزی سلول‌های متمایز شده به iPSCs با فعالیت‌های Tet1 و Tet2 و انباشت 5hmC همراه است [۳۴].

علاوه بر این، 5hmC و پلوری پوتنتی بیشتر با وجود خوشه‌ای از جایگاه‌های اتصال برای عوامل رونویسی مربوط به پلوری پوتنت بالادست TET1 و TET2 برجسته شده است: خاموش کردن ژن‌های TET1 و TET2 موجب کاهش بین یک گروه از ژن‌هایی می‌شود که شامل ژن‌های مرتبط با پلوری پوتنتی از جمله Esrrb، Prdm14، Dppa3، Klf2، Tcf1 و Zfp42 و افزایش همزمان متیلاسیون پروموتورهای آن‌ها، همراه با افزایش تمایل سلول‌های ESC به تمایز می‌باشد [۳۵]. فاکتور رونویسی OCT4 و SOX2 به‌طور مستقیم سطوح TET1 و TET2 را کنترل می‌کنند [۳۴]. به‌طور قابل توجهی حذف TET1 در ESCs باعث کاهش بیان ژن‌های پلوری پوتنتی می‌گردد [۳۵، ۳۶]. برعکس پروموتورهای ژن‌هایی که در طول تشکیل بدن جنین خاموش می‌شوند افزایش 5mC در پروموتورهای خود را ازدست‌داده‌اند [۳۵].

علاوه بر این، نشانگرهای تمایزی به‌عنوان Cdx2، Gata4 و Gata6 در سلول‌های عاری از TET1 القا می‌شوند. این سرکوب باعث ایجاد پتانسیل ESC برای تولید بافت‌های فوقانی جنینی می‌شود [۳۴].

[۳۷]. در مقابل، حذف TET2 پتانسیل تمایز ESC ها را افزایش نمی‌دهد و حذف TET1 و TET2 به‌طور همزمان در افزایش پتانسیل تمایز در مقایسه با TET1 به‌تنهایی تأثیر کمتری دارد [۳۴].

موش‌های فاقد TET2 تعداد سلول‌های بنیادی خون و تعداد سلول‌های پیش‌ساز مولد میلوئید را افزایش می‌دهند. این نتایج نشان می‌دهند که بیان TET2 موجب تحریک تمایز سلول‌های خون‌ساز می‌شود. بالاترین سطح 5hmC هر بافتی در مغز بزرگسالان، به‌ویژه در هیپوتالاموس و در قشر مغزی یافت می‌شود، اما در قسمت‌های دیگر نیز بالا می‌باشد. جالب‌توجه است همان‌طور که سلول‌های عصبی در مغز بزرگسالان از لحاظ تقسیم میتوزی متوقف شده‌اند، این مشخصات مشابه با 5-mC/5hmC می‌باشد که در بدنه ژنی واقع شده و با سطوح بالاتر رونویسی، همان‌طور که در ESCs دیده شد [۳۸]، [۳۹]. ممکن است که 5hmC در بدنه ژنی یک ویژگی کلی‌تری از اپی‌ژنتیک باشد، جایی که حضور آن در پروموتورها ممکن است یک ویژگی از نوع سلولی پلوری پوتنت باشد [۴۰-۴۲].

به نظر می‌رسد د-متیلاسیون میانجی شده به‌وسیله TET3 نقش مهمی در فعالیت اووسیت‌ها برای برنامه‌ریزی مجدد هسته‌های سوماتیک در طی کلونینگ (انتقال هسته سلول سوماتیکی) و در نهایت، از دست دادن 5-mC از ژنوم والدی در تخم لقاح یافته با افزایش 5hmC در پیش‌هسته پدري داشته باشد درحالی‌که نوع مادری به‌صورت متیله باقی‌مانده و سطوح پایینی 5hmC به همراه دارد. این نشان‌دهنده نقش 5hmC در دمتیلاسیون ژنوم پدري است. درواقع زیگوت‌هایی که فاقد TET3 هستند، نارسایی‌های نموی را افزایش می‌دهند، زیرا دمتیلاسیون هسته پدري و نواحی پروموتوری از بین می‌روند [۴۳-۴۵].

جزایر CPG به‌شدت استیله شده و اغلب استیلاسیون در لیزین ۹ هیستون H3 (H3K9) رخ می‌دهد و کروماتین را در پیکربندی فعال خود حفظ می‌کند [۲۱-۲۳]. آن‌ها موجب حفظ حالت غیر متیله،

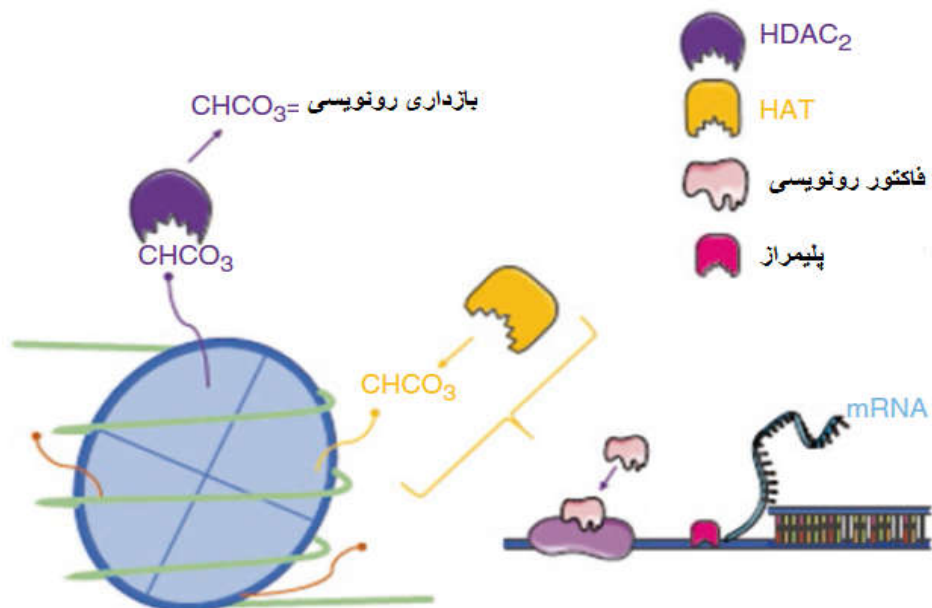
به جز در منقوش سازی ژنومیک و یا در کروموزوم X غیرفعال [۲۴، ۲۵]، می شوند و اجازه شروع رونویسی را می دهند. در مقابل، جزایر CpG متیله شده مربوط به خاموشی رونویسی است [۸، ۲۶]. در حدود ۷۰ درصد از جزایر CpG در ژنوم انسان اساساً متیله بوده، در مقابل اکثریت جزایر CpG غیر متیله می باشد. اکثر CpG متیله در مناطق ژنومی عناصر قابل انتقال وجود داشته و از آغاز رونویسی این عناصر جلوگیری می کند [۱۹].

مطالعات نشان می دهد که حالت متیلاسیون / دمتیلاسیون یک فرایند بسیار مهم اپی ژنتیکی است و با فعال شدن یا خاموش کردن ژن ارتباط دارد و با سایر تنظیم کننده های اپی ژنتیک ارتباط برقرار می کند تا بیان ژن را هماهنگ کند.

### ۲-۳ تغییرات هیستون

استیلاسیون اولین تغییرات پس از ترجمه هیستون بوده که توسط وینسنت آلفری در سال ۱۹۶۴ گزارش شده است [۴۶]. پس از آن، در اواخر دهه ۱۹۹۰، اشعه ماوراءبنفش با وضوح بالا نشان داد که این تغییرات دردم های انتهایی N آن ها که از نوکلئوزوم بیرون زده است روی می دهد [۴۷]. در حال حاضر تأیید می شود که اصلاح انتهایی N هیستون ها می تواند پیوند بین نوکلئوزوم ها و همچنین ترکیبات کروماتین را تغییر دهد و در نتیجه جایگاه های DNA را تحت تأثیر قرار می دهند و بر رونویسی و سایر فرایندهای DNA مثل تعمیر، تکثیر و نو ترکیبی تأثیر می گذارد. این تغییرات ساختار کروماتین را تنظیم می کند و همچنین به صورت آنزیماتیک باعث بازسازی با استفاده از ATP می شود تا نوکلئوزوم را مجدداً سازمان دهی کند [۴]. این بخش تغییرات و نحوه ساختار کروماتین و در نتیجه بیان ژن را توضیح می دهد (شکل ۲، ۱۶).





شکل ۲،۱۶ استیلایسون هیستون ها. این مکانیسم شامل اضافه شدن یک گروه استیل ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ) در لیزین و آرژینین هیستون ها می باشد. تعادل بین حالت های استیله و د-استیله هیستون ها توسط فعالیت آنتاگونیستی دو نوع آنزیم کنترل می شود: هیستونداستیلاز ( $\text{HDACs}$ ) و هیستون استیل ترانسفراز ( $\text{HATs}$ ) به طور کلی  $\text{HATs}$  به عنوان هم فعال سازهای رونویسی دیده می شوند، در حالی که  $\text{HDAC}$  ها به عنوان سرکوبگرهای رونویسی شناخته می شوند (۲۳۹).

۳-۳ ساختار کروماتین، نوکلئوزوم و هیستون ها  
اول در این بخش، ما خلاصه ای از سرهم شدن کروماتین را برای درک بهتر تغییرات هیستون و مکانیسم و کارکرد آن ها در بیان ژن ارائه می دهیم.

سر هم شدن کروماتین از واحدهای بسته بندی  $\text{DNA}$  در اطراف ایزوفرم های هیستون ( $\text{H}_2$ ،  $\text{H}_3$ ،  $\text{H}_4$ ) ساختارهای پروتئینی به نام نوکلئوزوم ها را تشکیل می دهد. هسته هیستون دارای بار مثبت

بوده و ساختار سفتی با DNA بار منفی تشکیل می‌دهد و از این طریق دسترسی به عوامل رونویسی را به DNA محدود و موجب سرکوب بیان ژن می‌شود [۳]. ذرات نوکلئوزومی دارای یک تترامر H3 و H4 و دو دی دایمر H2A-H2B بوده که با ۱۴۷ جفت باز DNA بسته‌بندی شده است [۴۸]. هیستون‌ها قادر به سرهم‌بندی خودبه‌خود در شرایط فیزیولوژیکی نیستند و به‌صورت غیراختصاصی تمایل دارند با DNA تعامل داشته باشند [۴۹]. تنظیم بین هیستون‌ها و DNA توسط چاپرون‌های هیستونی انجام می‌شود [۵۰]. عوامل سرهم‌کننده در کمپلکس با دایمرهای هیستونی با استفاده از پروتئین‌های مرتبط با کروماتین به مکان‌های کروماتین رفته و به سرهم شدن کروماتین کمک می‌کنند. پس از تشکیل نوکلئوزوم، سازمان کروماتین توسط کمپلکس‌های بازسازی کروماتین بازیافت می‌شود که فاصله بین نوکلئوزوم را افزایش می‌دهد [۴۸].

خلاصه مراحل گام‌به‌گام در جمع‌آوری پروتئین‌های هیستون روی کروماتین: ابتدا نوکلئوزوم‌ها از پیش سازهای دایمیری H3-H4 تشکیل شده و با چاپرون‌های هیستون که باعث جلوگیری از تعاملات غیراختصاصی هیستون DNA می‌شوند همراه می‌گردند. این چاپرون‌ها دایمرهای هیستونی را به عوامل سرهم‌بندی تحویل داده، که برای هیستون تشخیص داده شده اختصاصی می‌باشند. دوم، فاکتور سرهم‌بندی H3-H4 به‌منظور هدف قرار دادن مناطق کروماتین با پروتئین‌های متصل به DNA بکار گرفته می‌شود که اجازه نشست تترامرهای (H3-H4)<sub>2</sub> را می‌دهد. سوم، پس از الحاق دایمرهای H2A-H2B، نوکلئوزوم جدید شکل می‌گیرد [۴۸].

تغییرات در بقایای آمینو اسیدهای موجود در پروتئین‌های هیستون، به‌ویژه H3 و H4 موجب تغییرات عمده‌ای در ساختار کروماتین و در نتیجه بیان ژن‌ها می‌شود، زیرا همراهی هیستون/DNA را تغییر می‌دهد و باعث می‌شود که فاکتورهای رونویسی بهتر به DNA متصل شوند [۳]. چنین اصلاحاتی

شامل استیل‌اسیون و متیل‌اسیون لیزین، آرژنین، یوبی کوئینینه شدن لیزین و فسفریلاسیون سرین در بخش‌های بعدی بررسی می‌گردد.

#### ۳-۴ استیل‌اسیون

استیل‌اسیون شامل اضافه شدن برگشت‌پذیر گروه استیل ( $\text{CHCO}_3$ ) به لیزین و آرژنین در هیستون‌ها می‌باشد. استیل‌اسیون هیستون یک فرآیندی است که به‌طور فعال با فعال‌سازی رونویسی ژنی ارتباط دارد، درحالی‌که داستیل‌اسیون هیستون همواره باعث سرکوب رونویسی ژنی می‌شود. الگوهای استیل‌اسین/داستیل‌اسیون سرهم شدن نوکلوزوم و بیان ژن را کنترل می‌کند زیرا اجازه تغییرات پویا در رونویسی ژن را می‌دهد.

تعادل بین حالت‌های استیل و داستیل هیستون‌ها توسط فعالیت‌های آنتاگونیست دو نوع آنزیم کنترل می‌شود: هیستون استیل ترانسفراز (HATs) و هیستون داستیل‌از (HDACs). به همین ترتیب، HATها به‌طور کلی به‌عنوان هم فعال‌سازهای رونویسی شناخته می‌شوند، درحالی‌که HDACها به‌عنوان سرکوبگرهای رونویسی در نظر گرفته می‌شوند [۵۱].

آنزیم‌های HAT با استفاده از استیل-کوآ به‌عنوان کوفاکتور باعث خنثی شدن بار مثبت لیزین و ضعیف شدن برهمکنش بین هیستون‌ها و DNA می‌شوند. این آنزیم‌ها موجب انتقال گروه استیل به گروه آمینی زنجیره لیزین می‌شوند. گروه HATها به دو کلاس اصلی تقسیم می‌شوند: نوع A (HATsA) و نوع B (HATsB). HATsB عمدتاً سیتوپلاسمی بوده و موجب استیل‌اسیون هیستون‌های آزادی می‌شوند که روی کروماتین نشسته‌اند. HATsB موجب استیل شدن هیستون H4 تازه سنتز شده در لیزین ۵ و لیزین ۱۲ می‌شود. این الگوی استیل‌اسیون برای رسوب هیستون‌ها مهم می‌باشد [۵۲].

گروه HATsA گسترده‌تر از HATsB بوده و خود به سه گروه جداگانه (GNAT, MYST و CBP/p300) بسته به همولوژی توالی اسید آمینه و ساختار کونفورماسیون تقسیم می‌شوند [۵۳]. HATsA با کمپلکس‌های چند پروتئینی زیادی همراه شده که نقش مهمی در به‌کارگیری آنزیمی و اختصاصیت سوپسترا دارند. هر یک از این آنزیم‌ها باعث تغییر چندین مکان در داخل انتهای N هیستون و نیز در داخل هسته مرکزی هیستون نیز می‌شوند: از جمله زنجیره جانبی لیزین ۵۶ (H3) در انسان توسط hGCN5 [۵۴]. این کلاس آنزیمی به‌عنوان هم فعال‌ساز رونویسی عمل کرده و با خنثی کردن بارهای مثبت تأثیر پایدارکننده برهمکنش الکتروستاتیک را قطع می‌کند [۵۵].

برخلاف HAT ها، HDAC ها موجب استیلایسیون برگشت‌پذیر لیزین شده و با بازگشت مجدد بارهای مثبت رونویسی را سرکوب می‌کنند. HDAC ها به چهار کلاس تقسیم‌شده و پروتئین‌های هیستونی و غیر هیستونی را استیله می‌کنند. داستیلایسیون هیستونها توسط HDAC ها موجب فشرده شدن کروماتین و سرکوب بیان ژن می‌شوند [۵۱]. ژنوم پستانداران حدود ۱۱ عضو از خانواده پروتئینی HDAC را کد می‌کنند که بر اساس الگوی بیانی، موقعیت سلولی، فعالیت آنزیمی و ساختار پروتئینی به ۴ دسته (کلاس I، IIa، IIb، III و IV) تقسیم می‌شوند. کلاس‌های ۱ و ۲ و ۴ دارای دمین داستیلاز وابسته به روی می‌باشند [۵۵، ۵۶].

کلاس ۱ در هسته سلولی قرار داشته و فعالیت آنزیمی بالایی دارد. ساختار آن‌ها ساده بوده و دارای دمین داستیلاز حفاظت‌شده و انتهای کربوکسیل و آمینوی کوتاه شده‌ای می‌باشد. HDAC1، ۳، ۵ و ۸ از اعضاء این کلاس می‌باشند.

کلاس ۲ دارای دنباله انتهای N بزرگ با جایگاه اتصال حفاظت‌شده برای فاکتور ۲ افزایش‌دهنده رونویسی (MEF2) و پروتئین چاپرون ۱۴-۳-۳ می‌باشد که پاسخ به سیگنال دهی آن‌ها را افزایش

می‌دهد. در ادامه فسفریلاسیون توسط آنزیم‌های کیناز مثل CamK و PKD روی داده، و این HDAC ها اتصال یافته و از هسته به سیتوپلاسم منتقل می‌شوند [۴]. این کلاس دارای الگوی بیان محدودی می‌باشد. کلاس HDAC5 و HDAC9 عمدتاً در عضلات اسکلتی، قلب و مغز بیان می‌شوند [۵۷]. HDAC4 عمدتاً در مغز و صفحات رشد استخوانی داشته [۵۸] و HDAC7 نیز در سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های پیش رو سلول T- مشتق شده از تیموس وجود دارند. HDAC های کلاس 2a از طریق دمین HDAC در انتهای C موجب به‌کارگیری HDAC های کلاس ۱ می‌شوند [۵۹]. بعلاوه، دمین های تنظیمی کلاس ۲ HDAC ها با سرکوبگرهای رونویسی از قبیل پروتئین اتصال به انتهای c (CTBP) و پروتئین هتروکروماتین ۱ (HP1)، ۳۷، ۳۸، ۴۰ برهمکنش داشته و به‌عنوان آداپتور تنظیم‌کننده‌های رونویسی عمل می‌کند [۴۰].

HDAC های کلاس 2b شامل HDAC6 و HDAC10 می‌باشد. HDAC6 داستیلاز سیتوپلاسمی اصلی در پستانداران می‌باشد. پروتئین‌هایی که مستقیماً تحت تأثیر HDAC6 می‌باشند شامل پروتئین‌های سیتواسکلتی مثل آلفا توبولین، پروتئین‌های غشائی مثل گیرنده اینترفرون IFN $\alpha$ R و چاپرون ها می‌باشند. این ایزوفرم دارای دو دمین کاتالیتیکی و یک انگشترانه روی در انتهای C می‌باشد [۶۰-۶۳]. HDAC10 در بافت‌های پستانداران بیان بالایی داشته و با HDAC3 برهمکنش دارند [۶۰، ۱۰].

کلاس ۴ فقط یک ایزوفرم دارد: HDAC11 که کمتر نقش آن شناخته شده است، اگرچه چندین بافت از جمله مغز، قلب، کلیه، عضلات اسکلتی و بیضه غنی از این ایزوفرم می‌باشند. HDAC11 دارای دمین کاتالیتیکی بوده که با کلاس‌های HDAC1 و II دارای انتهای C و N کوتاه شده هومولوگ می‌باشد [۶۴].

در مقابل HDAC کلاس ۳ که سیرترین‌ها نیز نامیده می‌شود دارای دمین‌های داستیلاز وابسته به NAD<sup>+</sup> می‌باشند [۶۵، ۶۶]. سیرترین‌ها بر اساس دمین حفاظت‌شده ۲۵۰ اسیدآمین‌های به ۵ زیر کلاس (I-IV و U) تقسیم می‌شوند [۶۷]. فعالیت آنزیمی این کلاس به حالت انرژی سلول بستگی دارد که ناشی از وابستگی آن به NAD<sup>+</sup> می‌باشد [۶۸]؛ بنابراین این کلاس به‌ویژه سیرتوئین I کلاس I در پستانداران نقش مهمی در تنظیم عملکرد متابولیکی دارد. سیرتوئین‌ها در هموستازی متابولیکی در طول گرسنگی و محدودیت کالری با میزان استیلاسیون فعالیت اهداف متابولیکی مثل FOXO1، FOXO3، NF-kB، p53، MyoD و MEF2 دارد [۶۹].

فعالیت HATs و HDACs برای رونویسی ژن بسیار مهم است زیرا پویایی ژن‌های فعال سطوح بالای گردش استیلاسیون را دارد. تصور می‌شود که این پویایی اول با به‌کارگیری HAT توسط فعال‌کننده‌های رونویسی انجام می‌شود که منجر به سطح بالای استیلاسیون می‌شود و HDACs نیز روی ژن فعال بکار گرفته می‌شوند و به‌عنوان بخشی از عملکرد عمومی آن‌ها عمل می‌کنند. همچنین ممکن است که با توجه به فعالیت HATs که قوی‌تر از HDACs می‌باشد، تعادل استیلاسیون و داستیلاسیون بیشتر به سمت استیلاسیون باشد. همچنین می‌توان از ویژگی‌های همپوشانی HATs و HDACs نیز برخوردار شد، زیرا اکثر لیزین‌ها توسط HAT استیله می‌شوند، اما برخی از لیزین‌ها اهداف قوی‌تر داستیلاسیون HDAC هستند؛ بنابراین، ترکیبی از دو مکانیسم نتایج عملکردی استیلاسیون هیستون و داستیلاسیون را تعیین می‌کند. همچنین این تغییر عمل خود را به دو روش اعمال می‌نماید: استیلاسیون / داستیلاسیون در اسیدآمین‌های خاص که فقط دارای اثرات عملکردی می‌باشند [۵۱]. درنهایت، حالت عملکردی استیلاسیون و اتصال پروتئین به یک ژن نیاز به یک تجزیه و تحلیل پیچیده از به‌کارگیری HAT و HDAC و استیلاسیون هیستون دارد. رونویسی بسیار پویا، حساس به رابطه متیلاسیون / استیلاسیون و دیگر تغییرات اپی ژنتیکی در طول فعال‌سازی و

سرکوب ژن می‌باشد. در این راستا این امکان وجود دارد که بتوان یک دیدگاه جامعی درباره انواع مختلف تغییرات اپی ژنتیکی از جمله استیل‌اسیون، داستیل‌اسیون و سایر تغییرات اپی ژنتیکی و هیستونی تنظیم فعالیت ژن داشته باشیم (جدول ۱، ۱۶).

### ۳-۵ سایر تغییرات هیستونی

اگرچه استیل‌اسیون بهترین تغییر هیستونی می‌باشد، در این بخش سایر تغییراتی که ساختار کروماتین و بیان ژن را تحت تأثیر می‌گذارد بحث می‌شود از جمله: فسفریلاسیون، د-آمیناسیون،  $\beta$ -N-استیل - گلوکزآمین، پلی-ADP- ریبوزیلاسیون، یوبی کوئیتینه شدن، ساموئیله شدن، چیدن انتهای هیستون و ایزومراسیون.

### فسفریلاسیون

این تغییر پویایی بالینی دارد و روی سرین، ترئونین و تیروزین روی بدنه اصلی هیستونها و نه منحصراً در انتهای N هیستون از جمله فسفریلاسیون H3Y41 توسط JAK2 صورت می‌گیرد [۷۰]. این واکنش توسط هیستون کیناز از چهار خانواده آنزیمی با فعالیت ATPase کاتالیز می‌شود (تغییردهنده نقصان/ساکارز بدون فرمنتاسیون - SWI/SNF، دنبال کردن از تغییر (ISWI)، دمین کروماتین DNA هلیکاز (CHD) متصل شونده به INO 80 که فسفات را از ATP به گروه هیدروکسیل زنجیره جانبی آمینواسید هدف منتقل می‌کنند. اثر اضافه شدن بار منفی به هیستون است که بر ساختار کروماتین تأثیر می‌گذارد. برای بخش عمده‌ای از این آنزیم‌ها، مکان‌هایی که کینازها تأثیر خود را می‌گذارد نامشخص است و ممکن است که فاکتور متصل شده به کروماتین به DNA اتصال یابد تا به برهمکنش کمک کند. یک استثناء MAPK1 پستانداران می‌باشد که دارای دمین اتصال DNA است که آن را به DNA متصل می‌کند [۷۱]. فسفات‌هایی که محل‌های هیستون را دفسفریله می‌کنند

کمترا شناخته شده‌اند، هرچند تصور می‌شود فعالیت فسفاتازی بالا در هسته به علت فسفریلاسیون سریع هیستون است [۷۳، ۷۲].

#### دایمیناسیون

این واکنش غیرقابل برگشت با پپیدیل دی‌میناز PADI4 کاتالیز می‌شود و شامل تبدیل آرژنین به سیترولین می‌شود که با خنثی کردن بار مثبت آرژنین موجب قرار دادن مکان‌ها در DNA برای رونویسی می‌شود [۷۴، ۷۵].

#### بتا-N-استیل گلوکزآمین

این تغییرات هیستونها در زنجیره جانبی سرین و ترونین با تک قند-N- $\beta$  استیل گلوکزآمین-O (GlcNAc) رخ می‌دهد و توسط O-GlcNAc ترانسفراز کاتالیز می‌شود که شامل انتقال قند از سوبسترای اهدا کننده، UDP-GlcNAc، به گیرنده می‌باشد. تغییراتی که در H2A، H2B و H4 رخ می‌دهد، بسیار پویا و به سرعت توسط بتا-N-استیل گلوکزآمینیداز (O-GlcNAcase) قابل برگشت است [۷۶].

#### ریبوزیلاسیون - ADP

این اصلاح برگشت پذیر است و شامل افزودن مولکول‌های ADP به گلوتامات و آرژنین است که با باز شدن کروماتین ارتباط دارد [۷۷]. این واکنش توسط پلی ADP-ریبوز پلیمراز (PARP) کاتالیز شده و توسط خانواده آنزیم‌های پلی ADP-ریبوز-گلیکوهیدرولاز باز می‌گردد. فعالیت PARP-1 سبب ایجاد هیستون هسته‌ای با استیلاسیون بالا می‌شود و ریبوزیلاسیون آن در HK4me3 مانع از دمتیلاسیون می‌شود و خارج شدن H1 پروموتورهای ژن را در دسترس قرار می‌دهد [۷۸، ۷۹].



افزودن تنها یک مولکول ADP توسط ریبوزیل ترانسفراز در H2a، H2b، H3 و H4، هیستون های هسته‌ای، و همچنین در H1 رابط کاتالیز می‌شود. این تغییرات مربوط به مسیر آسیب DNA می‌باشد [۷۷].

جدول ۱۶،۱ سایر تغییرات اپی ژنتیک، مکان‌یابی، آنزیم‌های اثرگذار و اثر در رونویسی CH3 گروه متیل، CHCO3 گروه استیل، PO4 گروه فسفات، ATP آدنوزین تری فسفات، ADP آدنوزین دی فسفات

رونویسی	خانواده آنزیمی	مکان‌یابی	واکنش	تغییرات
↑ ↓	DNMT/TET	جزایر CPG	CH3	متیلاسیون/دمتیلاسیون
↑ ↓	HAT/HDAC	هسته و دم هیستونی	CHCO3	استیلاسیون/داستیلاسیون
↑	SWI/SNF, ISWI, CHD, INO 80	هسته و دم هیستونی	PO4	فسفریلاسیون
پس از رونویسی	-	mRNA	اتصال	miRNAs
↑ ↓	-	DNA, mRNA	پوشش	lncRNAs
↑	PARP	هسته هیستونی	ADP	ریبوزیلاسیون-ADP
↑	لیگازهای E1, E2, E3	هسته هیستونی	یوبی کوایتین	یوبی کوایتیناسیون
↓	لیگازهای E1, E2, E3	هسته هیستونی	پروتئین‌های کوچک	سامویلاسیون
؟	کاتپسین	دم هیستونی	برداشتن اسیدهای آمینه	بریدن انتهای هیستون ها
↑	ایزومراز	دم هیستونی	پرولین سیس/ترانس	ایزومریزاسیون
↑	O-GlcNAc ترانسفراز	هسته هیستونی	بتا-N-استیل گلوکزآمین	بتا-N-استیل گلوکزآمین
↑	بتا-N-استیل گلوکزآمینیداز	دم هیستونی	آرژنین به سیترولین	دایمیناسیون

## یوبی کوئیناسیون و ساموئیلاسیون

این تغییر کوالانسی بزرگ‌تر از سایر بوده و بسیار پویا است که شامل پیوستن یوبی کوئیتین، یک پلی پپتید، به صورت کوالانسی به لیزین هیستون، از طریق عمل پیوسته سه آنزیم E1 به‌عنوان فعال‌ساز یوبی کوئیتین، E2 متصل‌کننده یوبی کوئیتین و E3 لیگاسیون می‌باشد. این تغییرات با استفاده از ایزوپپتیداز برداشته می‌شود [۸۰]. اگرچه جایگاه‌های H2A و H2B فاکتور H2AK119ub1 مربوط به خاموش شدن ژن است، و H2BK123ub1 با آغاز رونویسی و مرحله طویل شدن مرتبط است [۷۵، ۸۱]. ساموئیلاسیون اضافه شدن یک مولکول‌های کوچک مانند یوبی کوئیتین به H2A، H2B، H3 و H4 است. این تغییر به صورت سرکوبگرانه در نظر گرفته می‌شود، چون به صورت آنتاگونیستی برای استیلایون و یوبی کوئیتیناسیون لیزین عمل می‌کند [۸۲-۸۴].

## چیدن انتهای هیستون

این تغییر شامل برداشتن چندین اسیدآمیننه از انتهای N هیستون است [۸۵، ۸۷]. در پستانداران آنزیم موش به‌عنوان کاتپسین L شناسایی شده که انتهای H3 N را در طول تمایز سلول ES برش می‌دهد. چیدن انتهای هیستون همچنین با آسیب DNA مرتبط بوده و پیامد تغییر در الگوی استیلایون و متیلایون بوده ولی ارتباط مستقیمی با رونویسی و بیان ژن در انسان هنوز به اثبات نرسیده است [۸۷].

## ایزومراسیون

این تغییر کوالانسی نیست و شامل تعامل پرولین بین کونفورماسیون سیس و ترانس می‌باشد که توسط ایزومرازا کاتالیز می‌شود [۸۸، ۸۹]. اخیراً، این تغییر مربوط به باقی‌آسپاراتات در موش‌ها است، که D – اسپاراژیل به فعال شدن کروماتین و افزایش فعالیت رونویسی مرتبط می‌شود.

## ۳-۶ RNAs غیر کد کننده

امروزه روشن است که RNAs غیر کدکننده (ncRNAs) عملکردهای نظارتی متفاوت در یوکاریوت ها، از جمله در پستانداران دارند. در دهه اخیر مولکول های ncRNAs در مکانیسم های اپی ژنتیکی از جمله فعالیت ترانسپوزون و خاموش کردن ژن، پاراموتاسیون و غیرفعال شدن کروموزوم X نقش دارند. مولکول های ncRNAs باعث متیلاسیون مستقیم DNA و تغییراتی در هیستون شده و بنابراین در موجودات پیچیده باعث کنترل بیان ژن می گردند [۹۰].

ncRNAs مولکول های RNA می باشند که پروتئینی کد نمی کنند اما دارای کارکرد تنظیمی می باشند. با توجه به اندازه آنها می توان آنها را به ncRNA های کوچک و طولانی تقسیم کرد [۹۱]. این ncRNA های کوچک شامل میکرو RNA های تک رشته ای اندوژنوس، siRNAs (RNAs کوچک دخالت کننده) و PiRNAs (RNAs واکنشگر-Piwi) (۱۷-۲۹) می باشد. از آنجاکه همه ی آنها تنظیم کننده های منفی مرحله رونویسی در سنتز پروتئین هستند، نقش مهمی در فرآیندهای سلولی و بافت های متعدد به عنوان آپوپتوز، تکثیر، تمایز، رشد، آسیب DNA و نمو دارند [۹۲]. در حال حاضر ۲۶۰۳ توالی بالغ از ncRNA کوچک کشف شده وجود دارد که در پایگاه داده airbase 21 (mirbase.org) ذخیره شده است. آنها از طریق اتصال به mRNA یک ژن عمل می کنند و در ابتدا اعتقاد بر این بود که تنها به ناحیه ترجمه نشده 3'UTR ( ناحیه ترجمه نشده) متصل می شود. امروزه ما می دانیم که چندین مکان عملکردی در نواحی غیر کد کننده از جمله در ناحیه 5' UTR وجود دارند و میکرو RNAs وجود دارند که با سایر میکرو RNAs و پروتئین ها برهمکنش می دهند. ncRNAs کوچک مولکول های "بی قاعده ای" هستند، زیرا دارای صدها تا هزاران هدف هستند و چندین مولکول آنها می توانند به طور همزمان روی یک هدف عمل کنند. RNAs کوچک غیر کد

کننده دارای امکان اتصال چندگانه در مکان‌های داخل ژن هدف هستند. برای رویکرد دقیق ژن‌های هدف کارکردشان و اثرات "موج" یک چالش مهم برای محققان است [۹۳، ۹۴].

#### RNAs غیر کد کننده کوچک

در پستانداران، ncRNAs کوچک به‌طور مستقیم با تنظیمات اپی ژنتیکی ارتباط ندارند، اگرچه در بیماری، بیان اشتباه میکرو RNAs و کلاسترهای آن‌ها می‌تواند وضعیت DNA یا کروماتین را با مهار منفی 3 DMNTs تغییر دهد [۹۵-۹۷].

از دست دادن یک جزء حیاتی در بیوسنتز ncRNAs کوچک به اسم دایسر که RNAs طولانی را پردازش می‌کند، قادر به ایجاد تجمع بی‌قاعده RNAs غیر کد کننده در سانترومرها و در نتیجه از دست رفتن متیلاسیون لیزین ۹ هیستون (H3K9me) H3 می‌شود [۹۸، ۹۹].

کمپلکس‌های پروتئینی خاموش‌کننده (RITS, RISC) به ncRNA کوچک هدایت می‌شوند که در جفت شدن بین سانترومرها، توالی DNA مکمل و در تنظیم منفی در اهداف mRNA عمل می‌کنند [۱۰۰، ۱۰۱، ۹۲]. این کمپلکس همچنین دارای فعالیت متیل ترانسفراز برای متیله کردن لیزین ۹ در H3 (H3K9me) می‌باشد. این تغییرات موجب بکارگیری پروتئین‌های کروماتینی مثل Chp1, Chp2 و Swi6 برای استقرار دمین‌های هتروکروماتین می‌شود. RITS قادر به برهمکنش با کمپلکس دیگری به نام RDRC (کمپلکس RNA پلیمرازی وابسته به RNA) می‌شود که فعالیت پردازش RNA آن‌ها ارتباط بین بیوسنتز ncRNA های کوچک و تغییرات اپی ژنتیک را نشان می‌دهد [۱۰۲].

آرگونات ۴، پروتئین دیگری که در بلوغ و عملکرد ncRNAs کوچک نقش دارد، siRNA را به اهداف هدایت کرده و همزمان موجب متیلاسیون هیستون و DNA می‌شود [۱۰۳].

PiRNAs عوامل مهارکننده HP1a و Su در مکان‌های ژنومی خاص بوده و به همین ترتیب RNA پلیمراز II رونویسی را مهار می‌کند [۱۰۴، ۱۰۵]. PiRNA به کمپلکس پروتئینی Piwi به منطقه پروموتوری فاکتور CREB2 در سلول‌های عصبی متصل شده و متیلاسیون DNA مربوط به حافظه آن را میانجی می‌کند [۱۰۶].

این یافته‌ها شواهدی را نشان می‌دهد که مولکول‌های کوچک ncRNA در تنظیم مقررات اپی ژنتیک نقش دارند. مطالعات مکانیسمی بیشتر درباره ncRNAs کوچک که در این فرایند دخیل هستند، ممکن است نقش‌های دیگری را که هنوز در مورد اثرات متقابل اپی ژنوم مشخص نیست را نشان دهد [۹۱].

#### RNAs غیر کد کننده بلند

lncRNAs می‌توانند طولی از چند صد تا ۱۰۰ کیلو باز داشته باشند. شواهد حاکی از آن است که مناطق غیر کدکننده بلند ژنوم انسان در طی عملکرد طبیعی سلولی و بیماری رونویسی می‌شوند. lncRNAs می‌توانند از اینترون‌ها، اگزون‌ها نواحی بین ژنی بیان شوند [۲۸]. آن‌ها را می‌توان به پنج دسته تقسیم کرد: (۱) سنس، (۲) lncRNAs آنتی سنس که در جهت مخالف ژن‌های کد کننده پروتئین رونویسی می‌شوند و همپوشانی نسبی با ژن دارند، (۳) دو طرفه هنگامی که بیان آن و رونوشت کد کننده مجاور در مجاورت ژنوم نزدیک آغاز می‌شود، (۴) اینترونی زمانی که به‌طور کامل در داخل اینترون یک رونوشت ثانوی قرار دارد و (۵) lncRNAs اینترژنیک در نواحی بین ژنی بدون ژن همپوشان [۱۰۷].

LncRNAs همه‌کاره توسط چندین روش در تنظیم ژن اپی ژنتیک نقش دارند که اخیراً شناسایی شده‌اند. ای RNAs در دو فرایند اپی ژنتیکی توارثی یعنی غیرفعال‌سازی کروموزوم X و

منقوش سازی نقش دارند. lncRNAs نیز وجود دارد که در تنظیم بیان ژن از قبیل CRENA (RNA رقابتی درون زاد) دخیل می‌باشند. lncRNAs وجود دارد که در هسته و سیتوزول نقش دارد. در هسته، lncRNAs قادر به به‌کارگیری و اتصال کمپلکس (از جمله تنظیم کروماتین و پروتئین ماشین رونویسی به‌عنوان RNA پلیمراز) است که به‌طور مستقیم بیان ژن را در پروموتور ها و جایگاه ژن تنظیم و همچنین به‌طور مستقیم به DNA متصل شده و فعال‌سازی سیس و ترانس را تحریک می‌کند. علاوه بر این، اتصال lncRNA در سایت‌های DNA باعث ایجاد استیل‌اسیون و الگوی متیل‌اسیون در مکان‌های مجاور می‌شود [۱۰۹، ۱۰۸]. در سیتوزول lncRNAs قادر به اتصال snRNAs بالغ و مهار عملکرد آن‌ها و همچنین "پوشش" ساختار سوم عوامل رونویسی و عوامل پیرایشی می‌باشند [۱۰۹، ۱۰۸].

در پایان این بخش، شواهدی وجود دارد که مکانیسم‌های متعددی از تعامل اپی ژنوم برای تنظیم بیان ژن و در نتیجه انطباق فنوتیپ جبران کننده مورد نیاز در وضعیت زندگی وجود دارد. پاسخ سازگار به ورزش شامل چندین مسیر سیگنال دهی برای ایجاد هیپرتروفی، رگ زایی و دستاوردهای متابولیکی است. مسیرهای سیگنالی عوامل فعال کننده و سرکوب کننده را که بر الگوی بیان ژن تأثیر می‌گذارند، بکار می‌گیرد؛ بنابراین شگفت‌انگیز است که تنظیم اپی ژنتیک یک تنظیم چند سطحی است که ممکن است پاسخ ناشی از ورزش را هماهنگ کند.

### ۷-۳ تنظیم اپی ژنتیک، ورزش و قلب

حوادث اپی ژنتیک مانند متیل‌اسیون DNA، تغییرات هیستون و تنظیم میکرو RNA نقش مهمی در بیان ژن قلب زایی و ایجاد نمو صحیح قلب پس از تولد دارد [۱۱۰، ۱۱۱].

تغییرات اپی ژنتیکی به‌شدت تحت تأثیر سبک زندگی است. مشخص شده است که نوع رژیم غذایی و ورزش جسمانی می‌تواند منجر به تغییرات اپی ژنتیکی شود [۱۱۲]. مطالعات اخیر نشان داده است که

استرس فیزیولوژیکی، ایجاد شده توسط ورزش، می‌تواند در تغییرات اپی ژنتیک در میوکارد تعیین‌کننده باشد [۱۱۳]. با توجه به این، محققان متعددی بر مطالعات اپی ژنتیک مرتبط با افزایش تنوع فنوتیپ در افرادی که ورزش هوازی و مقاومت انجام می‌دهند تمرکز کرده‌اند، که شامل تغییرات اپی ژنتیک که می‌توانند در طول رشد جنین به علت تمرینات بدنی روی دهد می‌باشد [۱۱۴-۱۱۶]. اعتقاد بر این است که به‌خصوص، عادت‌های ورزش زنان باردار در طول دوره حاملگی، می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی متابولیسم قلب کودک را تحت تأثیر قرار دهد [۱۱۷]. این تأثیر ناشی از اتصال ترکیبات در برخی از ژن‌ها و تغییر بیان آن‌ها است که می‌تواند بر سازگاری‌های آینده در ورزش بزرگسالان تأثیر بگذارد [۱۱۸]. این ممکن است نشان‌دهنده این باشد که چرا بسیاری از مطالعات سازگاری‌های مختلف در قلب افراد تحت تمرینات ورزشی مشابه می‌باشد [۱۱۹].

این مطالعات شواهدی را نشان می‌دهد که ناهمگونی نه‌تنها با الگوهای ژن مرتبط است، بلکه با تغییرات اپی ژنتیک نیز ارتباط دارد [۱۲۰].

یک شواهد قوی در مورد اثرات اپی ژنتیکی در مجموعه‌ای از سازگاری‌های مورفولوژیکی و عملکردی با تمرینات ورزشی در قلب بزرگسالان وجود دارد [۱۲۱، ۱۲۲]. از لحاظ تاریخی، بررسی تغییرات در توالی DNA، فرایندهای ترجمه و رونویسی در قلب و مسیرهای سیگنالی داخل سلولی در شناخت وقایع میوکارد برای تمرینات ورزشی بسیار مفید می‌باشد [۱۲۳، ۱۲۴]. به‌تازگی زمینه رشد سریع میکرو RNA های قلبی بیشتر شده و درک ما از پاسخ قلبی به ورزش را گسترش داده است. با این حال، هنوز درک کمی از دیگر تغییرات اپی ژنتیک وجود دارد [۱۲۵، ۱۱۱]. در این بخش، ما اپی ژنتیک قلبی و نقش آن‌ها را در کنترل پاسخ قلبی به تمرینات هوازی و مقاومتی شرح می‌دهیم.

## ۳-۸ تمرینات هوازی

تمرینات هوازی نقش مفیدی در میوکارد، شامل هیپرتروفی قلب، کنترل متابولیسم قلب، بهبود انقباض و شل شدن، تشکیل عروق خونی جدید و کاهش محتوای کلاژن، بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدان میوکارد و کاهش اختلال عملکرد میتوکندری دارد و نشان داده شده است که برای جلوگیری از آپوپتوز کاردیومیوسیت مفید می‌باشد [۱۲۶، ۱۲۷].

در سال‌های اخیر نشان داده شده است که توسعه این فنوتیپ‌های هیپرتروفیک به‌طور مستقیم با تغییرات در مناطق تنظیم‌کننده DNA ارتباط دارد. فرایندهای اپی ژنتیک مسئول کنترل متیلاسیون و استیلاسیون کروماتین از طریق هیستونها در قلب نشان داده شده است. علاوه بر این، یک کلاس از RNAs غیر کدکننده نشان داده است که نقش مهمی را در کنترل فرایندهای هیپرتروفی قلب بازی می‌کند [۱۲۸، ۱۰۵].

هیپرتروفی غیرعادی ناشی از اضافه‌بار حجم با افزودن سارکومرها به‌صورت سری و رشد کاردیومیست طولی مشخص می‌شود. فنوتیپ این بازسازی به‌طور معمول مربوط به تمریناتی مانند دویدن است که در آن حجم بیش‌ازحد موردنیاز است. تجدید ساختار بطن چپ القا شده توسط محرک‌های فیزیولوژیک منجر به حفظ یا حتی افزایش عملکرد بطن چپ می‌شود [۱۲۹، ۱۱۴].

از سوی دیگر، بیماری‌های قلبی و عروقی مرتبط با فنوتیپ هیپرتروفی قلب، راهکارهایی برای درمان‌های دارویی و غیر دارویی برای پیشگیری و درمان این فنوتیپ ایجاد کرده است. برخی مطالعات در دهه‌های اخیر نشان داده‌اند که دست‌کاری HDACs ممکن است درمان جالبی باشد، زیرا ارتباط آن با فاکتورهای رونویسی و هیستون‌ها به تنظیم این فنوتیپ هیپرتروفی قلبی کمک می‌کند [۱۳۰، ۱۳۳]. این تنظیم ژنی توسط مکانیسم‌های اپی ژنتیک به نظر می‌رسد نقش کلیدی در رشد قلب و سازگاری آن با محرک‌های تولیدشده در قلب در دوره پس از تولد داشته باشد [۱۳۴]. همان‌طور که



قبلاً توضیح داده شد، هیستونها توسط چند مکانیسم اصلاح می‌شوند که ممکن است باعث فعال شدن یا سرکوب بیان ژن شوند.

### ۱-۸-۳ متیلاسیون DNA

به نظر می‌رسد که ورزش جسمانی تنظیمات اپی ژنتیک را به همراه دارند که دارای مزایای متعددی است [۱۳۵، ۱۱۵، ۱۲۷]. ورزش منافع قلب و عروق مناسبی را ترویج می‌دهد اما در عین حال مشارکت مکانیسم‌های متیلاسیون هنوز کاملاً روشن نشده است. مطالعات متعددی وجود دارد که تمرینات ورزشی و بهبود سلامت قلب و عروق را شامل می‌شود، اما تعداد کمی از متیلاسیون درمانی وجود دارد [۱۳۶-۱۳۸].

دنیام و همکاران تمرینات ورزشی دو سرعتی را اعمال کرده که افزایش آمادگی قلب و عروق ۱۲ شرکت‌کننده جوان سالم و بهبود حداکثر عملکرد آن‌ها همراه با کاهش غلظت لیپوپروتئین‌های بد و تغییرات متیلاسیون DNA در ژنوم اسپرم را نشان داد. چندین ناحیه CpG و مناطق پروموتور ژنی بعد از ورزش دمتیله شدند که نشان‌دهنده افزایش تغییرات رونویسی ژنوم، از جمله فاکتور رشد اپیدرمی ۱ (EGF) و کاهش بیان ژن است. میکرو RNAs مثل miR-21 و miR-210 (ژن MIR21) متیلاسیون DNA ژن‌های دخیل در بهبود کارکرد قلب را تغییر می‌دهند [۱۳۹]. در نهایت، تمرینات ورزشی می‌توانند بیان ژن را برای ترویج سلامت و جلوگیری از بیماری تغییر دهند و شواهدی وجود دارد که متیلاسیون در این فرایند انطباق دخیل است که کمک می‌کند تا سلامت تنفسی و قلب و عروق و بازسازی آن بهبود یابد. ورزش، به‌عنوان تنظیم‌کننده اپی ژنتیک، پتانسیل لازم برای مقابله با فرآیندهای پاتوفیزیولوژی و تغییرات مرتبط با سلامت در عضلات اسکلتی، سلول‌های قلب و عروق و غیره را بکار می‌برد [۷]. مکانیسم‌های مولکولی ذکر شده همانند تنظیم متیلاسیون هنوز به‌طور کامل

مشخص نشده‌اند زیرا ارتباط آن‌ها با جمعیت‌ها، دوز-پاسخ، حالت و شدت ورزش هنوز کامل مشخص نیست.

## ۲-۸-۳ استیلاسیون هیستون‌ها

HDACs بیشترین مورد مطالعه آنزیم‌های تنظیم‌کننده در ارتباط با مکانیسم‌های اپی ژنتیک مربوط به فنوتیپ هیپرتروفی قلبی می‌باشند. مطالعات حیواناتی مانند ژنگ و همکاران (۲۰۰۲) مشارکت این مکانیسم‌های اپی ژنتیک مربوط به اختلالات قلبی را نشان می‌دهد [۱۳۳]. در سال ۲۰۰۲ این گروه یک مقاله در مجله Cell منتشر کردند که نشان دادند دو HDAC کلاس II مسئول کنترل فنوتیپ هیپرتروفی قلبی در تعامل با فاکتور ۲ افزایش دهنده میوسیت می‌باشد (MEF2)، که یک عامل رونویسی است و با چند ژن مسئول بیماری قلبی جنینی مرتبط است [۱۳۳]. این حیوانات جوان هنوز در شرایط عدم وجود استرس هیچ تفاوتی را از لحاظ عملکرد قلبی و مورفولوژی در مقایسه با گروه کنترل نشان نمی‌دهند ولی با این حال با پیر شدن یا فشار اضافه بار یا تحریک توسط کلسینورین (یک فعال‌کننده مهم مسیر پیش التهابی و پیش-ترومبوز) این حالت را نشان می‌دهند: این حیوانات دارای یک فنوتیپ بارزی از هیپرتروفی پاتولوژیکی قلب می‌باشند. نویسندگان این هیپرتروفی را به فعالیت بیش از حد MEF2 نسبت دادند؛ بنابراین، در این مطالعه نتیجه‌گیری شد که HDAC کلاس II ممکن است در قلب بزرگ‌سالان به‌عنوان سرکوب‌کننده ژن‌های بار جنین عمل کند و دست‌کاری آن به‌عنوان یک هدف بالقوه درمانی می‌باشد [۱۳۳].

بعدها در سال ۲۰۰۴، همان گروه تحقیقاتی، یک مطالعه جدید منتشر کرد که بار دیگر نقش HDACs کلاس II را به‌عنوان سرکوب‌کننده‌های هیپرتروفی پاتولوژیکی قلبی نشان دادند [۱۳۰]. در این مطالعه آن‌ها یک حیوان جهش‌یافته برای HDAC5 ایجاد کردند که همچنین کمبود HDAC9 نیز به‌صورت خودبه‌خودی با پیری همراه شده و دارای فنوتیپ هیپرتروفی پاتولوژیک بود. برای تأیید

نقش این HDAC ها به عنوان کنترل کننده های فرآیند تجدید ساختار غضروف، نویسندگان حیوانات دوگانه جهش یافته برای هر دو HDAC ( HDAC9 و HDAC 5 ) ایجاد کردند و درصد بالایی از این حیوانات در طی دوره جنینی مردند [۱۳۰].

یکی از قوی ترین سلاح ها برای پیشگیری و رفع این فنوتیپ هیپرتروفی قلبی، تمرینات ورزشی است [۱۴۰، ۱۴۱]. ورزش جسمانی به عنوان ابزار مؤثر غیر دارویی مورد استفاده قرار گرفته است، با این حال، در مورد نقش آن در مکانیسم های اپی ژنتیک در قلب موارد کمی شناخته شده است. در مطالعه اخیر توسط سوسی و همکاران (۲۰۱۶)، حیوانات با پروتکل ورزش هوازی که حجم و شدت ورزش برابر با یک ورزشکار بود، ورزش داده شدند [۱۳۵]. گروهی از حیواناتی که تحت تمرینات ورزشی در این پروتکل قرار گرفتند کاهش قابل توجهی از HDAC4 را نشان می دهند که یک کلاس HDAC II است که همچنین با ایجاد هیپرتروفی پاتولوژیک قلبی همراه است [۱۳۵]. این HDAC4 توسط پرومتئین کینازهای I و II وابسته به کلسیم/ کالمودولین (CAMKI و CAMKII) فسفریله می شود که یک آنزیمی می باشد که ارتباط بسیار قوی با هیپرتروفی پاتولوژیک قلب دارد. با این مطالعه، نویسندگان برای اولین بار نشان دادند که فعالیت هوازی ممکن است قادر به تنظیم بیان HDAC کلاس II با تنظیم بیان ژن بار ژنتیکی جنین باشد، بنابراین به عنوان یک جایگزین درمانی برای اختلالات قلبی عمل می کند. علاوه بر این در این مطالعه مشخص شد که ورزش قادر است که بیان  $HP1\beta$  (پروتئین هتروکروماتین  $\beta$  ۱) را مدوله کند که یک کورپرسور MEF2 بوده و در مهار بیان ژن های برنامه دهی جنینی نقش دارد [۱۳۵].

در سال ۲۰۰۷، مونتگومری و همکارانش مطالعه ای را انجام دادند که اهمیت کلاس I هیستون (HDAC1 و HDAC2) برای رشد و عملکرد قلبی را نشان داد [۱۳۲]. نویسندگان نتیجه گرفتند که این دو HDAC نقش اضافی داشته به طوری که حذف اختصاصی هر یک از این ها هیچ

تفاوتی در نمو و یا عملکرد قلب نداشته ولی با این حال زمانی که این دو به طور خودبه خود حذف می شوند باعث افزایش میزان کشندگی در این حیوانات می شوند [۱۳۲]. مطالعات دیگری نشان داد که تمرینات شنا هوازی باعث افزایش بیان HDAC1 و کاهش بیان HDAC3 شد [۱۳۵]. این داده‌ها با مطالعات دیگری که در مدت ۴ هفته تمرینات تردمیل مورد استفاده قرار گرفته است، هماهنگ هستند، نویسندگان همچنین افزایش بیان HDAC1 را با ورزش هوازی نشان دادند [۱۴۲]. در این مطالعه، نویسندگان نتیجه گرفتند که موش‌های دیابتی (db / db) دارای مکانیسم جبرانی بین دو HDAC (HDAC1 و HDAC2) هستند و HDAC2 پس از هفته چهارم کاهش می‌یابد، زمانی که هیپرتروفی قلبی وجود دارد، نشان می‌دهد که احتمالاً HDAC2 با هیپرتروفی قلبی بیشتر از HDAC1 ارتباط دارد [۱۴۲].

### ۳-۸-۳ میکرو RNAs

بسیاری از miRNAs به عنوان اهداف درمانی برای اختلالات قلبی استفاده می‌شوند [۱۴۴، ۱۲۸، ۱۲۹، ۱۴۳]. در سال ۲۰۰۶، ون و همکاران در مجله PNAS یک الگویی از miRNAs قلبی در پاسخ به تنگی آئورت یا بیان کالسیینورین فعال را نشان دادند و ممکن است نقش مهمی را برای هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب و فنوتیپ قلب داشته باشند. در این مطالعه، از ۱۶ miRNAs که در پاسخ به CT و فعال شدن کالسیینورین تنظیم بالا و پایین داشتند انتخاب شدند [۱۲۸]. یکی از برجسته‌ترین میکرو RNAs miRNA-195 بود، بنابراین آن‌ها یک حیوانی با بیان بیش از حد این miRNA تولید کردند. این حیوانات از هفته ششم بعد از تولد، افزایش خودبه‌خودی میوکسی با اختلال عملکرد قلبی را نشان دادند [۱۲۸]؛ بنابراین، شناسایی miRNAs که به طور متفاوت در شرایط استرس قلب بیان شده‌اند به عنوان فرصت‌های جدید در جستجوی رویکردهای درمانی برای اختلالات قلبی باز کرد.

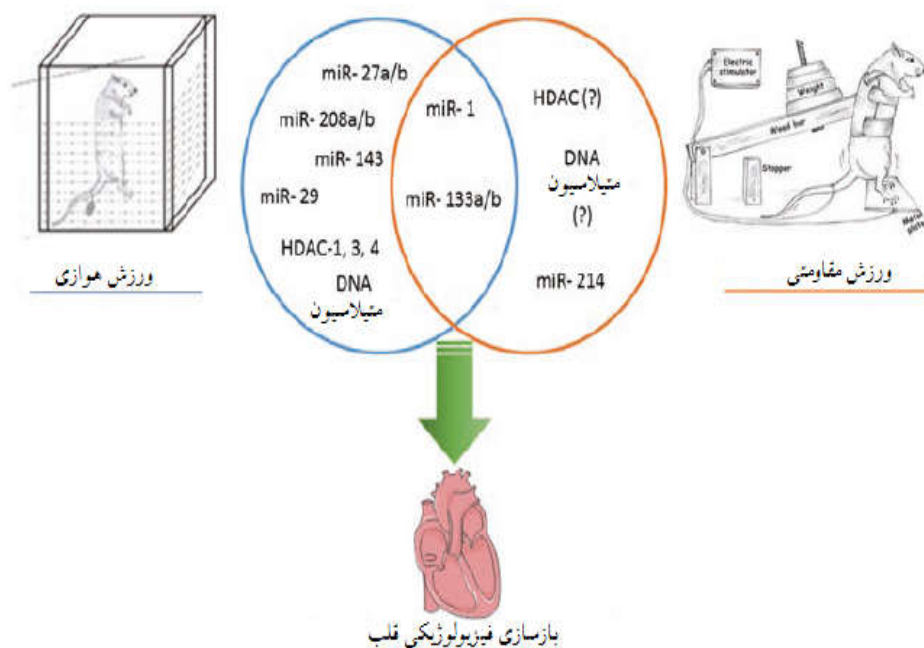
بسیاری از مطالعات اثربخشی تمرینات بدنی را در تعدیل بیان چند miRNAs در قلب نشان داده‌اند، در نتیجه تنظیم چندین ژن هدف در فرآیندهای هیپرتروفی علیه محرک‌های پاتولوژیک و فیزیولوژیک، تحت این شرایط، ورزش جسمانی یک درمان مهم غیر دارویی برای پیشگیری و معکوس کردن فرآیندهای آسیب‌شناختی می‌باشد [۱۱۵، ۱۱۶، ۱۲۹، ۱۴۰].

در سال ۲۰۱۵، لیو و همکاران نشان دادند که miRNA-222 برای ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب در پاسخ به فعالیت هوازی شنا و تردمیل مورد نیاز می‌باشد. علاوه بر این، این miRNA به نظر می‌رسد اثرات محافظتی قلبی را در برابر تغییر پاتولوژیکی مجدد قلب نشان می‌دهد [۱۴۵]. در این مطالعه دو حیوان مدل تحت تمرینات ورزش هوازی با تردمیل و شنا برای شناسایی میکرو RNAs مورد استفاده قرار گرفتند که به‌عنوان یک الگوی بیانی بوده و باعث القاء هیپرتروفی پاتولوژیکی قلب در این دو مدل شدند [۱۴۵]. در مدل‌های ورزش شنا و دو، میزان بیان miRNA-222 به ترتیب به‌اندازه  $1/2$  و  $2/8$  برابر افزایش یافت ( $p < 0.003$  و  $0.02$ ) بنابراین به‌عنوان میکرو RNA مورد نظر انتخاب شد.

پس از انتخاب miRNA-222، نویسندگان یک حیوان ترازیخت با بیان بیش‌ازحد این miRNA ایجاد کرده و آسیب‌های ایسکمیک در این حیوانات ایجاد کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که بیان بیش‌ازحد این miRNA باعث اثر محافظت قلبی با کاهش محتوای فیبروتیک در مقایسه با گروه کنترل گردید [۱۴۵].

فعالیت هوازی قبلاً به‌عنوان تعدیل‌کننده بیان چند miRNAs مسئول بازسازی قلب شناخته شده است [۱۴۶، ۱۴۷، ۱۳۵]. در سال ۲۰۱۱، سوسی و همکاران نشان داد که بیان miRNA-29c با ورزش شنا افزایش یافته و با بیان محتوای کلاژن همبستگی منفی داشته و موجب بهبود ناراحتی‌های قلبی گردید [۱۱۵]. فرناندیس و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که همان پروتکل ورزش هوازی شنا

باعث افزایش بیان قلب miRNAs-27a و به دنبال آن کاهش miRNA-143 شد که به‌عنوان اجزاء هدف مستقیم سیستم آنژیوتانسین رنین (RAS) به‌طور مستقیم مرتبط با بازسازی قلب می‌باشد [۱۲۷]. تمرینات با افزایش رگ زایی موجب بازسازی فیزیولوژیکی قلبی شده که با کاهش Spred-1 همراه بوده که موجب افزایش مسیرهای سیگنالی پیش-رگ زایی مانند ERK / Raf-1 می‌شوند [۱۴۸]. علاوه بر این miRNA-126 همچنین پروتئین PI3KR2 را مورد هدف قرار می‌دهد که میزان آن در گروه‌های تحت ورزش کاهش یافته و باعث افزایش در مسیر سیگنال دهی PI3K/Akt/eNOS

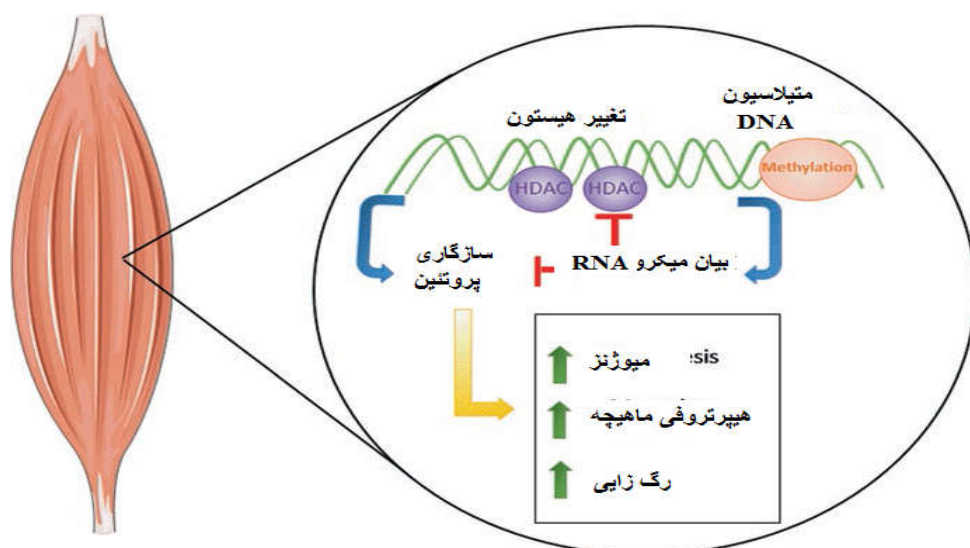


در این گروه‌ها گردید [۱۴۸] (شکل ۱۶,۳).

شکل ۱۶،۳ شماتیک خلاصه‌ای از تنظیم اپی ژنتیک قلب در بازسازی قلب القاء شده توسط ورزش هوازی و مقاومتی در مدل حیوانی. میکرو RNA های دخیل در پاسخ سازگاری به ورزش هوازی، پاسخ سازگاری به ورزش مقاومتی و هر دو پاسخ ورزش. متیلاسیون و استیلاسیون به‌عنوان تنظیماتی برای پاسخ‌های تمرینات هوازی شناخته شده‌اند ولی در پاسخ به تمرینات مقاومتی دخیل نمی‌باشند. تمامی تنظیمات اپی ژنتیکی با هم برهمکنش می‌دهند تا بتوانند بازسازی فیزیولوژیکی قلب را هم ساز نمایند. MiRNAs (میکرو RNA)، HDAC (هیستون داستیلازها) [۱۴۸، ۱۵۴، ۱۵۵، ۲۳۹]

#### ۳-۸-۴ ورزش مقاومتی

مطالعات متعدد نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی دارای اثرات مفیدی بر مورفولوژیک و انقباض قلبی است و می‌تواند به‌طور بالقوه یک درمان مؤثر برای شرایط بالینی مختلف مثل بیماری قلبی باشد [۱۴۹، ۱۵۰]. به خوبی ثابت شده است که پس از - بار قلبی به علت افزایش متناوب فشارخون در طی ورزش مقاومتی باعث فشار بیش‌ازحد به بطن چپ می‌شود. این تحریک فشار متناوب به قلب موجب افزایش عرض سلول‌های قلبی عروقی می‌شود و در نتیجه ضخامت دیواره سمت چپ بطنی را افزایش می‌دهد. این ویژگی‌های هیپرتروفی قلبی که در ورزشکاران وزنه‌بردار مشاهده می‌شود، به‌عنوان انقباض فیزیولوژیکی تعریف می‌شوند [۱۲۷]. برعکس، هیپرتروفی قلبی در واکنش به موقعیت‌هایی مانند فشارخون بالا و بیماری‌های دریچه رخ می‌دهد که به‌عنوان انقباض پاتولوژیک تعریف می‌شوند [۱۵۱]. گرچه هیپرتروفی قلبی در سیستم قلب و عروق در حال حاضر با تمرین مقاومتی ایجاد شده است [۱۵۲] در مورد مکانیسم‌های مولکولی مسئول میانجی‌گری اشکال مختلف هیپرتروفی قلبی شناخت کمی وجود دارد (شکل ۴، ۱۶).



شکل ۱۶،۴ شماتیک خلاصه‌ای از تنظیم اسکلتی-عضلانی در پروسه بیولوژیکی مربوط به تمرینات ورزشی. متیلاسیون DNA، استیلاسیون هیستون و میکرو RNAs سنتز پروتئین را تنظیم و روی میوژنز، هیپرتروفی و رگ‌زایی دخالت دارند (۲۳۹).

تمرین مقاومتی موجب سازگاری سیستم قلب و عروق می‌شود که سال‌ها نادیده گرفته شده است، بنابراین بسیاری از مکانیسم‌های تمرین مقاومتی القاء سازگاری قلب و عروق هنوز کشف نشده‌اند [۱۴۹، ۱۵۳]. یکی از مشکلات اصلی هنوز عدم وجود حیوانات مدل با پروتکل‌های مشابه تمرین مقاومتی برای انسان است. گروه ما و دیگران از یک مدل حیوانی با تمرین مقاومتی استفاده کرده‌اند که ورزش را برای بدن‌سازی در موش صحرایی تقلید می‌کنند و امروزه بیشترین کاربرد آن توسط بسیاری از آزمایشگاه‌ها می‌باشد [۱۵۴].

در سال ۲۰۰۵ گروه ما با استفاده از این مدل حیوانی تمرین مقاومتی، هیپرتروفی بطن چپ در موش صحرایی در پاسخ به تمرین مقاومتی را نشان داد [۱۵۵]. میزان هیپرتروفی بطن چپ در گروه تمرین



کرده (۱۲ درصد) مشابه با داده‌های گزارش شده در برخی مطالعات انسانی شامل تمرینات وزنه‌بردار برای بیش از ۳ ماه بود [۱۵۶، ۱۵۷]. علاوه بر این گروه ما مورفولوژی میوسیت های بطن چپ را بعد از ۸ هفته تمرینات مقاومتی موردبررسی قرار دادند. در این مطالعه تأیید شده است که مدل تمرین مقاومتی، افزایش عرض و حجم میوسیت های بطن چپ را در مقایسه با حیوانات کنترل نشان داد [۱۵۸].

بسیاری از محققین روی مطالعات miRNA به‌ویژه در زمینه سیستم قلبی عروقی متمرکز شده‌اند [۱۵۹] ولی با این حال اطلاعات کمی درباره الگوهای بیان آن‌ها یا نقش میکرو RNAs در هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب به‌ویژه در رابطه با تمرینات مقاومتی موجود می‌باشد [۱۲۷]. از طرف دیگر در مطالعات مربوط به آنالیز بیان miRNAs قلب با استفاده از آنالیز ریز آرایه مشخص شده است که میکرو RNAs بیان نامنظمی در قلب موش‌های دارای هیپرتروفی پاتولوژیک قلب دارا می‌باشند [۱۲۸]. در این رابطه، نیمرخ بیان miRNA تحت شرایط تجربی یا بالینی هیپرتروفی قلبی مشخص شده است [۱۶۰]. مطالعات حاکی از وجود میکرو RNAs ضد هیپرتروفی (-miRNA-1-133-26-9) miRNA-143, -103, -130a, -146a, -21, و میکرو RNAs پیش هیپرتروفی (98-29-378-145 miRNA-143, -103, -130a, -146a, -21, -195, -499, -34a/b/c, -497, -23a, -15a/b) در قلب می‌باشد [۱۲۷]. جالب توجه است، در آزمایشات با انقباض آئورت که باعث افزایش هیپرتروفی قلب می‌شود، موجب کاهش miRNA-1 و -۲۰۸ می‌شود، درحالی که بیان بیش از حد miRNAs-208a و -۴۹۹ درگیر با هیپرتروفی مغزی پاتولوژیک می‌باشد [۱۶۱-۱۶۴].

همچنین حیواناتی که تمرین مقاومتی داشتند انقباض و انبساط قلب در آن‌ها بهبود یافت [۱۵۸، ۱۶۵]؛ و پینتر و همکاران نشان دادند که بهبود در انقباضات میوسیت قلب ناشی از افزایش در فعالیت ATPase میوسین، عضلات پاپیلاری توسعه یافته در نیروی ایزومتریک و جریان کلسیم در گروه

تحت تمرین می‌باشد [۱۶۵]. این نتایج با نتایج مطالعات دیگر که عملکرد قلبی در افراد تحت تمرینات مقاومتی تغییر نیافته است مطابق نیستند [۱۵۷]. اگرچه، ملو و همکاران. تمام مکانیسم‌ها را بررسی نکردند، افزایش بیان پروتئین‌های تنظیم‌کننده کلسیم مانند Serca 2a که در سلول‌های گروه ورزشی در این مطالعه نشان داده شده است که در سلول‌های بطنی موش صحرایی عامل ۹۲ درصد از جذب مجدد  $Ca^{2+}$  می‌باشد و بخشی از بهبود عملکرد قلب به این خاطر می‌باشد [۱۵۸، ۱۶۶]. از این داده‌ها، گروه ما برای اولین بار برای شناسایی میکرو RNA هدف Serca-2a که به صورت متفاوتی در بطن چپ قلب در اثر تمرین مقاومتی بیان شده استفاده کردند. از طریق آنالیزهای خارج از محل و با هدف قرار دادن miRNA مشخص شده که بین Serca2a و miRNA-214 ارتباط وجود دارد. نتایج ما نشان داد که کاهش سطوح miRNA-214 در گروه ورزشی می‌تواند افزایش بیان Serca2a را توضیح دهد. این رابطه بسیار جذاب است، زیرا نتایج ما نشان می‌دهد که تنظیم Serca2a توسط miRNA-214 به وسیله تمرین مقاومتی رخ می‌دهد [۱۵۸]. با این حال، میکرو RNAs دیگر نیز ممکن است در تنظیم Serca 2a عمل کنند. گورها و همکاران نیز نشان دادند که تخلیه ژنتیکی miRNA-22 پروتئین‌های هدف را که به عنوان عامل رونویسی برای بیان Serca2a عمل کرده و به کاهش عملکرد قلبی در هنگام نارسایی قلبی کمک می‌کند و والکویست و همکاران نیز نشان دادند که miRNA-25 بیان Serca2a را تنظیم کرده و در کاهش عملکرد قلب در طول نارسایی قلبی نقش دارد [۱۶۸، ۱۶۹]. از سوی دیگر، miRNA-214 همچنین می‌تواند در تنظیم دیگر پروتئین‌های انقباضی مثل تبادل گر سدیم/کلسیم  $(NCX)$ ، CamKII و سیکلوفیلین D عمل کند [۱۶۹]. اگرچه ما و سایر محققین از مدل حیوانی برای تمرینات مقاومتی و مطالعه سازگاری‌های قلبی عروقی استفاده کردند ولی هنوز داده‌های کمی در رابطه با نقش miRNAs در عملکرد انقباضی و شل سازی قلب در دست می‌باشد.

انقباضات قلبی عروقی بستگی به بیان زنجیره سنگین  $\alpha$  و  $\beta$ -میوزین (MHC) دارد، زیرا MHC پروتئین اصلی انقباضی قلب بوده و برای کارآیی عملکرد قلبی بسیار مهم است. مطالعات نشان داده است که تغییر از  $\alpha$ - به ترکیب  $\beta$ -MHC قلب بزرگسال در شرایط پاتولوژیک همراه با بیان بالاتر از برنامه‌ریزی ژن جنین همراه شده که با اختلال عملکرد قلب ارتباط دارد [۱۶۳]. باراونا و همکاران با استفاده از مدل حیوانات ورزش مقاومتی نشان دادند که هیچ‌کدام از نشانگرهای مولکولی هیپرتروفی قلب پاتولوژیک در موش‌های مقاومتی تغییر نکرد [۱۵۵]. جالب‌توجه است که miRNA-208 کدگذاری شده توسط ژن  $\alpha$ -MHC در رشد قلب پاتولوژیک و بالا بردن بیان  $\beta$ -MHC نقش داشته باشد [۱۶۳]. ورزش شنا در حجم بالا، بهبود عملکرد دیاستولیک قلبی را بهبود بخشیده و موجب ایجاد هیپرتروفی قلبی و کاهش بیان miRNA-208a می‌گردد [۱۳۵]. از طرف دیگر وان روجی و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که برای بیان  $\beta$ -MHC در پاسخ به محرک‌های پاتولوژیکی لازم است که miRNA-208a به میزان زیادی بیان شود [۱۲۸]. اگرچه داده‌ها نشان می‌دهد که تغییرات فنوتیپ‌های مختلف در پاسخ به وضعیت پاتولوژیک مشاهده شده توسط تغییرات miRNA تنظیم می‌شود، اما در مورد مکانیسم‌های اپی ژنتیک قلبی با تمرینات مقاومتی اطلاعات کمی وجود دارد.

### ۳-۹ تنظیم اپی ژنتیک، ورزش و عضله اسکلتی

توده عضلانی به بیش از یک سوم وزن یک فرد بالغ سالم می‌رسد، بنابراین عضله اسکلتی یکی از بافت‌های فراوان بدن انسان است. کارکرد اصلی این بافت عبارت‌اند از سفت شدن، حرکات مفصلی، تولید گرما و کنترل کالری می‌باشد [۱۷۰]. عضله اسکلتی از سلول‌های استوانه‌ای و طولانی تشکیل شده و با حضور هسته‌های بسیاری در دسته‌های سازمان‌یافته‌اند. این ویژگی چندهسته‌ای به این بافت یک پلاستیسیته داده و باعث پاسخ سریع به محرک‌های مختلف مانند تغذیه‌ای، مکانیکی، هورمون و

همورال می‌شود [۱۷۱]. این پاسخ‌ها همچنین سازگاری در عضله اسکلتی ایجاد می‌کند که ممکن است سودمند یا مضر باشد و به نوبه خود به عوامل فیزیولوژیکی مرتبط می‌باشد [۱۷۱].

در حال حاضر بسیار روشن است که تعدادی از بیماری‌ها، به‌ویژه بیماری‌های مزمن متابولیکی باعث تحریک‌هایی می‌شوند که پاسخ‌های مضر را در عضلات اسکلتی ایجاد می‌کنند [۱۷۲-۱۷۴]. کاشکسی عضله [۱۷۵]، سارکوپنی [۱۷۶]، فرایندهای التهابی در عضله اسکلتی [۱۷۷] و رفراکشن ریزعروق [۱۷۸] نمونه‌های کمی از پاسخ‌هایی می‌باشند که عضله اسکلتی می‌تواند در اثر محرک‌های پاتولوژیکی از خود نشان دهد. تمام این فرآیندها پاسخ‌هایی هستند که از طریق تغییرات غیرمستقیم مولکولی اتفاق می‌افتند و به نوبه خود می‌توانند بدون تغییر در DNA، مثلاً با تحریک بیان RNAs غیر کد کننده به‌عنوان miRNAs، به‌وسیله القاء استیلایسیون یا داستیلایسیون کروماتین و نیز از طریق پروسه‌های متیلایسیون هماهنگ می‌شوند [۱۸۰، ۳، ۱۷۱، ۱۷۹].

از سوی دیگر، محرک‌هایی وجود دارند که باعث تغییر در عضلات اسکلتی می‌شوند، اما این تغییرات مفید هستند. در مورد ورزش جسمانی، انقباض عضلانی باعث افزایش توده عضلانی [۱۸۱] افزایش آنژیوژنز [۱۸۲] و افزایش سنتز میتوکندری می‌شود [۱۸۳]. این فرآیندها همچنین می‌توانند بدون تغییر در DNA رخ دهند [۳]. ورزش منظم، به نوبه خود، همچنین می‌تواند پاسخ‌های ایجاد شده توسط بعضی از بیماری‌ها در عضله اسکلتی را سرکوب و به‌عنوان یک ابزار درمانی عمل کند.

با تمام آنچه تا به حال گفته شد می‌توان درک کرد که عضله اسکلتی با محرک‌هایی سازگار است که افراد در زندگی طی می‌کنند. پاسخ به این محرک‌ها، مفید یا مضر، به مسیرهای مختلف سیگنالی مرتبط است، مثلاً PI3K / AKT / mTOR که به سنتز پروتئین و هیپرتروفی کمک می‌کند [۱۸۴] و مسیرهای تخریب مانند مسیر PTEN و FOXO [۱۸۵].

فسفریلاسیون و فعال شدن AKT بستگی به سیگنال‌های مختلفی نظیر فاکتورهای رشد سیتوکین و هورمون دارد، این فعال شدن مشروط به فسفریلاسیون PI3K است [۱۸۴]. حیواناتی که ژن AKT1 خاموش شده است رشد عضلانی ناقصی داشتند [۱۸۶] در حالی که افزایش بیان این ژن موجب هیپرتروفی بافتی در موش گردید [۱۸۷].

یکی دیگر از اهداف مهم AKT در تروفی عضلات اسکلتی تنظیم رونویسی ژن از طریق غیرفعال کردن FOXO است که یک عامل رونویسی برای فعال‌سازی ژن‌های درگیر در اجزای سیستم پروتئولیتیک هماهنگ با سیستم پروتئوم-یوبی کوئیتین است [۱۸۸].

ایزوفرمهای FOXO عمدتاً در اندامک‌های هسته‌ای قرار دارند که در فرم فعال بیان می‌شوند، اما هنگامی که توسط AKT فسفریله شوند پروتئین FOXO در سیتوزول گیر افتاده و قادر به رونویسی ژن‌های درگیر در فرآیند آتروفی عضلانی نیستند. بنابراین، در وضعیت آتروفی عضله، روند کاهش سیگنال AKT باعث رونویسی اتروگین-۱ و MuRF1، دو جزء عضله اسکلتی از لیپازهای یوبی کوئیتین E3 می‌شوند [۱۸۸، ۱۸۴، ۱۸۵].

یک پروتئین مهم دیگر PGC-1 $\alpha$  می‌باشد که یک هم‌فعال‌ساز رونویسی است و ژن‌های دخیل در متابولیسم انرژی و بیوژنز میتوکندری را تنظیم می‌کند. این پروتئین با چندین عامل رونویسی با اتصال به گیرنده‌های هسته‌ای ارتباط برقرار می‌کند [۱۸۹].

عملکرد خوب ماشین عضلانی انقباضی با بیان کافی برخی از مسیرهای پروتئین همراه است، تغییرات در این مسیرها به پلاستیسیته عضله اسکلتی کمک می‌کند و مکانیسم‌های اپی ژنتیکی آن‌ها را کنترل می‌کنند؛ بنابراین، در این بخش از فصل، ما در مورد چگونگی تأثیر مکانیسم‌های اپی ژنتیک روی عضلات اسکلتی بحث می‌کنیم.

## ۱-۹-۳ متیلاسیون

ویتامین B6 و B12 که از تغذیه به دست می‌آیند، متابولیسم هموسیستئین را تنظیم می‌کنند که محصول اپی ژنتیک متیلاسیون / DNA / RNA پروتئین می‌باشد [۱۹۰]. هیپر هموسیستئینمی (HHCy) که با ضعف سالخوردگان همراه است، به کمبود ویتامین مرتبط است و عامل خطر برای بیماری‌های قلبی عروقی و عصبی، و همچنین شکستگی‌های استخوانی و عوارض در دوران بارداری است. در یک مطالعه‌ای از یک برنامه ورزشی برای برگرداندن تغییرات القاء شده توسط HHCy در موش‌های CBS+/- استفاده کردند که نتایج بررسی‌ها میزان خستگی بیشتر را نشان داد که ناشی از کاهش میزان ATP و تولید نیروی انقباضی پایین بود. تغییرات مولکولی، با افزایش در طول HHcy بعد از ورزش معکوس شد: مقدار NRF-1، یک تنظیم‌کننده رونویسی از عامل رونویسی میتوکندری (mtTFA) A، همراه با مقدار پروتئین mtTFA در سلول‌های تحت درمان با هموسیستئین کاهش یافت، اما با افزایش پروتئین‌های DNMT3a و DNMT3b و سطح متیلاسیون DNA در عضلات اسکلتی همراه بود [۱۹۱].

سایر مطالعات ژن‌های منقوش شده در شبکه‌های ژنی اسکلتی عضلانی را شناسایی کرده و تغییرات متیلاسیون DNA مرتبط با ورزش را مشاهده کردند. متا آنالیزهای بیوانفورماتیک فقط توانستند که ژن‌های مرتبط با ورزش را نقشه یابی کنند و نشان دادند که الگوی کلی متیلاسیون می‌تواند به‌عنوان پیش‌بینی کننده انتخاب جمعیت و کمیت ورزش باشد. برخی از ژن‌هایی که در واکنش به فعالیت ورزشی متیله شده‌اند (INS, SGCE, PLAGL1, UBE3A, MEG3, RB1) برای شبکه‌های ژنی عضلانی مهم بودند [۱۹۲].

ویزین و همکاران همچنین نشان داد که متیلاسیون DNA با ورزش (۶۰ درصد از لوکوس) کاهش می‌یابد، که بیانگر افزایش رونویسی ژن است، متیلاسیون DNA مرتبط با ورزش در میان افراد مسن

قوی‌تر بود (سن حدود ۳۰ درصد از تغییرات است). در میان افراد مسن، ژن‌هایی که متیلاسیون DNA را نشان می‌دهند کاهش یافته و در بخشی از تنظیمات miRNA-19b می‌باشند که سرکوب کننده تومور به حساب می‌آیند. مداخلات تمرینی کنترل شده می‌تواند به اپی ژنوم سن، به خصوص در میان بیماران مسن‌تر که معمولاً یک فنوتیپ بیماری از جمله احتمال ابتلا به سرطان و قلب و عروق را دارند کمک کند [۱۹۳].

شدت ورزش برای تغییرات مثبت اپی ژنتیکی از نظر تولید میتوکندری مفید است. مردان سالمی که دوچرخه‌سواری ۷۳، ۱۰۰ و ۱۳۳ درصد داشتند دارای خروجی قدرت پیک (PPO) ۱ و تغییرات پس از ورزش در بیان ژن PGC-1 $\alpha$  (فعال کننده ۱ آلفا گیرنده گاما فعال شده - تکثیر کننده پراکسیزوم، یک پروتئین کد شده توسط ژن PPARGC1A) بودند که در بیوپسی عضله اسکلتی نقش داشت. به‌طور قابل توجهی افزایش در سطوح mRNA تنظیم کننده‌های Sirt-1، PDK4 و RIP140 (ژن‌های متابولیکی) نیز رخ داده است [۱۹۴].

## ۲-۹-۳ میکرو RNAs

MiRNAs بخشی از کلاس RNAs غیر کد کننده هستند و مطالعات فراوانی درباره این مولکول‌ها در عضلات اسکلتی وجود دارد. MiRNAs بیان بسیاری از پروتئین‌های کد شده را در بدن انسان کنترل می‌کند؛ بنابراین، بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی توسط miRNAs در یک حالت پس از ترجمه کنترل می‌شوند. عضله اسکلتی همراه با بافت قلبی دارای مجموعه‌ای از miRNAs، از جمله miRNA-1 است که myomiRs نامیده می‌شوند [۱۹۵]. ولی لازم به ذکر است که miRNA-206 فقط در عضله اسکلتی بیان شده و miRNA-208a فقط در قلب بیان می‌شود. این miRNAs بیوژنز، بازسازی و نگهداری بافت عضله اسکلتی را کنترل می‌کنند [۱۹۶]. در موارد بیماری مزمن، تشخیص غیرطبیعی

این عوارض همراه با آسیب به عضلات اسکلتی و قلب مرسوم می‌باشد. MicroRNA-1 و microRNA-206 بسیار مشابه هستند. قسمت سنجاق سر این دو میکرو RNA در ۳ جفت باز متفاوت بوده و در ناحیه اصلی مشابه هم می‌باشند بنابراین آن‌ها در بسیاری از اهداف با هم مشترک بوده و عملکردهای مشابهی دارند لذا این‌ها در این بخش به صورت توأم با یکدیگر عمل می‌کنند.

این miRNAs به شدت به توسعه عضلات مربوط می‌شوند و افزایش قابل توجهی در بیان این‌ها در طول تمایز میوبلاست وجود دارد. بیان بالای این miRNAs در این دوره مربوط به قطع شدن تکثیر سلولی است، اثری که در دو miRNAs وجود دارد. مطالعاتی که مانع از بیان آن‌ها شدند، اهمیت این را در کاهش فاز تکثیر نشان داده و اجازه می‌دهد تا شروع به رشد میوبلاست‌ها بکند [۱۹۷].

سلول‌های ماهواره‌ای عضلات اسکلتی سلول‌هایی هستند که نقش مهمی در بازسازی و هیپرتروفی عضلانی دارند. این‌ها در حالت خاموش هستند تا زمانی که توسط سیگنال‌های سلولی که بعد از آسیب به عضله داده می‌شود، فعال شوند. اگر آسیب عضله رخ دهد، این سلول‌ها به چرخه سلولی وارد و باعث افزایش تکثیر آن‌ها شده، سلول‌های عضلانی باقی‌مانده را با هم ترکیب می‌کنند و این روند یکی از راه‌های اصلی برای بازسازی عضلات است. این پدیده به نوبه خود نیز با بیان برخی از miRNAs هماهنگ می‌شود که در میان آن‌ها miRNAs-1 و ۲۰۶ مهم می‌باشند.

پس از آسیب به عضله اسکلتی کاهش قابل توجهی در بیان miRNAs 1/206 اتفاق می‌افتد که سپس افزایش بیان ژن صورت می‌گیرد. miRNAs-1 و ۲۰۶ در فرایند میوژنز دخیل هستند و بسیاری از اهداف آن‌ها از جمله HDAC4، PAX3 و PAX7 در مسیرهای تکثیر و تمایز نقش دارند [۱۹۶].

PAX3 و PAX7 فاکتور مهم تکثیر سلولی هستند، و هر دو هدف miRNAs-1 و ۲۰۶ می‌باشند این داده‌ها توسط مطالعات انجام‌شده روی افزایش بیان این میکرو RNAs در مراحل اولیه کشت سلول



ماهواره‌ای عضله اسکلتی مورد تأیید قرار گرفته و مشاهده شد که تکثیر این سلول‌ها در زمان پیش از بلوغ متوقف شده و تمایز آن‌ها شروع می‌شود [۱۹۷].

اهمیت این miRNA ها در طی فرآیند بازسازی عضله در یک مطالعه توسط لیو و همکاران دیده می‌شود و باعث حذف میکرو RNA-206 شد و حیوانات در معرض آسیب عضلانی و بازسازی عضلات به‌طور قابل توجهی کاهش یافت [۱۹۸]. دخالت miRNAs-1 و ۲۰۶ در تنظیم چرخه سلولی از طریق مهار CCND2 (cyclin D2) و CCND1 (cyclin D1) پروتئین‌های ضروری برای پیشرفت چرخه سلولی می‌باشد [۴۰]. سرکوب این پروتئین‌ها اثر ضد تهجمی دارد و بنابراین منجر به مهار رشد عضله شده و نقش ویژه‌ای از این miRNAs را در کاهش چرخه سلولی در طی روند تمایز نشان می‌دهد. سلول‌های عضلانی با افزایش بیان miRNAs-1 و ۲۰۶ باعث افزایش فاکتورهای ضد آپوپتوزی می‌شوند که مانع از مرگ سلول‌ها می‌شود [۱۹۶].

MiRNAs 133a و ۱۳۳b بسیار شبیه هستند و بسیاری از اهداف و عملکرد را تقسیم می‌کنند؛ آن‌ها به تنظیم میوزن، تروپیسوم و بازسازی عضلات مربوط می‌شوند. این میکرو RNA ها نقش مبهمی در میوزن دارند ولی باین حال شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این miRNAs تکثیر میوبلاست را افزایش می‌دهند، باین حال شواهد دیگری وجود دارد که نشان می‌دهد این miRNAs در سرکوب تکثیر و افزایش تمایز میوبلاست نقش دارند. این نتایج نشان می‌دهد که این miRNAs در هر دو فرایند نقش دارند، که با توجه به زمینه و فنوتیپ متفاوت است. سرکوب تکثیر میوبلاست ها و افزایش تمایز توسط تنظیم پروتئین MAPK رخ می‌دهد. MiRNAs-133a / b، که به نوبه خود به‌طور غیرمستقیم مسیر MAPK را کنترل می‌کند، این miRNAs پروتئین‌های FGFR1 و PP2AC را هدف قرار می‌دهند، بنابراین از فعال شدن MAPK جلوگیری می‌کنند. مهار مسیر MAPK منجر به تشکیل میوتیوب های بسیار کوچک می‌شود. به این ترتیب، MAPK در مراحل اولیه میوزن مهم است؛

این پروتئین، انباشت کافی میوبلاست برای فیوز کردن و تشکیل میوتوبول های عملکردی فراهم می کند [۱۹۶].

بیان بیش از حد miRNA 133a در سلول های عضلانی C2C12 باعث افزایش قابل توجهی در تشکیل میوتوبول ها می شود. یکی از مکانیسم های ممکن برای این پدیده اتصال miRNA به پروتئین FOXL2 است که بر کنترل منفی پروتئین MyoG مسئول تمایز سلولی عمل می کند، به این معنی که miRNA 133a منجر به کاهش بیان FOXL2 و افزایش غیرمستقیم MyoG می شود [۱۹۹].

همچنین بررسی ها نشان می دهد که حیواناتی که در ژن کد کننده miRNA-133a خاموش شده اند میوپاتی، اختلال عملکرد میتوکندریایی، مورفولوژی میوفیبروبلاستی و مرگ سلولی شدیدی را نشان می دهند [۱۹۸]. از سوی دیگر، بیان بسیار بالای miRNA-133a که به میکرو RNAs ۱ و ۲۰۶ اضافه و به عضله اسکلتی موش ها پس از آسیب دیدگی عضلات تزریق شد، منجر به افزایش غیرمستقیم پروتئین MyoG و MyoD1، افزایش بازسازی عضلات و جلوگیری از فیبروز گردید [۲۰۰].

مطالعات نشان می دهد که ورزش های جسمانی قادر به بیان چندین miRNA هستند. ورزش می تواند بیان چندین miRNA را افزایش دهد که در کاهش عوامل التهابی مانند miRNAs-21 و 146a و miRNAs دخیل در تروپیسم و انقباض عضلات قلب و عضلات اسکلتی مانند miRNA-133a مؤثر می باشند [۲۰۱]. ورزش جسمانی بیان miRNAs در گردش خون را تغییر داده و برخی از miRNAs مانند ۲۰۶، ۱ و ۲۱ می توانند به عنوان نشانگرهای زیستی ورزش هوازی استفاده شوند [۲۰۲].

مطالعات بیشتری نشان می دهد که تروپیسم عضله اسکلتی با فعالیت برخی از miRNAs تنظیم می شود و ورزش می تواند بیان این miRNAs مثل myomiRs را کنترل کند. هدف اصلی-miRNA 133 گیرنده IGF-I (IGF-IR) است. بیان بیش از حد یا حذف IGF-IR موجب تنظیم فسفریلاسیون

مسیر PI3K-AKT می‌شود. MirNA-133 بیان IGF-IR را کاهش می‌دهد و به همین ترتیب به‌طور مستقیم موجب کاهش آبشار واکنش‌هایی فسفریلاسیون AKT و کاهش رشد عضله اسکلتی می‌شود [۲۰۳]. علاوه بر این، کاهش این miRNA توسط ورزش مزمن پیشنهاد شده است [۲۰۴].

شواهد نشان می‌دهد که تمرینات جسمانی می‌تواند حتی بیوژنز miRNAs را با اثر روی پروتئین‌های مربوط به این فرآیند، مانند Drosha، Dicer و Exportin-5 تحت تأثیر قرار دهد. مطالعه‌ای توسط راسل و همکاران صورت گرفت که بیوپسی عضلانی ۹ نفر را ۳ ساعت بعد از جلسه ورزشی دوچرخه‌سواری با شدت متوسط مورد بررسی قرار دادند. یک آنالیز در مقیاس وسیع روی miRNAs روی نمونه‌هایی انجام گرفته و نشان داد که پروتئین‌های دروشا، دایسر و اکسپورتین-۵ افزایش بیان را نشان داده و بیان miRNAs-1، 133a، 133b و ۱۸۱ و miRNAs-9، 23a، 23b و ۳۱ کاهش یافت [۲۰۵].

### ۳-۹-۳ استیلایسیون هیستون

داستیلایزهای هیستون (HDACs) گروه استیل را از هیستون حذف می‌کنند؛ حذف گروه استیل، فشردگی کروماتین را افزایش می‌دهد که به نوبه‌ی خود منجر به کاهش فعالیت رونویسی می‌شود. HDACها به کلاس ۱ (HDACs ۱، ۲، ۳ و ۸)، کلاس IIa (HDACs ۴، ۵، ۷ و ۹)، کلاس IIb (HDACs ۶ و ۱۰)، HDACهای کلاس‌های II (Sirtuin-sirt) و کلاس IV (HDAC ۱۱) طبقه‌بندی می‌شوند [۲۰۶].

مطالعات نقش چندین مورد از این HDACs و سیرتوین‌ها را در تنظیم تروپیسوم سلولی نشان می‌دهد. برخی از آن‌ها به فرایند آتروفی عضلانی از طریق محرک‌های مختلف مرتبط هستند. سطوح بیان pR00، Cbp، Pcaf، HDAC2، HDAC4، HDAC4، HDAC6 و Sirt1 در فرآیند آتروفی عضلانی افزایش می‌یابد، در حالی که پروتئین HDAC7 و mRNA در این شرایط کاهش می‌یابد

[۱۸۰]. بررسی‌ها نشان داده است که پروتئین‌های HDAC4 یک عامل مهم تنظیم‌کننده تروفی هستند به طوری که بیان بیش از حد این پروتئین قادر به تولید آتروفی فیبرهای عضلانی بوده و حذف HDAC4 می‌تواند سبب کاهش آتروفی عضلانی شود [۲۰۷].

فرآیندهای اپی ژنتیک لزوماً به طور جداگانه رخ نمی‌دهند، به عنوان مثال miRNA ها اغلب به عنوان اهداف HDAC ارائه می‌شوند [۲۰۸]. مهار پروتئین HDAC4 از طریق فعالیت miRNAs-1 و ۲۰۶، باعث افزایش تمایز سلولی و کاهش تکثیر می‌گردد [۲۰۸].

ورزش جسمانی به نوبه خود نقش مهمی در تنظیم HDACs در عضله اسکلتی دارد. مک گی و همکاران اثر ورزش جسمانی روی تغییرات کلی هیستون در عضله اسکلتی انسان را مورد بررسی قرار دادند. این بررسی نشان داد که ورزش‌های جسمانی باعث تخریب پروتئوزومی کلاس IIa ی HDACs نمی‌شود، با این حال HDAC4 و ۵ در طی ورزش از هسته خارج می‌شوند، بنابراین عملکرد سرکوب رونویسی آن از بین می‌رود. فعال شدن بیشتر پروتئین‌های AMPK و CaMKII در پاسخ به ورزش‌های جسمانی وجود دارد، این‌ها کینازهایی هستند که منجر به خروج از هسته کلاس IIa ی HDAC و وابسته به فسفریلاسیون می‌شوند [۲۰۶]. تمرینات جسمانی در طول سال‌ها نقش برجسته‌ای به دست آورده‌اند؛ زیرا آگاهی جامعه ما از طریق مطالعات افزایش یافته و نشان می‌دهد که ورزش جسمانی یک درمان عملی، ارزان و مؤثر برای کنترل بیماری‌های مختلف و ارتقای سلامت می‌باشد. ورزش‌های جسمانی باعث ایجاد محرک‌های مهم فیزیولوژیکی می‌گردند که قادر به مقابله با تحریک‌های پاتولوژیک می‌باشند. عضله اسکلتی یکی از مهم‌ترین بافت‌ها برای ورزش جسمانی است، انقباض مکانیکی مداوم عضله اسکلتی در طول فعالیت‌های بدنی موجب ایجاد یک سری مسیرهای سیگنالی می‌شود که منجر به بهبود ساختار و عملکرد بافت عضلانی می‌شود.

مکانیسم‌های اپی ژنتیک که منجر به سازگاری سودمند ورزش در عضلات اسکلتی می‌شوند هنوز کامل شناخته نشده است. HDACs و MicroRNAs بیشترین مولکول‌های مورد مطالعه هستند، اما هنوز هم موارد گسترده‌ای برای بررسی وجود دارد. فناوری‌های آرایه‌ای از قبیل "اومیکس" مطمئناً بیشترین کشفیات را در این زمینه ارائه داده و باعث افزایش دانش در زمینه اپی ژنتیکی و ورزش جسمانی در چندین بافت و سلول دیگر شده‌اند.

#### ۳-۱۰ عروق خونی، تمرینات ورزشی و اپی ژنتیک

سیستم عروقی که عملکرد اصلی آن توزیع جریان خون در سراسر سایر اندام‌های بدن انسان می‌باشد از طریق تنظیم بهینه مقاومت عروقی و فشارخون کار خود را انجام می‌دهد. این خصوصیات اجازه فرایندهای اساسی هموستازی ارگانیسم، مانند مبادلات گاز، عرضه مواد مغذی و همچنین حذف باقیمانده‌های متابولیکی را می‌دهد [۲۰۹]. با توجه به عملکرد آن، سیستم عروقی به شریان‌های هدایت، شریان‌های مقاوم، عروق تبدالی و عروق ذخیره‌ای تقسیم می‌شود. در ساختار آن، این سیستم دارای سه لایه متمایز و بسیار متصل است. داخلی‌ترین لایه آن اینتیمای تونیکا نامیده می‌شود؛ لایه میانی، مرکزی نیز مدیا تونیکا نامیده می‌شود؛ و لایه بیرونی نیز تونیکای خارجی نامیده می‌شود و در نهایت دارای یک ماتریکس خارج سلولی می‌باشد که ترکیب این ماتریکس بسته به نوع بخش رگی متفاوت می‌باشد [۲۱۰].

با توجه به پیچیدگی در ساختار و عملکرد و رابطه نزدیک با سیستم‌های دیگر، سیستم عروقی می‌تواند در برابر محرک‌های مختلف پاتولوژی و یا فیزیولوژیکی متعادل شده و منجر به روند شناخته شده‌ای بانام بازسازی عروق می‌شود. رستنسوسیس یک فرایند بازسازی پاتولوژیکی مهم بوده و شامل تجمع سلول‌های صاف عضلات عروقی (VSMC) یا هیپرتروفی محیط غشاء رگ‌ها در فشارخون شریانی می‌باشد. به‌عنوان یک پاسخ فیزیولوژیکی، فرآیندهای شناخته شده به‌عنوان آنژیوژنز یا آرتریوژنز جنینی

وجود دارد که با تمرینات جسمانی شروع می‌شود. از طریق این فرآیند، تمرینات جسمانی قادر به افزایش عرضه خون و همچنین بازسازی شبکه‌های مویرگی می‌باشند که موجب کاهش آپوپتوز سلولی از طریق افزایش عرضه اکسیژن، مکانیسم ناشی از رقیق شدن مویرگی به علت موارد پاتولوژی نظیر فشارخون بالا شریانی می‌شوند [۲۱۱]. در زمینه بیوشیمی و مولکولی، نقش عوامل نیتریک اکساید (NO) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و همچنین تعادل تحریک‌کننده‌ها و مهارکننده‌های آپوپتوز می‌تواند به‌عنوان عوامل اصلی برای اصلاح اختلال عملکرد اندوتلیال معرفی شود [۲۱۲-۲۱۵].

در طی چند دهه گذشته قبول تمرینات جسمانی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین اقدامات غیر دارویی برای پیشگیری و درمان بیماری شدت یافته است. در همین راستا تحقیق صورت گرفته برای پاسخ‌های ذاتی به سلول‌های اندوتلیال و VSMC القاء شده توسط تمرینات جسمانی باعث تمایل بیشتر محققین به انجام مطالعاتی در زمینه اپی ژنتیک روی مدولاسیون عروقی ناشی از تمرینات جسمانی شده است. مطالعات زیر نشان داده است که تنظیمات اپی ژنتیکی و ورزش در بافت عروقی مرتبط هستند.

### ۱-۱۰-۳ متیلاسیون DNA

آمادگی قلبی ریوی با بهبود عملکرد اندوتلیال و VSMC همراه است. پیری باعث نقص تعادل سطوح اکسیژن واکنشی (ROS) و استرس اکسیداتیو (OS) می‌شود. استرس اکسیداتیو قادر به آسیب رساندن به سلول‌های اندوتلیال بوده و منجر به پیری می‌شود. آنزیم آنتی‌اکسیدان داخلی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) را مدیریت کرده و سطوح پایین ROS را حفظ می‌کند. شواهدی که متیلاسیون مربوط به اثر ورزش است بسیار جدید می‌باشد. مطالعه‌ای که موش‌های بی‌تحرك را با موش‌های قرار گرفته تحت تمرینات ورزشی و تیمار شده با آنتی‌اکسیدان کاتچین به مدت ۱۲ ماه تحت درمان مورد مقایسه قرار دادند نشان داد که فقط الگوهای متیلاسیون در پروموتور SOD در موش‌های بی‌تحرك پایین می‌باشد [۲۱۶].

هیپر هموسیستئینمی (HHCy)، همان طور که در بخش عضلات اسکلتی ذکر شده، در افراد سالم و همچنین افراد مبتلا به پرفشاری خون شایع است [۲۱۷، ۲۱۸]. در رگ‌های خونی، HHCy منجر به عدم تعادل بین متالوپروتئیناز ماتریکس (MMPs) و مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئیناز (TIMP) می‌شود [۲۱۹]؛ بنابراین متیلاسیون در این فرآیند بیماری‌زا دخیل است. مطالعه انجام‌شده روی شریان‌های آئورت موش‌های HHCy نشان داد که ۵-آزا-۲-داکسی سیتیدین (Aza)، یک مهارکننده DNMT1، قادر به کاهش بازسازی مجدد ماتریکس سلولی و در نتیجه فشارخون توسط کاهش شاخص مقاومت و نسبت دیواره -لومن می‌باشد. پاسخ عروقی به فنیل فرین، استیل کولین و سدیم نیتروپروسید نیز پس از Aza بهبود یافته است [۱۹۱]. تمرینات ورزشی، بازسازی فیزیولوژیکی عروق، آرتریوژنز و آنژیوژنز را با مجموعه‌ای از مسیرها تحریک می‌کنند [۲۲۰، ۱۴۸]. به همین دلیل تعجب‌آور نیست که گفته شود که ورزش همچنین می‌تواند بیان و یا فعالیت DNMTs را در رگ‌های خونی تغییر دهد و روند متیلاسیون در بازسازی عروق ناشی از ورزش مفید می‌باشد.

ورزش همچنین بیان عوامل رشد اندوتلیال، مثل VEGF و تولید NO توسط استرس را افزایش داده و باعث ایجاد سلول‌های زاینده اندوتلیال (EPC) در گردش خون می‌شود [۲۲۱]؛ بنابراین، اگرچه شواهد کمی وجود دارد که نشان می‌دهد که ورزش در متیلاسیون عروقی دخیل می‌باشد ولی برای تأیید این‌ها نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد.

## ۲-۱۰-۳ استیلاسیون هیستون

به خوبی مشخص شده است که تمرینات ورزشی باعث افزایش استرس عروقی می‌شود، که می‌تواند رونویسی eNOS توسط ترمیم کروماتین بر هیستون H3 و H4 را افزایش دهد. الی و همکاران (۲۰۰۳) برای اولین بار رابطه بین استرس برشی (SS) و بازسازی کروماتین را گزارش کردند. HUVECs در معرض SS قرار داده شد و کروماتین داخل پیش برنده‌های c-fos و c-jun به‌طور

اختصاصی تحت آنتی‌بادی H3 هیستون استیل‌ه شده K14 قرار گرفت. SS همراه با ترکوستاتین A (مهارکننده HDAC) باعث القاء فسفریلاسیون سرین شماره ۱۰ H3 هیستون (S10) و استیلاسیون لیزین در موقعیت ۱۴ (k14) می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که SS موجب تغییرات هیستون‌ها می‌شود و شواهد تنظیم جریان خون وابسته به بیان ژن را نشان می‌دهد [۲۲۲].

کاهش فشارخون و بهبود خواص دیواره به‌وسیله بیان ژن‌های eNOS و فیبر الاستیک، باعث بهبود عملکرد تنفسی و عملکرد SMC شده، فاکتورهای رشد عروقی EPC را افزایش، و موجب کاهش خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی می‌شود [۲۲۳-۲۲۵]. اگرچه به خوبی مشخص شده است که عملکرد سلول اندوتلیال، آنژیوژنز، عروق کرونر و سلول‌های پیش‌رو سلول اندوتلیال به شدت تحت تأثیر ورزش قرار می‌گیرند ولی ارتباط مستقیم بین استیلاسیون هیستون و تغییرات دیگر هیستون‌ها در بافت‌های عروقی هنوز بایستی مشخص شود.

### ۳-۱۰-۳ میکرو RNAs و RNAs غیر کد کننده طویل

RNAs حاصل از توالی‌های غیر کد کننده ممکن است یک عملکرد مهم تنظیم‌کننده بیان ژن را از طریق RNAs مداخله‌گر کوچک به نام RNAs غیر کد کننده (lncRNA) یا miRNAs انجام دهند. در اکثریت lncRNAs بیش از ۲۰۰ نوکلئوتید وجود دارد که می‌تواند در سطوح مختلف سلول در ساختار، سازگاری و مکانیسم‌های فعال‌سازی و سرکوب سلولی نقش داشته باشد [۲۲۶]. در سیستم عروقی، lncRNA در اندوتلیوم و عضله صاف بیان شده و به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های فرآیند رشد و عملکرد اندوتلیال و فنوتیپ انقباضی VSMC در نظر گرفته شده است [۲۲۷].

علیرغم پیشرفت اخیر در مطالعات در زمینه lncRNAs، کلاس اصلی RNA توسط تمرینات جسمانی بهینه‌شده و miRNAs قادر به تحریک عملکرد مهمی در سیستم عروقی می‌باشند. این مولکول‌های کوچک RNA قادر به کنترل حدود دوسوم ژن‌های کد کننده پروتئین، بر طبق مطالعات



بیوانفورماتیک [۲۱۳] هستند و هیچ یافته جالب توجهی در مورد نقش مهم و اساسی آن‌ها در سیستم عروقی وجود ندارد [۲۲۸].

محققان یک سری miRNAs درگیر در بازسازی فیزیولوژیکی قلبی ایجاد شده توسط تمرینات جسمانی هوازی شناسایی کرده‌اند. فرناندیس و همکاران [۱۱۴] شواهدی را به دست آورده‌اند که نشان می‌دهد که هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب شامل تنظیم miRNAs-27a و b، علاوه بر miRNA-143، از طریق القاء تعادل مثبت در مسیر تشکیل آنژیوتانسین (یک اتساع دهنده رگی) در معرض آسیب به مسیر انقباض عروقی این پپتید می‌باشد [۱-۷]. ما همچنین افزایش بیان miRNA-29 در مقایسه دو پروتکل تمرین جسمانی هوازی، یکی با شدت متوسط و یکی با شدت بالا، در موش‌های صحرایی مشاهده کردیم. این miRNA ژن کلاژن را هدف قرار می‌دهد؛ بنابراین، افزایش بیان miRNA-29 موجب کاهش بیان کلاژن I و III مربوط به افزایش عملکرد بطن چپ می‌شود [۱۱۵]. میلو و همکاران [۱۱۶] دریافتند که تمرین شنای هوازی همچنین قادر به افزایش بیان miRNAs 29a و b و سپس پیشگیری از افزایش بیان کلاژن I و III در مرز و ناحیه دور از انفارکتوس میوکارد شده که تأثیر مثبت تمرینات جسمانی هوازی در کاهش اثرات منفی بیماری‌های قلبی عروقی را نشان می‌دهد.

در بیماری‌های عروقی مانند آترواسکلروز، انواع مختلفی از miRNAs تحت تأثیر تمرینات جسمانی هوازی وجود دارد. در این آسیب‌شناسی، ورزش و همچنین استاتین درمانی ممکن است منجر به افزایش miRNA-146a شود که به گیرنده Toll-like 4 (TLR4) و گیرنده فاکتور نکروز تومور ۶ (TRAF6) را مورد هدف قرار داده و موجب کاهش التهاب در آسیب عروقی می‌شود [۲۲۹].

در فشارخون شریانی؛ کاهش بیان miRNA-126 مویرگی در کنار افزایش بیان miRNAs-16 و miRNA-21 وجود دارد. باید توجه داشت که miRNA-126 به‌طور خاص در سلول‌های اندوتلیال

بیان می‌شود، به‌عنوان یک تنظیم‌کننده مهاجرت سلول‌های التهابی می‌باشد که علاوه بر شکل‌گیری شبکه مویرگی و بقاء سلولی، در اختلالات عروقی، التهاب و رقیق شدن آسیب‌شناسی نیز نقش دارد [۲۳۱، ۲۳۰، ۱۴۸، ۲۱۲]. یکی از اهداف آن، PI3KR2 (زیر واحد ۲ تنظیمی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳،۴،۵-تری فسفات) می‌باشد که به‌صورت سیگنال دهی منفی VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) آن را تنظیم می‌کند [۲۳۲، ۱۴۸، ۲۳۰]. جالب‌توجه است، پروتئین ضد آپوپتوز VEGF و Bcl-2 به‌عنوان اهداف miRNA-16 در سلول‌های اندوتلیال می‌باشند [۲۳۳، ۲۳۶]. افزایش قابل‌توجهی در بیان miRNA همچنین با کاهش تکثیر، مهاجرت و تشکیل سلول‌های اندوتلیال در آزمایشگاه‌ها همراه می‌باشد [۲۳۷]. مطابق با این داده‌ها، miRNA-21 نیز به‌عنوان یک مولکول آپوپتوتیک Bcl-2 می‌باشد که نقش مهمی در تنظیم فعالیت آنژیوژنیک دارد [۲۳۳، ۲۳۵، ۲۳۸]. در حیوانات با پرفشاری خون شریانی، تمرین جسمانی هوازی قادر به بیان miRNAs-126، ۱۶ و ۲۱ به‌موازات اصلاح رقت مویرگی شد که نشان می‌دهد که آنژیوژنز ممکن است وابسته به تعادل بین فاکتورهای آنژیوژنز و ضد آنژیوژنز از طریق عمل miRNAs باشد [۱۸۲، ۱۴۸]. بنابراین، نقش تمرین جسمانی به‌عنوان درمانی برای چندین بیماری قلبی-عروقی، از طریق تنظیم miRNAs تأکید شده و پتانسیل درمانی مهمی را ارائه می‌دهد.

#### ۴ ملاحظات نهایی

آپی ژنتیک و ارتباط آن با بیان ژنی ناشی از ورزش، یک زمینه پژوهشی امیدوارکننده و در حال ظهور است. اگرچه تعدادی از مطالعات در حال افزایش است، اما هنوز موارد زیادی موردبررسی و کشف قرار نگرفته است. مطالعات زیادی در مورد متیلاسیون، استیلاسیون و miRNAs صورت گرفته ولی باین‌وجود، تغییرات دیگر عملاً موردبررسی قرار نگرفته است. فعالیت جسمانی به بهبود سلامتی و جلوگیری از بیماری، القاء عضلات اسکلتی و سازگاری قلب و عروق کمک می‌کند. نتایج نشان می‌دهد

که ورزش یک محرک محیطی قوی برای ایجاد تنظیمات اپی ژنتیک بوده و همچنین باعث ایجاد الگوی بیان ژن می‌شود که در چندین نقطه از بیماری با آن مواجه می‌شود. این ژن‌های کاندید و اشکال آن‌ها در تنظیم اپی ژنتیک می‌توانند مکانیسم‌های مختلفی را در رابطه با اثر ورزش توضیح دهند و در درازمدت رویکرد درمانی مؤثر، روش‌های تغذیه‌ای و ورزشی برای حفظ و بهبود سلامت می‌باشند.

## References

1. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ et al (2014) Integrative biology of exercise. *Cell* 159(4):738–749
2. Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L et al (2010) Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther* 128(1):191–227

3. Hargreaves M (2015) Exercise and gene expression. *Prog Mol Biol Transl Sci* 135:457–469
4. Bannister AJ, Kouzarides T (2011) Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res* 21(3):381–395
5. Varley KE, Gertz J, Bowling KM et al (2013) Dynamic DNA methylation across diverse human cell lines and tissues. *Genome Res* 23(3):555–567
6. Denham J, Marques FZ, O'Brien BJ et al (2014) Exercise: putting action into our epigenome. *Sports Med* 44(2):189–209
7. Zimmer P, Bloch W (2015) Physical exercise and epigenetic adaptations of the cardiovascular system. *Herz* 40(3):353–360
8. Howell PM, Liu SH, Ren SP et al (2009) Epigenetics in human melanoma. *Cancer Control* 16(3):200–218
9. Jirtle RL, Skinner MK (2007) Environmental epigenomics and disease susceptibility. *EMBO Rep* 12(7):620
10. Tong JJ, Liu J, Bertos NR et al (2002) Identification of HDAC10, a novel class II human histone deacetylase containing a leucine-rich domain. *Nucleic Acids Res* 30(5):1114–1123
11. Webster AL, Yan MS, Marsden PA (2013) Epigenetics and cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 29(1):46–57
12. Jiang YZ, Manduchi E, Jimenez JM et al (2015) Endothelial epigenetics in biomechanical stress: disturbed flow-mediated epigenomic plasticity in vivo and in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35(6):1317–1326
13. Bird A (2007) Perceptions of epigenetics. *Nature* 447(7143):396–398
14. Turgeon PJ, Sukumar AN, Marsden PA (2014) Epigenetics of cardiovascular disease – a new “beat” in coronary artery disease. *Med Epigenet* 2(1):37–52
15. Nuhrenberg T, Gilsbach R, Preissl S et al (2014) Epigenetics in cardiac development, function, and disease. *Cell Tissue Res* 356(3):585–600

16. Han H, Cortez CC, Yang X et al (2011) DNA methylation directly silences genes with non-CpG island promoters and establishes a nucleosome occupied promoter. *Hum Mol Genet* 20(22):4299–4310
17. Nan X, Ng HH, Johnson CA et al (1998) Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature* 393(6683):386–389
18. Deaton AM, Bird A (2011) CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev* 25(10):1010–1022
19. Jones PA (2012) Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat Rev Genet* 13(7):484–492
20. Bird A (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 16(1):6–21
21. Caiafa P, Zampieri M (2005) DNA methylation and chromatin structure: the puzzling CpG islands. *J Cell Biochem* 94(2):257–265
22. Lund AH, van Lohuizen M (2004) Epigenetics and cancer. *Genes Dev* 18(19):2315–2335
23. Wilson AS, Power BE, Molloy PL (2007) DNA hypomethylation and human diseases. *Biochim Biophys Acta* 1775(1):138–162
24. Hermann A, Schmitt S, Jeltsch A (2003) The human Dnmt2 has residual DNA-(Cytosine-C5) methyltransferase activity. *J Biol Chem* 278(34):31717–31721
25. Issa JP (2004) CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer* 4(12):988–993
26. Egger G, Liang G, Aparicio A et al (2004) Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 429(6990):457–463
27. Wang H, Wang L, Erdjument-Bromage H et al (2004) Role of histone H2A ubiquitination in Polycomb silencing. *Nature* 431(7010):873–878
28. Cao J (2014) The functional role of long non-coding RNAs and epigenetics. *Biol Proced Online* 16:11

29. Klose RJ, Zhang Y (2007) Regulation of histone methylation by demethylination and demethylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8(4):307–318
30. Suetake I, Shinozaki F, Miyagawa J et al (2004) DNMT3L stimulates the DNA methylation activity of Dnmt3a and Dnmt3b through a direct interaction. *J Biol Chem* 279(26):27816–27823
31. Nimura K, Ishida C, Koriyama H et al (2006) Dnmt3a2 targets endogenous Dnmt3L to ES cell chromatin and induces regional DNA methylation. *Genes Cells* 11(10):1225–1237
32. Okano M, Xie S, Li E (1998) Dnmt2 is not required for de novo and maintenance methylation of viral DNA in embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res* 26(11):2536–2540
33. Branco MR, Ficz G, Reik W (2011) Uncovering the role of 5-hydroxymethylcytosine in the epigenome. *Nat Rev Genet* 13(1):7–13
34. Koh KP, Yabuuchi A, Rao S et al (2011) Tet1 and Tet2 regulate 5-hydroxymethylcytosine production and cell lineage specification in mouse embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 8(2):200–213
35. Ficz G, Branco MR, Seisenberger S et al (2011) Dynamic regulation of 5-hydroxymethylcytosine in mouse ES cells and during differentiation. *Nature* 473(7347):398–402
36. Wu H, D'Alessio AC, Ito S et al (2011) Dual functions of Tet1 in transcriptional regulation in mouse embryonic stem cells. *Nature* 473(7347):389–393
37. Dawlaty MM, Ganz K, Powell BE et al (2011) Tet1 is dispensable for maintaining pluripotency and its loss is compatible with embryonic and postnatal development. *Cell Stem Cell* 9(2):166–175
38. Szwagierczak A, Bultmann S, Schmidt CS et al (2010) Sensitive enzymatic quantification of 5-hydroxymethylcytosine in genomic DNA. *Nucleic Acids Res* 38(19):e181

39. Munzel M, Globisch D, Carell T (2011) 5-Hydroxymethylcytosine, the sixth base of the genome. *Angew Chem Int Ed Engl* 50(29):6460–6468
40. Li Z, Cai X, Cai CL et al (2011) Deletion of Tet2 in mice leads to dysregulated hematopoietic stem cells and subsequent development of myeloid malignancies. *Blood* 118(17):4509–4518
41. Quivoron C, Couronne L, Della Valle V et al (2011) TET2 inactivation results in pleiotropic hematopoietic abnormalities in mouse and is a recurrent event during human lymphomagenesis. *Cancer Cell* 20(1):25–38
42. Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A et al (2011) Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. *Cancer Cell* 20(1):11–24
43. Wossidlo M, Nakamura T, Lepikhov K et al (2011) 5-Hydroxymethylcytosine in the mammalian zygote is linked with epigenetic reprogramming. *Nat Commun* 2:241
44. Iqbal K, Jin SG, Pfeifer GP et al (2011) Reprogramming of the paternal genome upon fertilization involves genome-wide oxidation of 5-methylcytosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(9):3642–3647
45. TP G, Guo F, Yang H et al (2011) The role of Tet3 DNA dioxygenase in epigenetic reprogramming by oocytes. *Nature* 477(7366):606–610
46. Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE (1964) Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of Rna synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 51:786–794
47. Bentley GA, Lewit-Bentley A, Finch JT et al (1984) Crystal structure of the nucleosome core particle at 16 a resolution. *J Mol Biol* 176(1):55
48. Chen CC, Mellone BG (2016) Chromatin assembly: journey to the CENter of the chromosome. *J Cell Biol* 214(1):13–24
49. Wilhelm FX, Wilhelm ML, Erard M et al (1978) Reconstitution of chromatin: assembly of the nucleosome. *Nucleic Acids Res* 5(2):505–521

50. Haushalter KA, Kadonaga JT (2003) Chromatin assembly by DNA-translocating motors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4(8):613–
51. Shahbazian MD, Grunstein M (2007) Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation. *Annu Rev Biochem* 76:75–100
52. Parthun MR (2007) Hat1: the emerging cellular roles of a type B histone acetyltransferase. *Oncogene* 26(37):5319–5328
53. Hodawadekar SC, Marmorstein R (2007) Chemistry of acetyl transfer by histone modifying enzymes: structure, mechanism and implications for effector design. *Oncogene* 26(37):5528–5540
54. Tjeertes JV, Miller KM, Jackson SP (2009) Screen for DNA-damage-responsive histone modifications identifies H3K9Ac and H3K56Ac in human cells. *EMBO J* 28(13):1878–1889
55. Yang XJ, Seto E (2007) HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention. *Oncogene* 26(37):5310–5318
56. Haberland M, Montgomery RL, Olson EN (2009) The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet* 10(1):32–42
57. Clayton AL, Hazzalin CA, Mahadevan LC (2006) Enhanced histone acetylation and transcription: a dynamic perspective. *Mol Cell* 23(3):289–296
58. Vega RB, Matsuda K, Oh J et al (2004) Histone deacetylase 4 controls chondrocyte hypertrophy during skeletogenesis. *Cell* 119(4):555–566
59. Fischle W, Dequiedt F, Hendzel MJ et al (2002) Enzymatic activity associated with class II HDACs is dependent on a multiprotein complex containing HDAC3 and SMRT/N-CoR. *Mol Cell* 9(1):45–57
60. Tang X, Gao JS, Guan YJ et al (2007) Acetylation-dependent signal transduction for type I interferon receptor. *Cell* 131(1):93–105
61. Zhang X, Yuan Z, Zhang Y et al (2007) HDAC6 modulates cell motility by altering the acetylation level of cortactin. *Mol Cell* 27(2):197–213



62. Kovacs JJ, Murphy PJ, Gaillard S et al (2005) HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and chaperone-dependent activation of glucocorticoid receptor. *Mol Cell* 18(5):601–607
63. Matsuyama A, Shimazu T, Sumida Y et al (2002) In vivo destabilization of dynamic microtubules by HDAC6-mediated deacetylation. *EMBO J* 21(24):6820–6831
64. Liu H, Hu Q, Kaufman A et al (2008) Developmental expression of histone deacetylase 11 in the murine brain. *J Neurosci Res* 86(3):537–543
65. Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM et al (2006) SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells. *Cell* 126(5):941–954
66. North BJ, Verdin E (2004) Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases. *Genome Biol* 5(5):224
67. Frye RA (2000) Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 273(2):793–798
68. Anderson RM, Bitterman KJ, Wood JG et al (2003) Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* 423(6936):181–185
69. Schwer B, Verdin E (2008) Conserved metabolic regulatory functions of sirtuins. *Cell Metab* 7(2):104–112
70. Dawson MA, Bannister AJ, Gottgens B et al (2009) JAK2 phosphorylates histone H3Y41 and excludes HP1alpha from chromatin. *Nature* 461(7265):819–822
71. Hu S, Xie Z, Onishi A et al (2009) Profiling the human protein-DNA interactome reveals ERK2 as a transcriptional repressor of interferon signaling. *Cell* 139(3):610–622
72. Sugiyama K, Sugiura K, Hara T et al (2002) Aurora-B associated protein phosphatases as negative regulators of kinase activation. *Oncogene* 21(20):3103–3111

73. Goto H, Yasui Y, Nigg EA et al (2002) Aurora-B phosphorylates histone H3 at serine28 with regard to the mitotic chromosome condensation. *Genes Cells* 7(1):11–17
74. Cuthbert GL, Daujat S, Snowden AW et al (2004) Histone deimination antagonizes arginine methylation. *Cell* 118(5):545–553
75. Wang Y, Wysocka J, Sayegh J et al (2004) Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethylimination. *Science* 306(5694):279–283
76. Sakabe K, Wang ZH, Hart GW (2010) Beta-N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) is part of the histone code. *P Natl Acad Sci USA* 107(46):19915–19920
77. Hassa PO, Haenni SS, Elser M et al (2006) Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going? *Microbiol Mol Biol R* 70(3):789–829
78. Cohen-Armon M, Visochek L, Rozensal D et al (2007) DNA-independent PARP-1 activation by phosphorylated ERK2 increases Elk1 activity: a link to histone acetylation. *Mol Cell* 25(2):297–308
79. Krishnakumar R, Kraus WL (2010) PARP-1 regulates chromatin structure and transcription through a KDM5B-dependent pathway. *Mol Cell* 39(5):736–749
80. Hershko A, Ciechanover A (1998) The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 67:425–479
81. Lee JS, Shukla A, Schneider J et al (2007) Histone crosstalk between H2B monoubiquitination and H3 methylation mediated by COMPASS. *Cell* 131(6):1084–1096
82. Seeler JS, Dejean A (2003) Nuclear and unclear functions of SUMO. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4(9):690–699
83. Shilo Y, Eisenman RN (2003) Histone sumoylation is associated with transcriptional repression. *P Natl Acad Sci USA* 100(23):13225–13230
84. Nathan D, Ingvarsdottir K, Sterner DE et al (2006) Histone sumoylation is a negative regulator in *Saccharomyces Cerevisiae* and shows dynamic interplay with positive-acting histone modifications. *Genes Dev* 20(8):966–976

85. Allis CD, Wiggins JC (1984) Proteolytic processing of micronuclear H3 and histone phosphorylation during conjugation in *Tetrahymena Thermophila*. *Exp Cell Res* 153(2):287–298
86. Santos-Rosa H, Kirmizis A, Nelson C et al (2009) Histone H3 tail clipping regulates gene expression. *Nat Struct Mol Biol* 16(1):17–22
87. Duncan EM, Muratore-Schroeder TL, Cook RG et al (2008) Cathepsin L proteolytically processes histone H3 during mouse embryonic stem cell differentiation. *Cell* 135(2):284–294
88. Chen ZZ, Zang JY, Whetstine J et al (2006) Structural insights into histone demethylation by JMJD2 family members. *Cell* 125(4):691–702
89. Nelson CJ, Santos-Rosa H, Kouzarides T (2006) Proline isomerization of histone H3 regulates lysine methylation and gene expression. *Cell* 126(5):905–916
90. Costa FF (2008) Non-coding RNAs, epigenetics and complexity. *Gene* 410(1):9–17
91. Chen J, Xue Y (2016) Emerging roles of non-coding RNAs in epigenetic regulation. *Sci China Life Sci* 59(3):227–235
92. He L, Hannon GJ (2004) MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 5(7):522–531
93. Chi SW, Zang JB, Mele A et al (2009) Argonaute HITS-CLIP decodes microRNA-mRNA interaction maps. *Nature* 460(7254):479–486
94. Xue Y, Ouyang K, Huang J et al (2013) Direct conversion of fibroblasts to neurons by reprogramming PTB-regulated microRNA circuits. *Cell* 152(1-2):82–96
95. Benetti R, Gonzalo S, Jaco I et al (2008) A mammalian microRNA cluster controls DNA methylation and telomere recombination via Rbl2-dependent regulation of DNA methyltransferases. *Nat Struct Mol Biol* 15(9):998
96. Denis H, Ndlovu MN, Fuks F (2011) Regulation of mammalian DNA methyltransferases: a route to new mechanisms. *EMBO Rep* 12(7):647–656

97. Garzon R, Liu S, Fabbri M et al (2009) MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1. *Blood* 113(25):6411–6418
98. Hall IM, Shankaranarayana GD, Noma K et al (2002) Establishment and maintenance of a heterochromatin domain. *Science* 297(5590):2232–2237
99. Volpe TA, Kidner C, Hall IM et al (2002) Regulation of heterochromatic silencing and histone H3 lysine-9 methylation by RNAi. *Science* 297(5588):1833–1837
100. Noma K, Sugiyama T, Cam H et al (2004) RITS acts in cis to promote RNA interference-mediated transcriptional and post-transcriptional silencing. *Nat Genet* 36(11):1174–1180
101. Verdel A, Jia S, Gerber S et al (2004) RNAi-mediated targeting of heterochromatin by the RITS complex. *Science* 303(5658):672–676
102. Motamedi MR, Verdel A, Colmenares SU et al (2004) Two RNAi complexes, RITS and RDRC, physically interact and localize to noncoding centromeric RNAs. *Cell* 119(6):789–802
103. Zilberman D, Cao X, Jacobsen SE (2003) ARGONAUTE4 control of locus-specific siRNA accumulation and DNA and histone methylation. *Science* 299(5607):716–719
104. Huang XA, Yin H, Sweeney S et al (2013) A major epigenetic programming mechanism guided by piRNAs. *Dev Cell* 24(5):502–516
105. Huang ZP, Chen J, Seok HY et al (2013) MicroRNA-22 regulates cardiac hypertrophy and remodeling in response to stress. *Circ Res* 112(9):1234–1243
106. Rajasethupathy P, Antonov I, Sheridan R et al (2012) A role for neuronal piRNAs in the epigenetic control of memory-related synaptic plasticity. *Cell* 149(3):693–707
107. Ponting CP, Oliver PL, Reik W (2009) Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 136(4):629–641

108. Salmena L, Poliseno L, Tay Y et al (2011) A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell* 146(3):353–358
109. Engreitz JM, Haines JE, Perez EM et al (2016) Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing. *Nature* 539(7629):452–455
110. van Weerd JH, Koshiba-Takeuchi K, Kwon C et al (2011) Epigenetic factors and cardiac development. *Cardiovasc Res* 91(2):203–211
111. Martinez SR, Gay MS, Zhang L (2015) Epigenetic mechanisms in heart development and disease. *Drug Discov Today* 20(7):799–811
112. Kaliman P, Parrizas M, Lalanza JF et al (2011) Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process. *Ageing Res Rev* 10(4):475–486
113. van Rooij E, Sutherland LB, Qi X et al (2007) Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science* 316(5824):575–579
114. Fernandes T, Barauna VG, Negrao CE et al (2015) Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol-Heart C* 309(4):H543–H552
115. Soci UP, Fernandes T, Hashimoto NY et al (2011) MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. *Physiol Genomics* 43(11):665–673
116. Melo SF, Fernandes T, Barauna VG et al (2014) Expression of MicroRNA-29 and collagen in cardiac muscle after swimming training in myocardial-infarcted rats. *Cell Physiol Biochem* 33(3):657–669
117. D'Urso A, Brickner JH (2014) Mechanisms of epigenetic memory. *Trends Genet* 30(6):230–236
118. Papait R, Cattaneo P, Kunderfranco P et al (2013) Genome-wide analysis of histone marks identifying an epigenetic signature of promoters and enhancers underlying cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(50):20164–20169

119. George K, Spence A, Naylor LH et al (2011) Cardiac adaptation to acute and chronic participation in endurance sports. *Heart* 97(24):1999–2004
120. Ling C, Ronn T (2014) Epigenetic adaptation to regular exercise in humans. *Drug Discov Today* 19(7):1015–1018
121. Scharhag J, George K, Shave R et al (2008) Exercise-associated increases in cardiac biomarkers. *Med Sci Sports Exerc* 40(8):1408–1415
122. Weiner RB, Baggish AL (2012) Exercise-induced cardiac remodeling. *Prog Cardiovasc Dis* 54(5):380–386
123. Diffie GM (2004) Adaptation of cardiac myocyte contractile properties to exercise training. *Exerc Sport Sci Rev* 32(3):112–119
124. Green DJ, Naylor LH, George K (2006) Cardiac and vascular adaptations to exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9(6):677–684
125. Matkovich SJ, Hu Y, Dorn GW 2nd (2013) Regulation of cardiac microRNAs by cardiac microRNAs. *Circ Res* 113(1):62–71
126. Bye A, Langaas M, Hoydal MA et al (2008) Aerobic capacity-dependent differences in cardiac gene expression. *Physiol Genomics* 33(1):100–109
127. Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhaes FC et al (2011) Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin ii, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). *Hypertension* 58(2):182–189
128. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N et al (2006) A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *P Natl Acad Sci USA* 103(48):18255–18260
129. Fernandes T, Soci UP, Oliveira EM (2011) Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. *Braz J Med Biol Res* 44(9):836–847

130. Chang S, McKinsey TA, Zhang CL et al (2004) Histone deacetylases 5 and 9 govern responsiveness of the heart to a subset of stress signals and play redundant roles in heart development. *Mol Cell Biol* 24(19):8467–8476
131. McGee SL, Swinton C, Morrison S et al (2014) Compensatory regulation of HDAC5 in muscle maintains metabolic adaptive responses and metabolism in response to energetic stress. *FASEB J* 28(8):3384–3395
132. Montgomery RL, Davis CA, Potthoff MJ et al (2007) Histone deacetylases 1 and 2 redundantly regulate cardiac morphogenesis, growth, and contractility. *Genes Dev* 21(14):1790–1802
133. Zhang CL, McKinsey TA, Chang SR et al (2002) Class II histone deacetylases act as signal-responsive repressors of cardiac hypertrophy. *Cell* 110(4):479–488
134. Recchioni R, Marcheselli F, Antonicelli R et al (2016) Physical activity and progenitor cell-mediated endothelial repair in chronic heart failure: is there a role for epigenetics? *Mech Ageing Dev* 159:71–80
135. Soci UP, Fernandes T, Barauna VG et al (2016) Epigenetic control of exercise training-induced cardiac hypertrophy by miR-208. *Clin Sci (Lond)* pii:CS20160480
136. Samitz G, Egger M, Zwahlen M (2011) Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 40(5):1382–1400
137. Agarwal SK (2012) Cardiovascular benefits of exercise. *Int J Gen Med* 5:541–545
138. Cooney JK, Law R-J, Matschke V et al (2011) Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. *J Aging Res* 2011:1–14
139. Denham J, O'Brien BJ, Harvey JT et al (2015) Genome-wide sperm DNA methylation changes after 3 months of exercise training in humans. *Epigenomics* 7(5):717–731

140. McMullen JR, Jennings GL (2007) Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol P* 34(4):255–262
141. Hill JA, Olson EN (2008) Cardiac plasticity. *N Engl J Med* 358(13):1370–1380
142. Cox EJ, Marsh SA (2013) Exercise and diabetes have opposite effects on the assembly and O-GlcNAc modification of the mSin3A/HDAC1/2 complex in the heart. *Cardiovasc Diabetol* 12:101
143. Abdellatif M (2012) Differential expression of microRNAs in different disease states. *Circ Res* 110(4):638–650
144. van Rooij E (2012) Introduction to the series on MicroRNAs in the cardiovascular system. *Circ Res* 110(3):481–482
145. Liu X, Xiao J, Zhu H et al (2015) miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell Metab* 21(4):584
146. Ramasamy S, Velmurugan G, Shanmugha Rajan K et al (2015) MiRNAs with apoptosis regulating potential are differentially expressed in chronic exercise-induced physiologically hypertrophied hearts. *PLoS One* 10(3):e0121401
147. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C et al (2012) Physiological cardiac remodeling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart* 98(1):5–10
148. Silva DA, ND J, Fernandes T, Soci UP et al (2012) Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis. *Med Sci Sports Exerc* 44(8):1453–1462
149. Grans CF, Feriani DJ, Absamra ME et al (2014) Resistance training after myocardial infarction in rats: its role on cardiac and autonomic function. *Arq Bras Cardiol* 103(1):60–68
150. Wise FM, Patrick JM (2011) Resistance exercise in cardiac rehabilitation. *Clin Rehabil* 25(12):1059–1065



151. Petriz BA, Franco OL (2014) Effects of hypertension and exercise on cardiac proteome remodelling. *Biomed Res Int* 2014:634132
152. Shimizu I, Minamino T (2016) Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 97:245–262
153. Haykowsky MJ, Dressendorfer R, Taylor D et al (2002) Resistance training and cardiac hypertrophy: unravelling the training effect. *Sports Med* 32(13):837–849
154. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S (1992) A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimb muscles of rats. *Med Sci Sports Exerc* 24(8):881–886
155. Barauna VG, Batista ML Jr, Costa Rosa LF et al (2005) Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 32(4):249–254
156. Fagard RH (1996) Athlete's heart: a meta-analysis of the echocardiographic experience. *Int J Sports Med* 17(S 3):S140–S144
157. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A et al (2000) The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* 101(3):336–344
158. Melo SFS, Barauna VG, Carneiro MA et al (2015) Resistance training regulates cardiac function through modulation of miRNA-214. *Int J Mol Sci* 16(4):6855–6867
159. van Rooij E, Olson EN (2012) MicroRNA therapeutics for cardiovascular disease: opportunities and obstacles. *Nat Rev Drug Discov* 11(11):860–872
160. Seok HY, Chen J, Kataoka M et al (2014) Loss of MicroRNA-155 protects the heart from pathological cardiac hypertrophy. *Circ Res* 114(10):1585–1595
161. Sayed D, Hong C, Chen IY et al (2007) MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res* 100(3):416–424
162. Care A, Catalucci D, Felicetti F et al (2007) MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med* 13(5):613–618

163. van Rooij E, Quiat D, Johnson BA et al (2009) A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance. *Dev Cell* 17(5):662–673
164. Shieh JT, Huang Y, Gilmore J et al (2011) Elevated miR-499 levels blunt the cardiac stress response. *PLoS One* 6(5):e19481
165. De CCEPR, Padilha AS, de Oliveira EM et al (2008) Cardiovascular adaptive responses in rats submitted to moderate resistance training. *Eur J Appl Physiol* 103(5):605–613
166. Bers DM (2002) Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 415(6868):198–205
167. Gurha P, Abreu-Goodger C, Wang T et al (2012) Targeted deletion of microRNA-22 promotes stress-induced cardiac dilation and contractile dysfunction. *Circulation* 125(22):2751–2761
168. Wahlquist C, Jeong D, Rojas-Munoz A et al (2014) Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature* 508(7497):531–535
169. Aurora AB, Mahmoud AI, Luo X et al (2012) MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca(2)(+) overload and cell death. *J Clin Invest* 122(4):1222–1232
170. Ahima RS, Park HK (2015) Connecting myokines and metabolism. *Endocrinol Metab (Seoul)* 30(3):235–245
171. Bassel-Duby R, Olson EN (2006) Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochem* 75:19–37
172. Tisdale MJ (2009) Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 89(2):381–410
173. Nicoletti I, Ciccoira M, Zanolla L et al (2003) Skeletal muscle abnormalities in chronic heart failure patients: relation to exercise capacity and therapeutic implications. *Congest Heart Fail* 9(3):148–154

174. Groarke JD, Cheng S, Jones LW, et al (2013) Cancer cachexia: getting to the heart of the matter. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/eh424
175. Sandri M (2016) Protein breakdown in cancer cachexia. *Semin Cell Dev Biol* 54:11–19
176. Morley JE, Malmstrom TK (2013) Frailty, sarcopenia, and hormones. *Endocrinol Metab Clin N Am* 42(2):391–405
177. Lim JP, Leung BP, Ding YY et al (2015) Monocyte chemoattractant protein-1: a proinflammatory cytokine elevated in sarcopenic obesity. *Clin Interv Aging* 10:605–609
178. Frisbee JC, Goodwill AG, Frisbee SJ et al (2014) Distinct temporal phases of microvascular rarefaction in skeletal muscle of obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 307(12):H1714–H1728
179. Walsh ME, Van Remmen H (2016) Emerging roles for histone deacetylases in age-related muscle atrophy. *Nutr Healthy Aging* 4(1):17–30
180. Beharry AW, Judge AR (2015) Differential expression of HDAC and HAT genes in atrophying skeletal muscle. *Muscle Nerve* 52(6):1098–1101
181. Ruas JL, White JP, Rao RR et al (2012) A PGC-1 alpha isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy. *Cell* 151(6):1319–1331
182. Fernandes T, Magalhaes FC, Roque FR et al (2012) Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs- 16, -21, and -126. *Hypertension* 59(2):513–520
183. Egan B, Carson BP, Garcia-Roves PM et al (2010) Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor. Coactivator-1 alpha mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol-London* 588(10):1779–1790
184. Latres E, Amini AR, Amini AA et al (2005) Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) inversely regulates atrophy-induced genes via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway. *J Biol Chem* 280(4):2737–2744

185. Goodman CA, McNally RM, Hoffmann FM et al (2013) Smad3 induces atrogen-1, inhibits mTOR and protein synthesis, and promotes muscle atrophy in vivo. *Mol Endocrinol* 27(11):1946–1957
186. Cho H, Thorvaldsen JL, Chu QW et al (2001) Akt1/PKB alpha is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice. *J Biol Chem* 276(42):38349–38352
187. Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M et al (2001) Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol* 3(11):1014–1019
188. Van Der Heide LP, Hoekman MF, Smidt MP (2004) The ins and outs of FoxO shuttling: mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation. *Biochem J* 380(2):297–309
189. Schnyder S, Handschin C (2015) Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1alpha, myokines and exercise. *Bone* 80:115–125
190. Tyagi SC, Joshua IG (2014) Exercise and nutrition in myocardial matrix metabolism, remodeling, regeneration, epigenetics, microcirculation, and muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 92(7):521–523
191. Veeranki S, Winchester LJ, Tyagi SC (2015) Hyperhomocysteinemia associated skeletal muscle weakness involves mitochondrial dysfunction and epigenetic modifications. *Biochim Biophys Acta* 1852(5):732–741
192. Brown WM (2015) Exercise-associated DNA methylation change in skeletal muscle and the importance of imprinted genes: a bioinformatics meta-analysis. *Br J Sports Med* 49(24):1567–1578
193. Voisin S, Eynon N, Yan X et al (2015) Exercise training and DNA methylation in humans. *Acta Physiol (Oxf)* 213(1):39–59
194. Edgett BA, Foster WS, Hankinson PB et al (2013) Dissociation of increases in PGC-1alpha and its regulators from exercise intensity and muscle activation following acute exercise. *PLoS One* 8(8):e71623

195. Brown DM, Goljanek-Whysall K (2015) microRNAs: modulators of the underlying pathophysiology of sarcopenia? *Ageing Res Rev* 24(Pt B):263–273
196. Horak M, Novak J, Bienertova-Vasku J (2016) Muscle-specific microRNAs in skeletal muscle development. *Dev Biol* 410(1):1–13
197. Goljanekwhysall K, Sweetman D, Abuelmagd M et al (2011) MicroRNA regulation of the paired-box transcription factor Pax3 confers robustness to developmental timing of myogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 108(29):11936
198. Liu N, Williams AH, Maxeiner JM et al (2012) microRNA-206 promotes skeletal muscle regeneration and delays progression of Duchenne muscular dystrophy in mice. *J Clin Investig* 122(6):2054
199. Luo Y, Wu X, Ling Z et al (2015) microRNA133a targets Foxl2 and promotes differentiation of C2C12 into myogenic progenitor cells. *Dna & Cell Biol* 34(1):29
200. Nakasa T, Ishikawa M, Shi M et al (2010) Acceleration of muscle regeneration by local injection of muscle-specific microRNAs in rat skeletal muscle injury model. *Journal of cellular. Mol Med* 14(10):2495–2505
201. Baggish AL, Park J, Min PK et al (2014) Rapid upregulation and clearance of distinct circulating microRNAs after prolonged aerobic exercise. *J Appl Physiol* (1985) 116(5):522–531
202. Mooren FC, Viereck J, Kruger K et al (2014) Circulating micornas as potential biomarkers of aerobic exercise capacity. *Am J Physiol-Heart C* 306(4):H557–H563
203. Yu H, Lu Y, Li Z et al (2014) microRNA-133: expression, function and therapeutic potential in muscle diseases and cancer. *Curr Drug Targets* 15(9):817–828
204. Safdar A, Saleem A, Tarnopolsky MA (2016) The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 12(9):504

205. Russell AP, Lamon S, Boon H et al (2013) Regulation of miRNAs in human skeletal muscle following acute endurance exercise and short-term endurance training. *J Physiol* 591(18):4637–4653
206. McGee SL, Fairlie E, Garnham AP et al (2009) Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle. *J Physiol* 587(24):5951–5958
207. Bongers KS, Fox DK, Ebert SM et al (2013) Skeletal muscle denervation causes skeletal muscle atrophy through a pathway that involves both Gadd45a and HDAC4. *Am J Physiol-Endoc M* 305(7):E907–E915
208. Winbanks CE, Beyer C, Hagg A et al (2013) miR-206 represses hypertrophy of myogenic cells but not muscle fibers via inhibition of HDAC4. *PLoS One* 8(9):e73589
209. Herbert SP, Stainier DY (2011) Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12(9):551–564
210. Tennant M, McGeachie JK (1990) Blood vessel structure and function: a brief update on recent advances. *Aust N Z J Surg* 60(10):747–753
211. Melo RM, Martinho E Jr, Michelini LC (2003) Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension* 42(4):851–857
212. Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Schober A (2012) The role of microRNAs in arterial remodelling. *Thromb Haemost* 107(4):611–618
213. Hartmann D, Thum T (2011) MicroRNAs and vascular (dys)function. *Vasc Pharmacol* 55(4):92–105
214. Hammond SM (2015) An overview of microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev* 87:3–14
215. Neth P, Nazari-Jahantigh M, Schober A et al (2013) MicroRNAs in flow-dependent vascular remodelling. *Cardiovasc Res* 99(2):294–303

216. Nguyen A, Leblond F, Mamarbachi M et al (2016) Age-dependent demethylation of Sod2 promoter in the mouse femoral artery. *Oxidative Med Cell Longev* 2016:8627384
217. Moroz P, Le MT, Norman PE (2007) Homocysteine and abdominal aortic aneurysms. *ANZ J Surg* 77(5):329–332
218. Guthikonda S, Haynes WG (2006) Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 8(2):100–106
219. Ovechkin AV, Tyagi N, Sen U et al (2006) 3-Deazaadenosine mitigates arterial remodeling and hypertension in hyperhomocysteinemic mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291(5):L905–L911
220. Fernandes T, Barauna VG, Negrao CE et al (2015) Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309(4):H543–H552
221. Koutroumpi M, Dimopoulos S, Psarra K et al (2012) Circulating endothelial and progenitor cells: evidence from acute and long-term exercise effects. *World J Cardiol* 4(12):312–326
222. Illi B, Nanni S, Scopece A et al (2003) Shear stress-mediated chromatin remodeling provides molecular basis for flow-dependent regulation of gene expression. *Circ Res* 93(2):155–161
223. Nualnim N, Barnes JN, Tarumi T et al (2011) Comparison of central artery elasticity in swimmers, runners, and the sedentary. *Am J Cardiol* 107(5):783–787
224. Maeda S, Tanabe T, Otsuki T et al (2004) Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women. *Hypertens Res* 27(12):947–953
225. Silva JF, Rocha NG, Nobrega AC (2012) Mobilization of endothelial progenitor cells with exercise in healthy individuals: a systematic review. *Arq Bras Cardiol* 98(2):182–191
226. Heo JB, Lee YS, Sung S (2013) Epigenetic regulation by long noncoding RNAs in plants. *Chromosom Res* 338(6):1435–1439

227. Uchida S, Dimmeler S (2015) Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases. *Circ Res* 116(4):737–750
228. Small EM, Olson EN (2011) Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology. *Nature* 469(7330):336–342
229. XD W, Zeng K, Liu WL et al (2014) Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR4 signaling in atherosclerosis. *Int J Sports Med* 35(4):344–350
230. Fish JE, Santoro MM, Morton SU et al (2008) miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell* 15(2):272–284
231. Staszek T, Zapala B, Polus A et al (2011) Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology. *Pol Arch Med Wewn* 121(10):361–366
232. Wang S, Aurora AB, Johnson BA et al (2008) The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis. *Dev Cell* 15(2):261–271
233. Urbich C, Kuehbacher A, Dimmeler S (2008) Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis. *Cardiovasc Res* 79(4):581–588
234. Suarez Y, Sessa WC (2009) MicroRNAs as novel regulators of angiogenesis. *Circ Res* 104(4):442–454
235. Quintavalle C, Garofalo M, Croce CM et al (2011) “ApoptomiRs” in vascular cells: their role in physiological and pathological angiogenesis. *Vasc Pharmacol* 55(4):87–91
236. Chamorro-Jorganes A, Araldi E, Penalva LO et al (2011) MicroRNA-16 and microRNA-424 regulate cell-autonomous angiogenic functions in endothelial cells via targeting vascular endothelial growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31(11):2595–2606
237. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M et al (2005) miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(39):13944–13949
238. Sen CK, Gordillo GM, Khanna S et al (2009) Micromanaging vascular biology: tiny microRNAs play big band. *J Vasc Res* 46(6):527–540



239. Les Laboratoires Servier (2017) Servier. <http://www.servier.com/Powerpoint-image-bank>. Accessed 14 Feb 201

## فصل ۱۷

### سازگاری‌های میتوکندریایی ناشی از ورزش در رفع نارسایی قلب جوهرت مارکوئز و جین هان

میتوکندری‌ها اندام‌های پیچیده‌ای هستند که برای تولید انرژی ضروری می‌باشند. این اندام‌های پویا و پیچیده‌ای که در هر سلول و بافت بدن یافت می‌شوند در مدل‌های مختلف فیزیولوژیکی، استرسی که مشخصه حالت‌های پاتولوژیک اختلال عملکرد میتوکندریایی است، به‌ویژه در بیماری‌های قلبی عروقی و نارسایی قلبی به خوبی مطالعه شده است. از آنجایی که نارسایی قلب به علت کمبود انرژی ناشی از تغییرات بیوانرژژیک میتوکندری و عملکرد آن به وجود می‌آید، روش‌های جدیدی برای کاهش اختلال عملکرد میتوکندری‌ها مورد مطالعه قرار می‌گیرد. جالب توجه است، روش‌های مختلف ورزشی می‌توانند به‌عنوان محرک از راه‌های مختلفی مانند افزایش توده میتوکندری و تعداد کپی، در پروسه‌های فیوژن (فرایند نرم شدن) ساختاری و تقسیم سلولی، و حذف میتوکندری‌های معیوب آن‌ها را تنظیم کنند. با توجه به اینکه پروتکل‌های متعددی برای ورزش وجود دارد، تعدادی از تمرینات ورزشی نیز می‌توانند

بر میتوکندری تأثیر بگذارند. با این حال، این فرآیندها تا حد زیادی بر یکدیگر تأثیر می‌گذارند و بر نقش محوری ورزش در بهبود یا افزایش وضعیت میتوکندری در طی بیماری دلالت دارند. این فصل بر این اصل استوار است که چگونه ورزش‌های مختلف می‌توانند فرآیندهای میتوکندری را تنظیم کنند و به‌عنوان استراتژی‌های درمانی در مقابله با نارسایی قلبی مورد استفاده قرار گیرند.

کلمات کلیدی: میکرو RNA • قلب و عروق • میتوکندری • درمانی

#### ۱. مقدمه

تمرینات ورزشی بارها و بارها برای بهبود سلامت اثبات شده است و به‌عنوان یک ابزار پیشگیرانه قدرتمند در توسعه و پیشرفت بیماری‌های متعدد با تأثیر تغییرات تطبیقی در عضلات اسکلتی، از جمله در بیماری‌های قلبی عروقی و نارسایی قلبی در نظر گرفته می‌شوند. میتوکندری موجود در عضله اسکلتی که ATP مصرفی را تولید می‌کند، عمدتاً مسئول تأمین مقدار زیادی انرژی در طول تمرینات طولانی است [۱]. این تحریک مداوم تمرینات ورزشی در نهایت منجر به افزایش شبکه و حجم میتوکندری می‌شود که امکان تولید انرژی بیشتری را برای بدن فراهم می‌آورد. این افزایش می‌تواند به احتمال زیاد جبران اختلالات در هموستازی فیزیولوژیکی که منجر به بسیاری از شرایط پاتولوژیک می‌شود را تنظیم کند.

ابتدا در سال ۱۹۶۷ کشف شد که بیوژنز میتوکندری در عضلات اسکلتی موش تحت تأثیر ورزش می‌باشد. مطالعه توسط هالوزی نشان داد که میتوکندری موش‌های تمرین دیده دارای سطوح بالاتری از کنترل تنفسی و فسفوریلاسیون اکسیداتیو بوده که با افزایش تولید ATP همراه بود. با کمک پیشرفت‌های ژنتیک مولکولی، محققان توانستند مطالعاتی را که بیشتر توسط هالوزی انجام شده بود

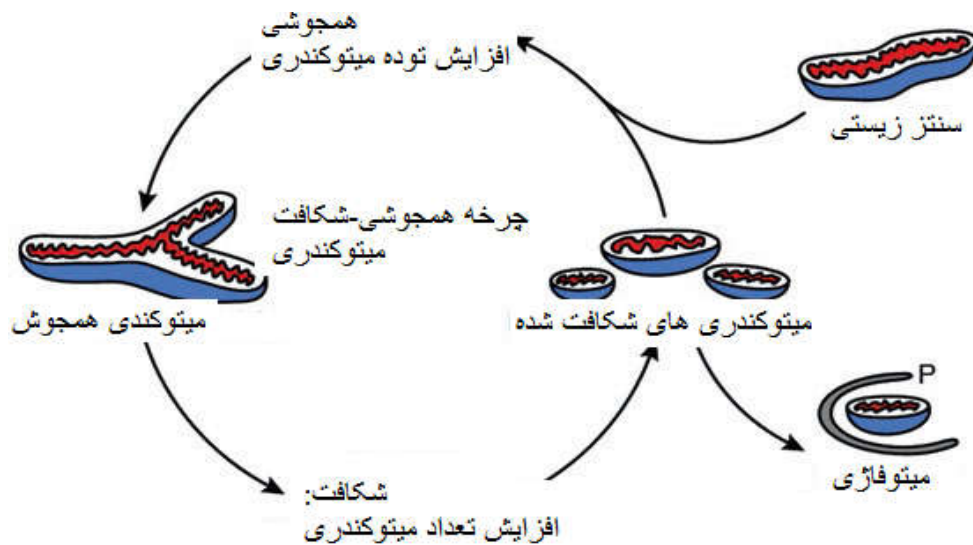
بهبود بخشند. مطالعات اخیر جزئیات بیشتری در مورد چگونگی تأثیر ورزش بر افزایش تولید انرژی نشان داد. به عنوان مثال، ورزش نه تنها باعث تولید پروتئین و DNA میتوکندری (mtDNA) می‌شود، بلکه همچنین در تشکیل ساختاری (از طریق فیوژن میتوکندری و تنظیم تقسیم سلولی) و تخریب میتوکندری های ناکارآمد (متیوفاژی) مهم است [۲]. هدف کلی انجام ورزش این است که اطمینان حاصل شود این امر به عنوان انگیزه‌ای برای اجازه دادن به بدن برای تولید مقادیر بالاتری از انرژی، تنظیم متابولیسم و مقاومت در برابر سستی عمل کند. این فصل به نقش فرایندهای میتوکندریایی در پیشرفت نارسایی قلبی، چگونگی تأثیر هر یک از این فرایندها بر یکدیگر و اینکه چگونه انواع مختلف ورزش می‌تواند میتوکندری ها را برای کمک به نارسایی قلب کمک کند می‌پردازد (شکل ۱، ۱۷).

## ۲. سنتز زیستی (بیوژنز) میتوکندری

بیوژنز میتوکندری فرایندی است که میتوکندریها با تولید و مونتاژ (یا تقسیم) اجزاء آن، توده و تعداد کپی خود را افزایش می‌دهند. محرک‌هایی مانند ورزش می‌تواند یک آبخشار از سیگنال‌های سلولی مربوط به ادامه بیوژنز میتوکندری را آغاز کند. ورزش باعث سنتز پروتئین‌های هسته‌ای و mtDNA قبل از انتقال به بخش‌های مربوطه می‌شود تا تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS)، تنفس میتوکندریایی، واردات پروتئین‌ها و متابولیت‌ها و یا آپوپتوز انجام شود [۳]. بیوسنتز میتوکندریایی برای انجام فرایندهای طبیعی متابولیسم بدن ضروری است، که منجر به آمادگی کلی یک فرد می‌شود.

باین حال در حالت‌های پاتولوژیک مانند نارسایی قلبی، تعداد کپی‌های MtDNA و همچنین محتوای میتوکندری به علت کاهش بیوسنتز میتوکندری به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد [۴]. تصور می‌شود که ورزش درمانی با افزایش بیان mRNA میتوکندری، سنتز پروتئین، تعداد و بهبود عملکرد زنجیره تنفسی این شرایط را معکوس کند [۵، ۶]. پیش‌از این مشخص شد که در پاسخ به ورزش هوازی، تنظیم‌کننده اصلی سنتز زیستی میتوکندری، توسط فعال‌کننده رسپتور  $\gamma$  فعال شده و تکثیرکننده

پروکسیزوم الفا (PGC-1 $\alpha$ )، از طریق سیگنال‌های پروتئین کیناز فعال شده با 5'AMP (AMPK) و پروتئین کیناز فعال شده - میتوزن p38 (p38 MAPK) فعال می‌شود [۸، ۷]. با افزایش فعالیت رونویسی از عوامل تنفسی هسته‌ای (NRF) ۱ بر فاکتور پیش حرکتی رونویسی میتوکندری A (mtTFA) و گیرنده آلفا فعال شده تکثیر پروکسیزوم ۲ (PPAR $\alpha$ )، افزایش بیان PGC-1 $\alpha$  دارای مزایایی برای چرخه تری کربوکسیلیک اسید و کمپلکس ETC می‌باشد [۹ و ۱۰].



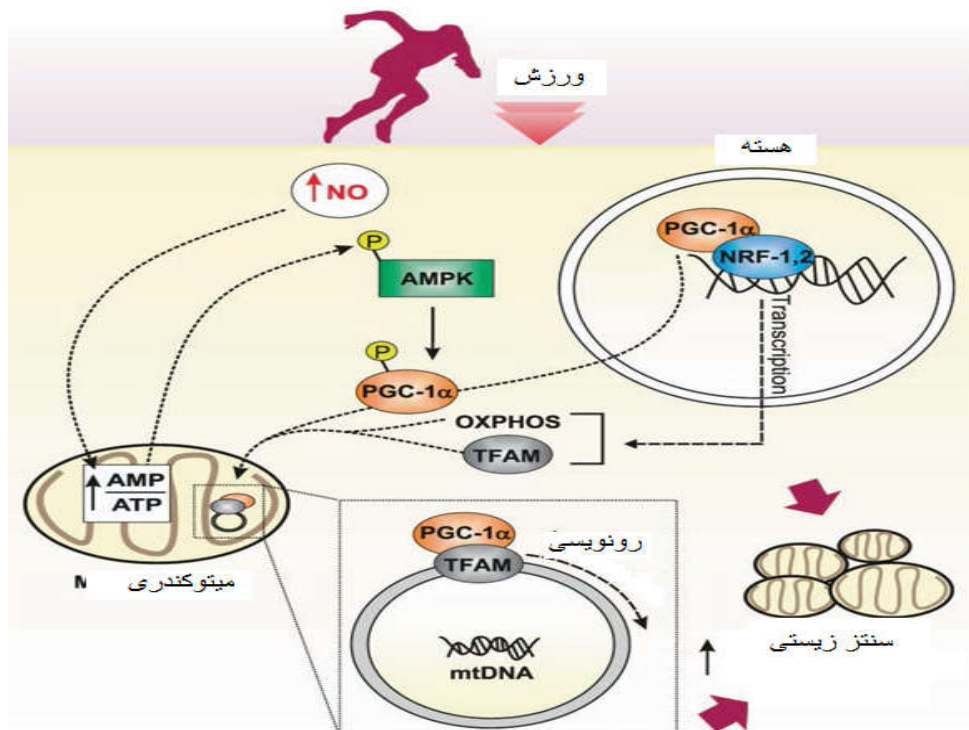
شکل ۱۷،۱ رابطه احتمالی بین فیوزن میتوکندری، تقسیم سلولی، سنتز زیستی و تخریب. چرخه تقسیم-همجوشی میتوکندری اجازه تکمیل ژنتیکی و کارکرد میتوکندری را داده و باعث توزیع مناسب میتوکندری

- 
- 1- nuclear respiratory factor
  - 1- peroxisome proliferator-activated  $\gamma$  receptor co-activator 1  $\alpha$

های سنتز شده در طول چرخه سلولی می‌شود. با این حال، عدم تعادل در رویدادهای همجوشی و تقسیم - به‌عنوان مثال، تقسیم از همجوشی - در صورتی که میتوکندریهای اضافی از طریق میتوفاژی حذف نشود ممکن است تعداد کل میتوکندری های کوچک در هر سلول را افزایش دهد. در مقابل، همجوشی مکرر می‌تواند به شبکه‌های بزرگ لوله‌های میتوکندری منجر شود. سنتز زیستی میتوکندری برای جبران کاهش زیست‌توده میتوکندری ناشی از تخریب میتوکندری ضروری است؛ بنابراین، عدم تعادل بین همجوشی میتوکندری، شکافت، سنتز و رویدادهای تخریب می‌تواند تغییرات قابل‌ملاحظه‌ای در تعداد میتوکندری، بیوماس، شکل و عملکرد ایجاد کند. P نشان‌دهنده یک فاگوفور است که توسط آن میتوکندری های هدف در طی فرایند توقیف مورد نیاز برای میتوفاژی خورده می‌شود.

شکل ۱۷،۲ مثالی را نشان می‌دهد که چگونه تمرینات بدنی بر تغییر سنتز میتوکندری تأثیر می‌گذارند. هر دو PGC-1 $\alpha$  mRNA و بیان پروتئین در مدل‌های مختلف حیوانات حتی در حالت‌های مختلف تمرین ورزشی به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است [۱۱-۱۳]. به‌عنوان مثال، ورزش دویدن، عملکرد قلب را حفظ می‌کند و سنتز میتوکندری را در مدل موش بهبود بخشید [۱۴]. این افزایش در mRNA می‌تواند ناشی از افزایش فعالیت رونویسی باشد. به‌طور مشابه در مدل‌های سالم انسان، تنظیم پروتئین PGC-1 $\alpha$  نیز به‌طور معنی‌داری در طول ورزش حداقل برای ۲۴ ساعت افزایش یافت [۱۱ و ۱۵]. تلاش‌های هماهنگ در میان عوامل رونویسی مانند فعال شدن فاکتور رونویسی ۱ ۲ (ATF2)، فاکتور ۲ افزایش دهنده میوسیت (MEF2) ۲، پروتئین اتصالی به عنصر پاسخگو cAMP ۳ (CREB) و احتمالاً p53 می‌تواند تغییرات رونویسی را در PGC-1 $\alpha$  به‌عنوان بازخورد محرک‌های ورزشی ایجاد کند [۱۶].

- 
- 1- activating transcription factor 2
  - 2- myocyte enhancer factor 2
  - 3- cAMP response element-binding protein



شکل ۱۷،۲ نقش PGC-1 $\alpha$  در هماهنگی بیان ژن‌های میتوکندری در طول تمرینات ورزشی. در طول تمرینات ورزشی، PGC-1 $\alpha$  با عوامل NRF1 و NRF2 فاکتورهای رونویسی برهمکنش داشته و بیان ژن‌های میتوکندریای کدکننده- هسته‌ای از جمله TFAM و پروتئین‌های دخیل در فسفوریلاسیون اکسیداتیو (OXPHOS) را القاء می‌کند. به موازات افزایش NO، به علت فعال شدن nNOS و eNOS، می‌تواند تنفس میتوکندری را محدود کرده، نسبت AMP و ATP را افزایش و منجر به فعال شدن فسفو AMPK شود. فعال شدن AMPK مسئول فسفوریلاسیون PGC-1 $\alpha$  است، به این ترتیب واسطه انتقال آن به ماتریکس

میتوکندری زیر عضلات اسکلتی است. در اینجا PGC-1 $\alpha$  با TFAM در mtDNA تعامل می‌کند و رونویسی ژن‌های میتوکندری را فعال می‌کند.

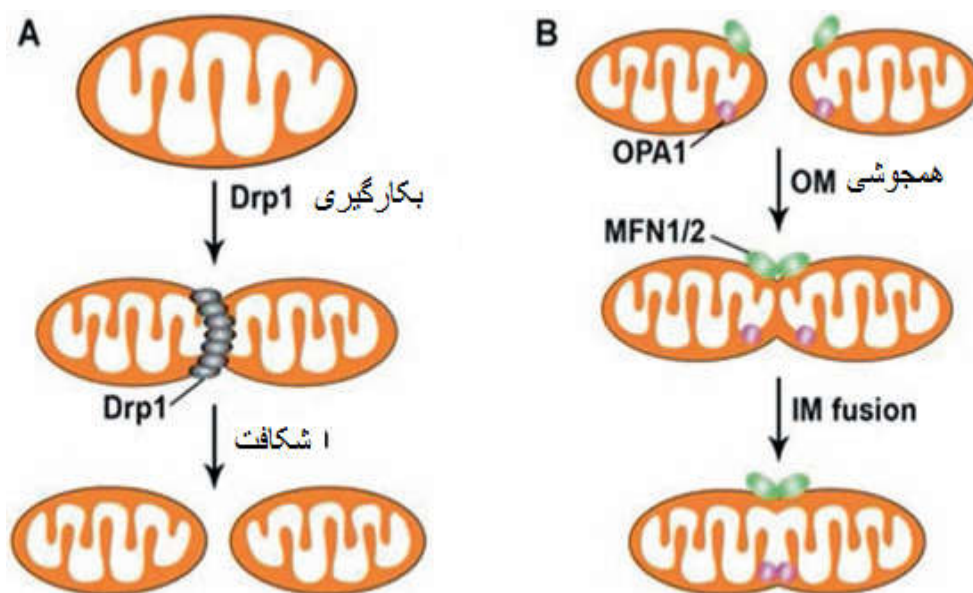
ورزش به‌عنوان سیگنال‌هایی شناخته شده است که در فعال کردن آنزیم‌های اصلاح‌کننده پروتئین مانند فسفاتازها، کینازها یا داستیلازها نقش دارد. این می‌تواند موجب تغییرات ساختاری در پروتئین و فعالیت آن شده، منجر به بیان mRNA اصلاح شده پروتئین‌های میتوکندریایی کدگذاری شده هسته‌ای می‌شود. این اصلاحات تغییرات پس از ترجمه (PTMs) نامیده می‌شود، که تغییرات در یک پروتئین پس از فرایند ترجمه است و می‌تواند با هدف قرار دادن PGC-1 $\alpha$  سنتز زیستی میتوکندری را تنظیم کند [۱۷]. گزارش شده است که PTM‌هایی مانند فسفوریلاسیون، استیلاسیون و متیلاسیون تأثیر زیادی بر فعالیت PGC-1 $\alpha$  دارند [۱۸]. فسفوریلاسیون و داستیلاسیون واسطه‌های متابولیسمی با تنظیم PGC-1 $\alpha$  ارتباط دارند که خود توسط ورزش تنظیم می‌شود [۱۰، ۱۹].

۳. بازسازی ساختاری شامل همجوشی (فیوژن) و تقسیم میتوکندریایی است شکل‌پذیری میتوکندری توسط شکافت (تقسیم میتوکندری به واحدها) و همجوشی (ترکیب میتوکندری، تشکیل‌دهنده شبکه‌ها) تحت شرایط مختلف فیزیولوژیکی و پاتولوژیک، از جمله نارسایی قلبی کنترل می‌شود. هر دو فرآیند توسط GTPase‌های خانواده دینامین تنظیم می‌شوند، هرچند که دارای کارکردهای متضاد هستند. در تقسیم، پروتئین ۱ وابسته به دینامین (Drp1)، کیفیت میتوکندری و یکپارچگی mtDNA را با از بین بردن میتوکندری‌های ناکارآمد از طریق اتوفاژی تضمین می‌کند. از سوی دیگر همجوشی با استفاده از میتوفیوزین ۱ (Mfn1)، میتوفیوزین ۲ (Mfn2) و آتروفی ۱ (Opa1) کنترل می‌شود [۲۰ و ۲۱]. Opa1 همجوشی غشایی داخلی میتوکندری را وساطت کرده و آپوپتوز غشایی داخلی میتوکندری را تسهیل می‌کند زیرا از دست دادن Opa1 منجر

به انتشار سیتوکروم c (Cyt c) و آپوپتوز می‌شود [۲۲]. مقایسه فرایند همجوشی و شکافت میتوکندری در شکل ۳،۱۷ نشان داده شده است.

عملکرد غیرطبیعی همجوشی و شکافت میتوکندری در نارسایی قلبی دخالت دارد. به‌عنوان مثال، Drp1 در طی نارسایی قلب مختل می‌شود و میتوفاژی وابسته به Drp1 به‌عنوان یک مکانیسم محافظتی علیه اختلال عملکرد میتوکندریایی و نارسایی قلبی ناشی از فشار بیش‌ازحد است [۲۳، ۲۴]. در همجوشی، قلب جهش‌یافته OPA1 افزایش ROS، کاهش بیان ژن آنتی‌اکسیدان و تعداد نسخه mtDNA و ضعف تنفس میتوکندری و فعالیت‌های کمپلکس ۱ و ۴ را نشان داد. کاهش بیان Mfn1 و Mfn2 در ناتوانی میوسیت‌های قلب موجب پیشرفت نارسایی قلبی ناشی از تغییرات ساختاری و سازمان‌دهی مجدد فضایی شبکه‌های میتوکندری می‌شود که از سیگنال ROS تحریک‌شده توسط ROS قطع می‌شود [۲۵ و ۲۶]. به‌طور کلی ورزش می‌تواند مکانیسم‌های مختلفی را برای تنظیم فرآیندهای همجوشی و شکافت میتوکندری ایجاد کند. قبلاً مشاهده شد که Drp1 در عضلات اسکلتی موش در طول یک ساعت ورزش افزایش‌یافته و در زمان خستگی باقی می‌ماند. در افراد چاق مقاوم به انسولین، ورزش هوازی، Drp1 را کاهش داد که با بهبود حساسیت به انسولین و اکسیداسیون لیپید مرتبط بود [۲۷]. موش‌های تحت ورزش تردمیل [۲۷] و افرادی که تمرین دوچرخه‌سواری انجام دادند [۲۸] بیان Mfn1 و Mfn2 mRNA را ۲۴ ساعت بعد از تمرین افزایش داد. جالب‌توجه است، همان مطالعه نشان داد هدف تنظیمی PGC-1 $\alpha$  در رونویسی Mfn1 و Mfn2 از طریق ERR $\alpha$  می‌باشد. این نشان می‌دهد چگونه بیوسنتز میتوکندری، از طریق PGC-1 $\alpha$ ، احتمالاً نقش کلیدی در بازسازی ساختاری شامل همجوشی میتوکندری در شرایط ورزش دارد.





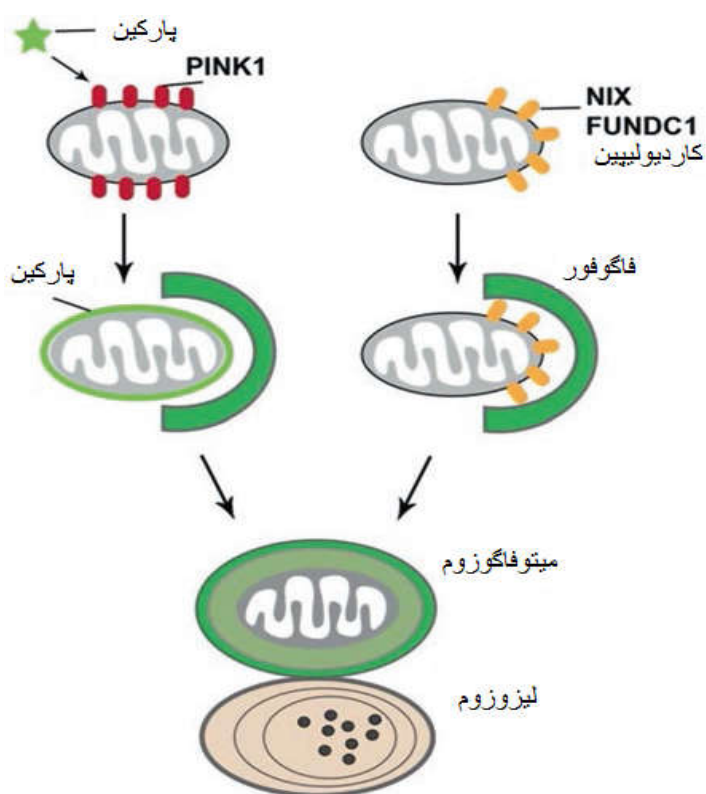
شکل ۱۷،۳ تقسیم و همجوشی میتوکندری . میتوکندری ها اندام‌های پویا هستند که با هم ترکیب و شکافت مداوم دارند تا محتویاتشان را مخلوط کنند. (a) پروتئین ۱ مرتبط با دینامین (DRP1) تنظیم‌کننده تقسیم میتوکندری است که شامل دو مرحله می‌شود: اول، DRP1 از سیتوزول به غشای خارجی میتوکندری (OM) می‌رود؛ دوم، مونتاژ آن بر روی سطح میتوکندری موجب منقبض شدن میتوکندری‌ها می‌شود که منجر به جداسازی یک میتوکندری به دو تا می‌شود. b- همجوشی میتوکندری ۱ و ۲ (MFN1 / 2) در OM و اتوفازی ۱ (OPA1) در غشای داخلی (IM) همجوشی میتوکندری را هماهنگ می‌کند.

#### ۴ اتوفازی میتوکندری

میتوکندری ناکارآمد پس از یک روند نابجای میتوکندری تخریب‌شده، بنابراین بر فرایندهای میتوکندری تأثیر زیادی نمی‌گذارد. این مکانیسم دفاعی به نام اتوفازی میتوکندری (میتوفازی) شامل توقف انتخابی و تخریب پس از آن از طریق شکافت می‌باشد. میتوفازی به‌عنوان یک پاسخ سازگار با مطابقت دادن خود با استرس از طریق حذف میتوکندری ناکارآمد و آسیب دیده است [۲۹]. دو

مکانیسم میتوفاژی انتخابی به خوبی شناخته شده است: کیناز ۱ القاء شده PTEN- سرین/ترئونین میتوکندریایی (PINK1) و یوبی کویتین لیگاز E3 پارکین، و میتوفاژی به واسطه رسپتور میتوکندریایی شامل پروتئین‌های واکنش‌دهنده BCL2 (BNIP3) / NIX [۳۰ و ۳۱]. PINK1 انباشت شده خود را در داخل میتوکندری آسیب دیده فعال می‌کند و سیگنال انتقال و فعال‌سازی پارکین را از طریق فسفوریلاسیون انجام می‌دهد (شکل ۴، ۱۷). سپس پارکین مسئولیت یوبی کویتینه شدن سوبستراها را بر عهده دارد، بعد از آن پروتئین‌های یوبی کویتینه توسط پروتئازوم تخریب می‌شوند و میتوکندری آسیب دیده از طریق میتوفاژی برداشته می‌شود [۳۲]. میتوفاژی به واسطه BNIP3 / NIX از Parkin / PINK1 متفاوت است زیرا آن‌ها به‌عنوان آداپتورهای مستقیم برای هدایت میتوکندری به اتوفاگوزوم عمل می‌کنند [۳۳].

به‌تازگی نقش میتوفاژی به‌عنوان یک هدف جالب برای محافظت از قلب در بیماری‌های قلبی عروقی و نارسایی قلبی مورد توجه قرار گرفته است. به‌عنوان مثال، کمبود PINK1 آسیب‌پذیری قلب را به آسیب ایسکمی بالا می‌برد که به علت بی‌نظمی در عملکرد میتوکندری ناشی می‌شود [۳۴]، اما همچنین افزایش نارسایی قلبی در پاسخ به اضافه بار را نیز به دنبال دارد کمبود پارکین باعث مرگ‌ومیر در مدل موش به علت انباشت میتوکندری‌های با اختلال عملکرد پس از انفارکتوس میوکارد گردید [۳۶، ۳۷].



شکل ۱۷،۴ میتوفاژی، میتوفاژی هنگامی که میتوکندری آسیب دیده به منظور جذب آن‌ها به داخل فاگوفور یا غشای جداسازی نشانه‌گذاری می‌شود، از طریق دو مکانیسم صورت می‌گیرد. اول، پس از دست دادن پتانسیل غشای میتوکندری، پارکین لیگاز E3 از سیتوزول به میتوکندری آسیب دیده در حالت وابسته به PINK1 وارد می‌شود. پارکین پروتئین‌های میتوکندری را یوبی کوئینه کرده و باعث می‌شود که میتوکندری توسط فاگوفور بلعیده شده و سپس با لیزوزوم جوش بخورد. دوماً، پروتئین غشایی خارجی میتوکندری مانند پروتئین X شبه NIP3 همچنين به نام BNIP3L یا NIX شناخته می‌شود، دمین FUN14 حاوی ۱ (FUNDC1) یا کار دیولیبین خارج شده از فسفولیپید غشای داخلی میتوکندری بر اثر آسیب‌های میتوکندری، به LC3 در فوگوفور متصل می‌شود که می‌تواند توقف میتوکندری آسیب دیده را به میتوفاگوزوم‌ها برای تجزیه لیزوزومی میانجی کند.

علاوه بر این، پارکین در طی پیش‌قاعدگی ایسکمیک میتوکندری را میانجی‌گری می‌کند که نقش مهمی در محافظت از قلب دارد [۳۸]. از سوی دیگر، با توجه به اینکه BNIP3 در مکان‌هایی مانند قلب بسیار متمرکز است، به نظر می‌رسد که باعث میتوفاژی در میوسیت‌های قلب می‌شود [۳۹]. BNIP3 و NIX هر دو به‌عنوان تنظیم‌کنندگان میتوفاژی در میوکارد بزرگسالان عمل می‌کنند [۳۱].

بنابراین تصور می‌شود که افزایش میتوفاژی از طریق ورزش ممکن است راه جدیدی برای مقابله با نارسایی قلبی و دیگر مدل‌های بیماری باشد. در مدل موش، پارکین بعد از ورزش و نیز ناشتا افزایش یافت [۴۰]. تمرین استقامتی سطوح PINK1 و Parkin را تغییر نداد [۴۰]. جالب‌توجه است که ورزش حاد باعث افزایش بیان BNIP3 در عضله اسکلتی می‌شود [۴۲]. ژن BNIP3 پس از تمرینات استقامتی نیز افزایش بیان داشت [۴۳].

##### ۵. بحث

بهبود وضعیت کلی یک قلب دارای نارسایی، بر تعادل و تعامل هورمونی بین فرایندهای میتوکندری ذکر شده متکی است. در این فصل نشان داده شد که چگونه ورزش ممکن است باعث نجات یک قلب دارای نارسایی گردد. بسیاری از تکنیک‌های جدید هنوز در مراحل اولیه خود قرار دارند. امیدواریم در آینده یک رویکرد دقیق‌تر در مورد چگونگی استفاده از ورزش برای هر یک از فرآیندهای ذکر شده در میتوکندری به‌منظور داشتن یک قلب سالم مشخص شود.

## References

1. Lundby C, Jacobs RA (2016) Adaptations of skeletal muscle mitochondria to exercise training. *Exp Physiol* 101(1):17–22
2. Drake JC, Wilson RJ, Yan Z (2016) Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. *FASEB J* 30(1):13–22
3. Hood DA, Uguccioni G, Vainshtein A et al (2011) Mechanisms of exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle: implications for health and disease. *Compr Physiol* 1(3):1119–1134
4. Marquez J, Lee SR, Kim N et al (2016) Rescue of heart failure by mitochondrial recovery. *Int Neurourol J* 20(1):5–12
5. Margolis LM, Pasiakos SM (2013) Optimizing intramuscular adaptations to aerobic exercise: effects of carbohydrate restriction and protein supplementation on mitochondrial biogenesis. *Adv Nutr* 4(6):657–664
6. Hood DA, Irrcher I, Ljubicic V et al (2006) Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle. *J Exp Biol* 209(12):2265–2275
7. Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP et al (2009) Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 106(3):929–934
8. Combes A, Dekerle J, Webborn N et al (2015) Exercise-induced metabolic fluctuations influence AMPK, p38-MAPK and CaMKII phosphorylation in human skeletal muscle. *Physiol Rep* 3(9):e12462
9. Safdar A, Little JP, Stokl AJ et al (2011) Exercise increases mitochondrial PGC-1alpha content and promotes nuclear-mitochondrial cross-talk to coordinate mitochondrial biogenesis. *J Biol Chem* 286(12):10605–10617
10. Egan B, Zierath JR (2013) Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab* 17(2):162–184
11. Mathai AS, Bonen A, Benton CR et al (2008) Rapid exercise-induced changes in PGC-1alpha mRNA and protein in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 105(4):1098–1105

12. Aoi W, Naito Y, Mizushima K et al (2010) The microRNA miR-696 regulates PGC-1{alpha} in mouse skeletal muscle in response to physical activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298(4):E799–E806
13. Sutherland LN, Bomhof MR, Capozzi LC et al (2009) Exercise and adrenaline increase PGC-1{ alpha} mRNA expression in rat adipose tissue. *J Physiol* 587(7):1607–1617
14. Wang H, Bei Y, Lu Y et al (2015) Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1alpha and Akt activation. *Cell Physiol Biochem* 35(6):2159–2168
15. Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD (2003) Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle. *J Physiol* 546(3):851–858
16. Hood DA (2009) Mechanisms of exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab* 34(3):465–472
17. Jager S, Handschin C, St-Pierre J et al (2007) AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(29):12017–12022
18. Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J (2011) Regulation of PGC-1alpha, a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *Am J Clin Nutr* 93(4):884S–890S
19. Wright DC, Han DH, Garcia-Roves PM et al (2007) Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1alpha expression. *J Biol Chem* 282(1):194–199
20. Cipolat S, Martins de Brito O, Dal Zilio B et al (2004) OPA1 requires mitofusin 1 to promote mitochondrial fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(45):15927–15932
21. Rouzier C, Bannwarth S, Chaussonnot A et al (2012) The MFN2 gene is responsible for mitochondrial DNA instability and optic atrophy ‘plus’ phenotype. *Brain* 135(Pt 1):23–34

22. Olichon A, Baricault L, Gas N et al (2003) Loss of OPA1 perturbs the mitochondrial inner membrane structure and integrity, leading to cytochrome c release and apoptosis. *J Biol Chem* 278(10):7743–7746
23. Givvimani S, Pushpakumar S, Veeranki S et al (2014) Dysregulation of Mfn2 and Drp-1 proteins in heart failure. *Can J Physiol Pharmacol* 92(7):583–591
24. Shirakabe A, Zhai P, Ikeda Y et al (2016) Drp1-dependent mitochondrial autophagy plays a protective role against pressure overload-induced mitochondrial dysfunction and heart failure. *Circulation* 133(13):1249–1263
25. Chen L, Liu T, Tran A et al (2012) OPA1 mutation and late-onset cardiomyopathy: mitochondrial dysfunction and mtDNA instability. *J Am Heart Assoc* 1(5):e003012
26. Goh KY, Qu J, Hong H et al (2016) Impaired mitochondrial network excitability in failing guinea-pig cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 109(1):79–89
27. Fealy CE, Mulya A, Lai N et al (2014) Exercise training decreases activation of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein-1 in insulin-resistant human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 117(3):239–245
28. Cartoni R, Leger B, Hock MB et al (2005) Mitofusins 1/2 and ERRA $\alpha$  expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise. *J Physiol* 567(1):349–358
29. Kubli DA, Gustafsson AB (2012) Mitochondria and mitophagy: the yin and yang of cell death control. *Circ Res* 111(9):1208–1221
30. Moyzis AG, Sadoshima J, Gustafsson AB (2015) Mending a broken heart: the role of mitophagy in cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 308(3):H183–H192
31. Zhang J, Ney PA (2009) Role of BNIP3 and NIX in cell death, autophagy, and mitophagy. *Cell Death Differ* 16(7):939–946

32. Youle RJ, Narendra DP (2011) Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 12(1):9–14
33. Springer MZ, Macleod KF (2016) In brief: Mitophagy: mechanisms and role in human disease. *J Pathol* 240(3):253–255
34. Siddall HK, Yellon DM, Ong SB et al (2013) Loss of PINK1 increases the heart's vulnerability to ischemia-reperfusion injury. *PLoS One* 8(4):e62400
35. Billia F, Hauck L, Konecny F et al (2011) PTEN-inducible kinase 1 (PINK1)/Park6 is indispensable for normal heart function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(23):9572–9577
36. Kubli DA, Zhang X, Lee Y et al (2013) Parkin protein deficiency exacerbates cardiac injury and reduces survival following myocardial infarction. *J Biol Chem* 288(2):915–926
37. Kubli DA, Quinsay MN, Gustafsson AB (2013) Parkin deficiency results in accumulation of abnormal mitochondria in aging myocytes. *Commun Integr Biol* 6(4):e24511
38. Huang C, Andres AM, Ratliff EP et al (2011) Preconditioning involves selective mitophagy mediated by Parkin and p62/SQSTM1. *PLoS One* 6(6):e20975
39. Lee Y, Lee HY, Hanna RA et al (2011) Mitochondrial autophagy by Bnip3 involves Drp1-mediated mitochondrial fission and recruitment of Parkin in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301(5):H1924–H1931
40. Jamart C, Naslain D, Gilson H et al (2013) Higher activation of autophagy in skeletal muscle of mice during endurance exercise in the fasted state. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 305(8):E964–E974
41. Jamart C, Francaux M, Millet GY et al (2012) Modulation of autophagy and ubiquitin-proteasome pathways during ultra-endurance running. *J Appl Physiol* (1985) 112(9):1529–1537
42. Lira VA, Okutsu M, Zhang M et al (2013) Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance. *FASEB J* 27(10):4184–4193



43. Matsakas A, Macharia R, Otto A et al (2012) Exercise training attenuates the hypermuscular phenotype and restores skeletal muscle function in the myostatin null mouse. *Exp Physiol* 97(1):125–140

## فصل ۱۸

## اثرات مفید ورزش به واسطه اگزوزوم ها

یانگزیں لی، چائوشان هان، جوانجوان ونگ، جین ژو، چان لیانگ، کاستوری رانگانا و یائو-هوا سونگ

## خلاصه

مشخص شده است که ورزش متوسط می‌تواند از پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی جلوگیری کند، اما سازوکارهای دقیق مولکولی اثر حفاظتی ورزش روی قلب و عروق ناشناخته است. شواهد جدید نشان می‌دهد که ورزش تأثیر زیادی بر سنتز زیستی اگزوزوم ها دارد که در هر دوی مایع خارج سلولی و گردش خون مشاهده می‌شود و نقش مهمی در ارتباطات سلولی دارد. اگزوزوم ها دارای مولکول‌های عملکردی مانند mRNAs ، microRNA و پروتئین‌های خاصی هستند که می‌تواند در تشخیص زودهنگام و درمان هدفمند انواع بیماری‌ها استفاده شود. بررسی ما در زمینه دانش فعلی تولید، ترشح، جذب، و نحوه تأثیر ورزش بر محتوای اگزوزوم تمرکز دارد. همچنین تحقیقات اخیر در رویکرد مبتنی بر اگزوزوم برای ترمیم قلب را برجسته می‌کنیم.

کلمات کلیدی ورزش • اگزوزوم • اثر مفید • بیماری‌های قلبی عروقی • miRNA •

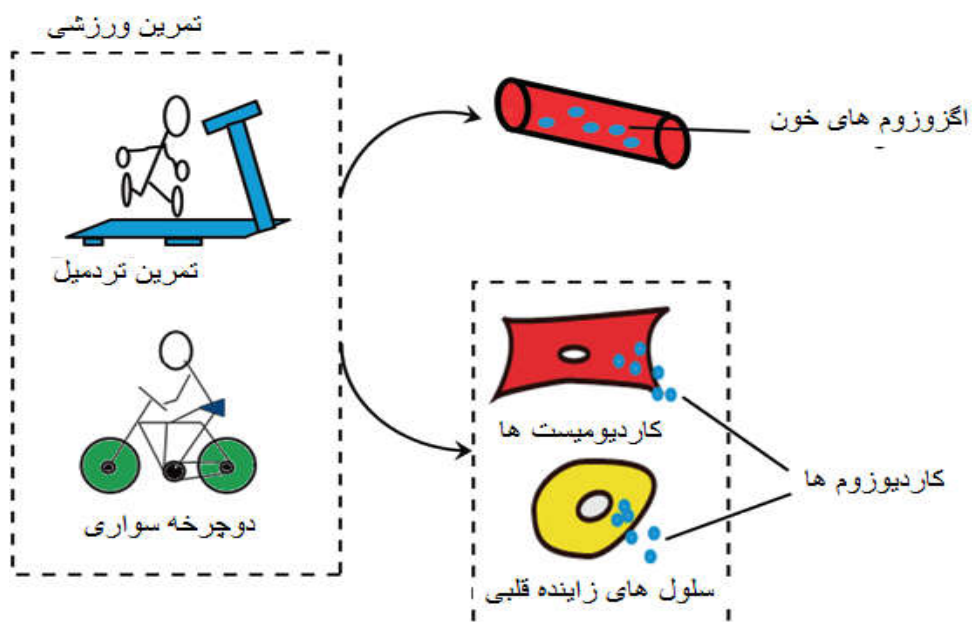
## ۱ مقدمه

مشخص شده است که فعالیت‌های شدید بدنی (PA) و تمرینات ورزشی (ET) می‌توانند از بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) جلوگیری کنند [۱]. مکانیسم‌های مولکولی اثر محافظتی قلبی ایجاد شده توسط ورزش عبارت‌اند از فعال‌سازی مسیرهای سیگنالی پروتئین کیناز فعال شده با AMP، IGF-1-PI3K، NO، AKT، و C/EBP- $\beta$  همچنین تنظیم توسط RNAs غیر کد کننده، تنظیم‌کننده‌های اپی ژنتیک و سازگاری میتوکندری [۲ و ۳ و ۴ و ۵ و ۶]. بسیاری از این فعالیت‌ها به وسیله آگروزوم‌ها که می‌توانند توسط ورزش ایجاد شوند، میانجی می‌شوند [۷]. اثر مفیدی که توسط آگروزوم‌ها به وجود می‌آید به نظر می‌رسد به علت انتشار پروتئین، RNAs و به خصوص miRNAs باشد. در حال حاضر، آگروزوم تولیدشده توسط سلول‌های زاینده قلب [۸، ۹]، سلول‌های بنیادی را القا کرده [۱۰] و سلول‌های بنیادی مزانشیمی [۱۱، ۱۲] به عنوان یک مداخله‌گرهای درمانی برای بیماری‌های قلبی عروقی تحت بررسی هستند. این فصل بر نقش آگروزوم‌ها در میانجیگری اثرات مفید ورزش، تولید، ترشح و جذب آگروزوم‌ها، مولکول‌های خاصی که توسط آگروزوم‌ها منتشر می‌شود، و نحوه استفاده از این مولکول‌ها در پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی عروقی تمرکز دارد.

## ۲ ورزش

تمرینات ورزشی می‌تواند بر اساس نیاز اکسیژن به دو نوع اساسی تقسیم شوند: ورزش هوازی و ورزش بی‌هوازی [۱۳]. ورزش هوازی (همچنین به عنوان ورزش قلبی شناخته می‌شود) به استفاده از اکسیژن برای شرکت در فرایند متابولیسم اشاره دارد. ورزش هوازی فعالیت بدنی با شدت سبک و متوسط طولانی مدت است و با متابولیسم هوازی پشتیبانی می‌شود. مثال‌هایی از ورزش هوازی شامل راه رفتن بافاصله متوسط، دویدن، دوچرخه‌سواری و شنا است. ورزش منظم هوازی می‌تواند به کاهش کالری، کاهش LDL و فشارخون، کاهش وزن بدن و جلوگیری از استرس کمک کند. در مقابل، تمرین

بی‌هوازی به فعالیت بدنی کوتاه‌مدت اشاره می‌کند و با متابولیسم هوازی پشتیبانی نمی‌شود. عضلات برای تولید انرژی و تولید لاکتات در طول تمرین بی‌هوازی از گلیکولیز استفاده می‌کنند. مثال‌هایی از ورزش بی‌هوازی شامل، پریدن، وزنه‌برداری و دیگر تمرینات شدت بالا و انفجار سریع است. مزایای استفاده از ورزش بی‌هوازی منظم می‌تواند کمک به ایجاد توده عضلانی بدون چربی، بهبود قدرت عضلانی و کاهش قند خون نماید. تا همین اواخر، تنها چند مطالعه محدود بررسی اثر دوچرخه‌سواری و تردمیل بر انتشار آگزوزوم‌ها در داوطلبان سالم مرد صورت گرفته است. مطالعات انجام‌شده نشان داد که انتشار آگزوزوم‌ها در فاز هوازی رخ می‌دهد. محققان همچنین نشان دادند که بلافاصله پس از تمرین دوچرخه‌سواری، آگزوزوم‌ها به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و در حالت استراحت در عرض ۹۰ دقیقه کاهش می‌یابد، درحالی‌که تردمیل باعث آزاد شدن متوسط آگزوزوم‌ها می‌شود اما پایدار است [۷]. مطالعات نشان داد که آزادسازی کاردیوزوم‌ها (آگزوزوم‌های قلبی) در قلب موش‌های دیابتی ورزشی در مقایسه با قلب موش‌های کنترل غیرورزشی افزایش یافته است.



شکل ۱۸،۱ تمرینات ورزشی باعث آزاد شدن اگزوزوم می‌شود. انتشار اگزوزوم‌هایی که میکرو RNA ها، RNAها، پروتئین‌ها و لیپیدها را حمل می‌کنند پس از ورزش به‌طور قابل توجهی در سرم و بافت‌های قلب افزایش می‌یابد، ممکن است از طریق عمل پاراکرین روی سلول‌های اطراف عمل کند. این اگزوزوم‌ها حاوی میکرو RNA ها (miR-455, miR-29b, miR-323-5p و miR-466) است که بیان MMP9 را کاهش داده و بنابراین از فیبروز قلب جلوگیری می‌کنند [۱۵]. شکل ۱۸،۱ اثر تمرین ورزشی را بر روی انتشار اگزوزوم نشان می‌دهد.

اگزوزوم حاوی پپتید، پروتئین، میکرو RNA و DNA است و می‌تواند در مایعات مختلف بدن مانند خون، ادرار و بزاق یافت شود. سطح بیان برخی از miRNA خون با عملکرد قلبی در طول تمرین مرتبط است. به‌عنوان مثال، miR-1 نشان‌دهنده یک همبستگی منفی متوسط با کوتاه شدن کسری بود، در حالی که miR-133a به‌طور معنی‌داری با ضخامت سپتوم داخل رگی مرتبط بود [۱۶]. این

داده‌ها نشان می‌دهد که miRNAs وابسته به ورزش ممکن است در سازگاری قلب به ورزش درگیر باشند. مطالعه دیگری نشان داد که miR-486 غنی شده با عضله در پاسخ به ورزش‌های هوازی حاد و مزمن در گردش خون کاهش می‌یابد [۱۷]. نویسندگان پیشنهاد کرد که کاهش در miR-486 خون ممکن است جذب گلوکز را برای حفظ انقباض عضلانی در طول ورزش انجام دهد. محقق همچنین نشان داد که علائم miRNA خون در حین ورزش حاد و تمرین استقامتی مزمن متفاوت است [۱۸]. نشان داده شد که miRNAs تنظیم‌کننده عروقی مانند miR-16 و miR-126 به طور قابل ملاحظه‌ای در طی تمرین حاد و بعد از آن در دوچرخه‌سواران جوان افزایش یافت [۱۹]. این گزارش‌ها نشان می‌دهد که miRNAs خون ممکن است به عنوان نشانگرهای جدید برای پاسخ تمرین استفاده شوند.

### ۳ اگزوزوم

نشان داده شد که تمرینات بدنی موجب انتشار سریع وزیکول‌های خارج سلولی کوچک به گردش خون می‌شود [۷]. لازم است مکانیسم‌هایی که مسئول تشکیل و انتشار اگزوزوم‌های ناشی از تمرین هستند را درک نماییم. درحالی که دسته‌بندی مولکول‌های عملکردی مانند پروتئین‌ها، لیپیدها و miRNAs به اگزوزوم‌ها نسبتاً روشن است [۲۰]، فرآیندی که منجر به تولید و انتشار اگزوزوم‌های ناشی از ورزش می‌شود، تا حد زیادی ناشناخته است.

#### ۳-۱ معرفی اگزوزوم‌ها

وزیکول‌های خارج سلول (Evs) اذرات کوچک با غشای چربی دولایه‌ای هستند که از سلول‌ها به داخل مایعات خارج سلولی ترشح می‌شوند [۲۱]. بسیاری از انواع سلول‌ها، از جمله کاردیومیست‌ها، فیبروبلاست‌های قلب، سلول‌های عضله صاف، سلول‌های اندوتلیوم، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های مونوسیت و دندریتیک، اگزوزوم ترشح می‌کنند [۸، ۲۲، ۲۳]؛ بنابراین، اگزوزوم‌ها به طور

گسترده‌ای در مایعات مختلف بدن، از جمله خون [۲۴]، ادرار [۲۵]، بزاق و شیر مادر [۲۶] پخش می‌شوند. اگزوزوم‌ها غنی از برخی پروتئین‌ها، لیپیدها و RNA می‌باشند، که بیان می‌کند اگزوزوم برای انتقال مولکول‌های منحصربه‌فرد برای یک هدف خاص مونتاژ شده‌اند [۲۰]. اگزوزوم حاوی انواع مختلفی از پروتئین‌ها، از جمله پروتئین‌های غشایی مانند تتراسپانین‌ها، کمپلکس‌های مرتب‌سازی آندوسومی موردنیاز برای حمل و نقل<sup>۱</sup> (ESCRT)، پروتئین شوک حرارت، پروتئین‌های اسکلتی سلولی و پروتئین‌های ترافیکی می‌باشد. اگزوزوم‌ها همچنین دارای RNAs کوچک مثل میکرو RNAs می‌باشند.

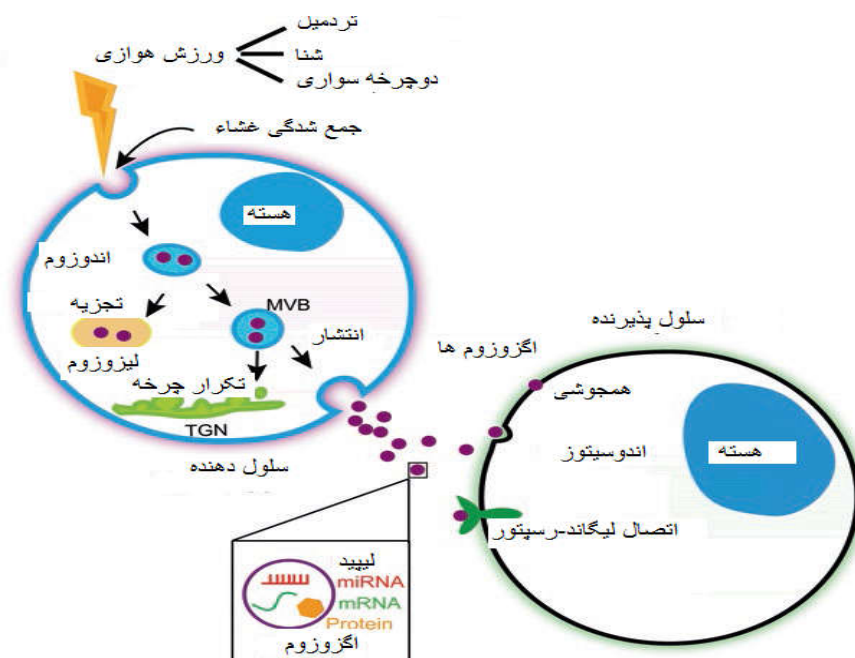
### ۲-۳ تولید زیستی اگزوزوم‌ها

اگزوزوم‌ها و زیکول‌های کوچکی هستند که از بخش‌های اندوسیتیک سلول‌های زنده آزاد می‌شوند. سنتز زیستی، انتشار و جذب اگزوزوم‌ها در شکل ۱۸،۲ نشان داده شده است. اگزوزوم‌ها در اصل از آندوزوم به‌عنوان یک نتیجه از توهم رفتگی غشای سلولی حاصل می‌شود. نشان داده شده است که مکانیسم‌های مختلفی برای مرتب کردن مولکول‌های ویژه درون اگزوزوم‌ها استفاده می‌شود. مکانیسم‌های مرتب‌سازی شامل مکانیسم‌های وابسته به ESCRT، وابسته به چربی و مکانیسم خاصی در بارگیری RNA به اگزوزوم (شکل ۱۸،۳) می‌باشد.

چندین راه وجود دارد که پروتئین‌ها می‌توانند توسط اگزوزوم‌ها جذب شوند. کمپلکس ESCRT متشکل از چندین زیرمجموعه است که به‌طور هماهنگ برای تولید جوانه زدن و زیکول‌های داخل لومینال (ILV) ۲ کار می‌کنند. پروتئین‌های یوبی کوئیتینه توسط ESCRT-0 تشخیص داده شده و سپس ESCRT-I، ESCRT-II و ESCRT-III را بکار می‌گیرد. پس از سرهم شدن، ESCRT-III

- 
- 1- endosomal sorting complexes required for transport
  - 2- intraluminal vesicle

نیاز به فعال شدن ATPase Vps4 (مرتب‌سازی پروتئین واکوئلی ۴) برای تأمین انرژی به‌منظور جدا شدن از غشاء می‌باشد [۲۰]. بعضی از پروتئین‌ها از طریق مسیر مستقل ESCRT به‌اگزوزوم وارد



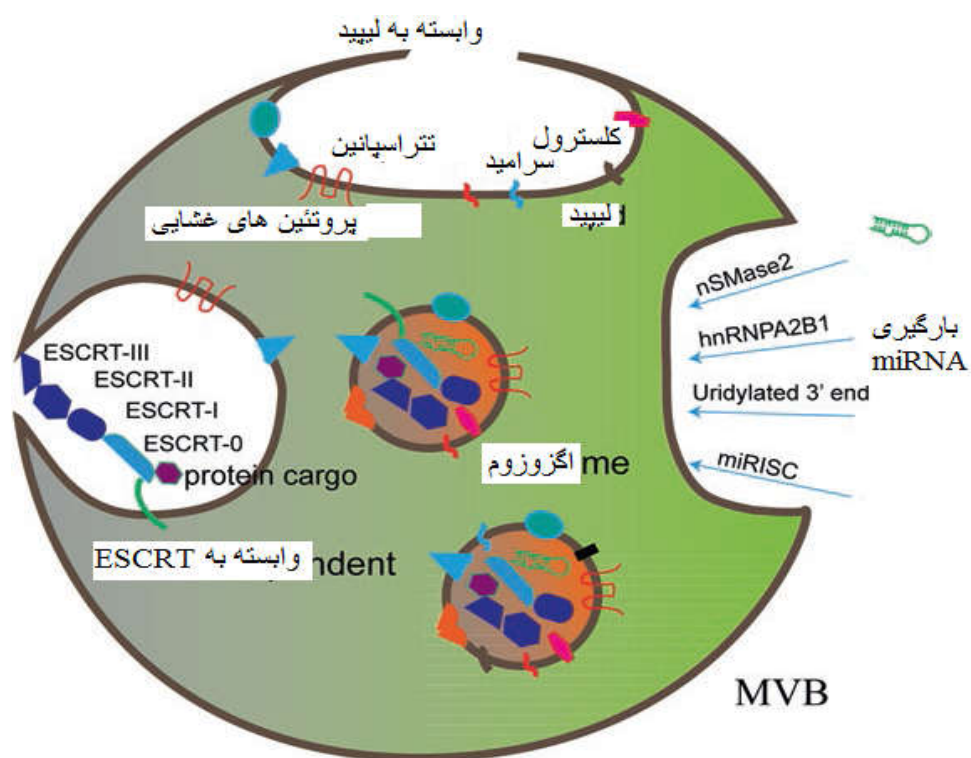
می‌شوند. به‌عنوان مثال، ترشح اگزوزوم پروتئولپید (PLP) وابسته به سرامید است.

شکل ۱۸،۲ سنتز زیستی اگزوزوم، ترشح و جذب توسط سلول‌های هدف. در طی ورزش، اندوزوم به‌وسیله جمع شدن غشای پلازما ایجاد می‌شود و پس‌از آن اجسام چند وزیکولی (MVB) که حاوی اگزوزوم‌ها تشکیل می‌شود. اگزوزوم‌ها می‌توانند به محیط خارج سلولی ترشح شوند یا MVB‌ها می‌توانند با لیزوزوم‌ها برای تخریب یا بازیافت به شبکه ترانس گلژی (TGN) مخلوط شوند. اگزوزوم‌ها می‌توانند توسط سلول‌ها به‌وسیله اتصال به گیرنده‌های سطحی، از طریق اندوسیتوز یا اتصال به غشای سلولی داخل شوند.



اگزوزوم ها در مولکول های چربی اشباع مانند کلسترول، اسفنگیومین، فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل اتانولامین غنی شده اند، که نشان می دهد لیپیدها از طریق مکانیسم های خاص داخل اگزوزوم مرتب شده اند. بیشتر مولکول های چربی اشباع، لیپاز که لیپید را تولید می کند، پروتئین ناقل پروتئین های لیپید و غشا به صورت مسیر وابسته به لیپید می باشد [۲۷].

RNA مرتب شده داخل اگزوزوم نیز از طریق مسیر خاصی صورت می گیرد. مسیرهای بالقوه ای برای مرتب سازی miRNAs درون اگزوزوم ها وجود دارد. این مکانیسم ها عبارت اند از: (۱) مسیر وابسته به اسفینگومیلیناز ۲ عصب (nSMase2). MiRNAs از طریق یک ماشین ترشحی وابسته به سرامید آزاد می شوند و بیوسنتز سرامید توسط nSMase2 تنظیم می شود [۲۸]: (۲) مسیر وابسته به موتیف miRNA و ریبونوکلئوپروتئین های هسته ای هتروژنوس ساموئیله شده (hnRNPs).



شکل ۱۸،۳ مکانیسم مرتب‌سازی پروتئین‌ها، چربی‌ها و miRNAs به داخل آگزوزوم‌ها. بیشتر پروتئین‌های یوبی کوئیتینه در مسیر وابسته به ESCRT وارد آگزوزوم می‌شوند. پروتئین‌های غشاء و اکثر لیپیدها از طریق مسیر وابسته چربی به آگزوزوم‌ها وارد می‌شوند. مرتب‌سازی miRNAs شامل چربی، nSMase-2؛ پروتئین، hnRNPA2B1، miRISC است. علاوه بر این، miRNAs با انتهای ۳' یوریدیل بیشتر به آگزوزوم وارد شده است.

نشان داده شده است که موتیف GGAG خاص در توالی miRNA را می‌توان با hnRNPA2B1 ساموئیله شده تشخیص داد [۲۹]. این مجموعه می‌تواند توسط ESCRT-0 تشخیص داده شده و پس‌از آن به غشاهای آندوسومی جذب شود. (۳) انتهای ۳'-مسیر وابسته به توالی miRNA. انتهای ۳' توالی miRNA حاوی سیگنال‌های ضروری است که مرتب‌سازی miRNA به داخل سیتوپلاسم

سلولی یا آگزوزوم به صورت وابسته به اینکه آیا انتهای ۳' یوریدیل یا آدنیله شده می باشد [۳۰]. (۴) کمپلکس miRISC بین miRNAs بالغ و پروتئین‌های مونتاژ تشکیل شده است و این کمپلکس در آگزوزوم غنی شده است.

### ۳-۳ انتشار آگزوزوم

هنگامی که مولکول‌های خاص به داخل وزیکول‌های آندوزومی داخل لومینال مرتب می‌شوند، MVBs حرکت می‌کنند و سپس به غشاء پلاسما جوش می‌خورند. چندین پروتئین Rab، یک زیر خانواده از GTPase های کوچک، در تنظیم حمل و نقل MVB درگیر هستند. هنگامی که MVBs به غشای پلاسما رسیدند SNARE را هدف قرار می‌دهند (t-SNARE، رسپتور پروتئین همجوشی در سلول هدف) و VAMP (v-SNAREs مثل VAMP7 و VAMP2) و پروتئین‌های وزیکول در تلفیق MVB به غشای پلاسما و انتشار بعدی MVB به خارج از سلول‌ها کمک می‌کنند. انتشار آگزوزوم‌ها می‌تواند مداوم یا القا شده با محرک‌هایی نظیر کلسیم، میتوز، سیتوکین یا ورزش باشد [۳۱].

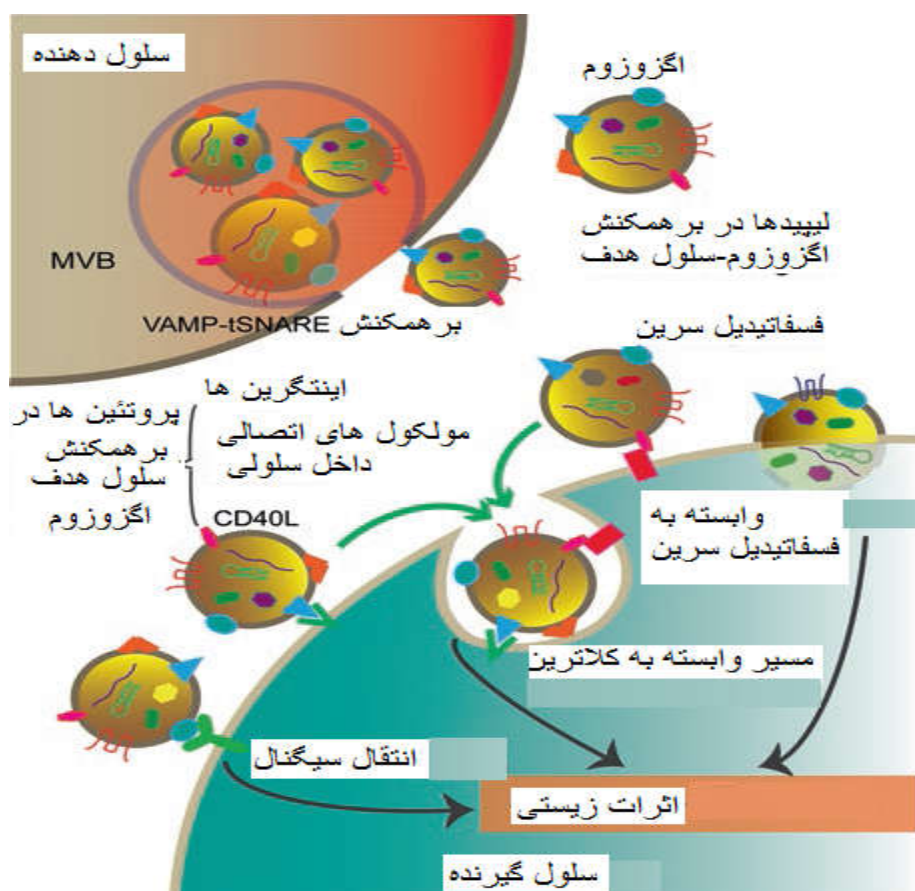
### ۳-۴ تأثیر استرس روی سنتز و انتشار آگزوزوم‌ها

همچنین مشخص شده است که بسیاری از انواع مختلف سلول‌ها می‌توانند بیش از یک نوع آگزوزوم ترشح کنند. به عنوان مثال، سلول‌های سرطان پستان، چندین نوع از آگزوزوم‌ها را ترشح می‌کنند که در اندازه و ترکیب miRNA متفاوت هستند [۳۲]. لنفوم سلول B و سلول‌های کارسینوم روده [۳۴]، انواع مختلفی از آگزوزوم‌ها را آزاد می‌کنند که می‌توان بر اساس آنتی‌ژن‌های سطح آن‌ها شناسایی شوند. علاوه بر این، ترکیب آگزوزوم‌ها توسط حالت سلولی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. محتوای آگزوزوم را می‌توان با قرار دادن سلول‌ها به هیپوکسی، گرسنگی، استرس اکسیداتیو یا سایر محرک‌های سلولی تغییر داد. نشان داده شد که تعداد آگزوزوم‌های حاوی miR-210 در هنگام رشد سلول‌ها در اتاق هیپوکسی افزایش می‌یابد [۳۵]. سنتز زیستی و آزاد شدن آگزوزوم‌ها نیز تحت تأثیر pH قرار

می‌گیرند. اسفینگومیلین و گانگلیوزید GM3 در داخل اگزوزوم های حاصل از سلول‌های رشد کرده در محیط‌های اسیدی غنی شده می‌باشند [۳۶]. پروتئین‌های دخیل در آپوپتوز، تکثیر سلولی و تهاجم تومور در داخل اگزوزوم هنگامی که سلول‌ها در معرض تابش [۳۷] و داروهای ضد تومور [۳۸] تغییر می‌کنند. پروتئین‌های مرتبط با غشای اگزوزوم‌ها منتشر شده از ماکروفاژ های بدن پس از عفونت میکوباکتریوم توبرکلوزیس تغییر یافتند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و سلول‌های زاینده قلب، اگزوزوم های حاوی فاکتورهای رگ‌زایی را تحت شرایط ایسکمیک آزاد می‌کنند [۳۹، ۴۰].

۳-۵ جذب اگزوزوم توسط سلول‌های هدف نشان داده شده است که اگزوزوم های خون بلافاصله پس از ماراتون افزایش می‌یابد و ۲۴ ساعت پس از مسابقه کاهش می‌یابد [۴۱]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش باعث جذب اگزوزوم توسط سلول‌های هدف می‌شود.

همان‌طور که در شکل ۴،۱۴ نشان داده شده است، آگزوزوم می‌تواند از طریق تعامل بین گیرنده لیگاند یا همجوشی با غشای سلولی وارد سلول شود. فرایند همجوشی توسط فسفاتیدیل سرین روی غشای



آگزوزوم تنظیم می‌شود. آگزوزوم‌ها همچنین می‌توانند توسط مسیرهای اندوسیتیک مانند مسیر وابسته به کلاترین یا توسط مسیرهای مستقل از کلاترین مانند جذب توسط کاونولین جذب شوند. به نظر می‌رسد که جمعیت ناهمگن از آگزوزوم‌ها ممکن است از طریق مسیرهای مختلف وارد سلول شوند، که به پروتئین‌ها و چربی‌های سطح هر دوی وزیکول و سلول هدف بستگی دارد [۴۲].

شکل ۱۸،۴ تعامل بین اگزوزوم و سلول‌های هدف. سلول‌های دهنده اگزوزوم‌ها را به ماتریکس خارج سلولی یا گردش خون آزاد می‌کنند. این اگزوزوم‌ها از طریق برهمکنش مولکولی با سلول گیرنده وارد سلول می‌شوند. مولکول‌های اگزوزومی مختلف مانند اینتگرین‌ها، مولکول چسبندگی بین سلولی، CD40L و فسفاتیدیل سرین در تعامل بین اگزوزوم‌ها و سلول‌های هدف دخیل هستند.

چندین مولکول در تعامل بین اگزوزوم‌ها و سلول‌های هدف دخیل هستند. مشخص شده است که پروتئین‌ها برای جذب اگزوزوم‌ها مورد نیاز است زیرا جذب اگزوزوم می‌تواند توسط پروتئیناز K بازداری شود. این پروتئین‌ها گلیکوپروتئین‌هایی با تغییرات گلیکوزیلاسیون اسید سیالیک و مانوز هستند [۴۳]. داده‌های بالینی نشان می‌دهد که اینتگرین‌های اگزوزوم می‌توانند برای پیش‌بینی متاستاز خاص بدن استفاده شود. تعاملات از طریق اینتگرین نیز در اگزوزوم‌ها از انواع دیگر سلول شامل سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضله صاف و لکوسیت‌ها گزارش شده است. مولکول-۱ چسبندگی بین سلولی در اگزوزوم‌های حاصل‌شده از پلاک‌های انسان آترواسکلروز می‌تواند به سلول‌های اندوتلیالی متصل شود. اگزوزوم‌ها گلیکوپروتئین IB را بیان می‌کنند که با نوتروفیل اینتگرین (Mac-1) در نوتروفیل‌ها تعامل دارد و منجر به فعال‌سازی نوتروفیل می‌شود [۴۵]. CD40L + در اگزوزوم‌ها می‌تواند با CD40 اندوتلیال تعامل داشته و آنژیوژنز را تحریک کند، که ممکن است آسیب‌پذیری پلاکت را در ضایعات آترواسکلروز افزایش دهد [۴۶]. با استفاده از کشش سلولی در شرایط داخل بدن موجود زنده اگزوزوم‌های آزادشده توسط کاردیومیسیست‌ها در گیرنده‌های نوع ۱ آنژیوتنسن II (AT1R) غنی می‌شوند و تجویز اگزوزوم‌های غنی‌شده با AT1R می‌تواند پاسخ فشارخون را به آنژیوتنسن II در موش‌های AT1R-KO بازگرداند [۴۷ و ۴۸]. HSP70 واقع در سطوح اگزوزوم

می‌تواند به گیرنده ۴-مانند Toll بر روی سطح کاردیومیست متصل شود، و منجر به فعال شدن مسیره‌های ماندگاری در کاردیومیست‌ها شوند.

علاوه بر این، اینتگرین‌ها و ایمونوگلوبولین‌ها [۴۹]، پروتئوگلیکان‌ها [۵۰] و لکتین [۵۱] نیز در جذب آگزوزوم‌ها توسط سلول‌های هدف دخیل هستند.

لیپیدها، مانند فسفاتیدیل سرین، تعیین‌کننده‌های کلیدی تعامل بین وزیکول‌های غشایی با سلول‌های هدف هستند. نشان داده شده است که ذرات ریز فسفاتیدیل سرین می‌توانند به گیرنده CD36 در پلاکت متصل شوند [۵۲]، که منجر به فعال‌سازی پلاکت‌های وابسته به ADP و ترومبوز در موش‌ها می‌شود. بخش فسفاتیدیل سرین واقع در ذرات ریز اندوتلیال می‌تواند با گیرنده فسفاتیدیل سرین اندوتلیال ارتباط برقرار کند تا از آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال جلوگیری شود [۵۳].

همان‌طور که در بالا ذکر شد ترکیب آگزوزوم، آزاد شدن و جذب تحت تأثیر استرس خارج سلولی قرار گرفته است. ما فرض می‌کنیم که ورزش نیز ممکن است تغییرات در ترکیب مولکولی آگزوزوم را ایجاد کند. ما آینده‌ای را پیش‌بینی می‌کنیم که می‌تواند تغییرات آگزوزوم را برای بهبود تعامل خود با سلول‌های گیرنده تغییر دهد. برای مثال، آگزوزوم‌ها حاوی HSP70 را می‌توان برای درمان بیماری‌های قلبی عروقی استفاده کرد.

### ۳-۶ جداسازی آگزوزوم، تخلیص و شناسایی

روش‌های رایج برای تخلیص آگزوزوم‌ها عبارت‌اند از سانتریفیوژ افتراقی، اولترا سانتریفیوژ با سرعت‌بالا، کروماتوگرافی اندازه، اولترافیلتراسیون و کیت تجاری مانند ExoQuick™ و جداسازی کل آگزوزوم. استفاده از لاین سلول سرطان روده LIM1863 به‌عنوان یک مدل سلولی، گرینین و همکاران

روش‌های مختلف جداسازی اگزوزوم از جمله اولترسانتریفیوژ (UC-Exos) ۱، جداسازی بر اساس تراکم ۲ (DG-Exos) و جذب تمایل ایمنی با استفاده از دانه‌های مغناطیسی پوشش داده شده با ضد EpCAM (CD326) با نام IAC-Exo را مورد ارزیابی قرار دادند. بر اساس بررسی میکروسکوپ الکترونی برای قطر اگزوزوم و ایمونوبلاتینگ برای نشانگرهای اگزوزوم (HSP70، TSG101، Alix)، آن‌ها نتیجه گرفتند که IAC-Exos مؤثرترین روش جداسازی اگزوزوم‌ها بود، درحالی‌که جداسازی مبتنی بر تراکم (DG-Exos) زمانی که تمایل ایمنی به علت فقدان آنتی‌بادی مناسب در دسترس نیست مزایای قابل توجهی دارد [۵۵]. اگزوزوم همچنین با استفاده از اسپکترومتر جرمی توده‌ای برای تجزیه و تحلیل لیپیدی و پروتئومیک با وضوح بالا و توالی RNA با توان بالا استفاده می‌شود.

۴ اگزوزوم‌های ناشی از ورزش در بیماری‌های قلبی عروقی اگزوزوم به‌عنوان عامل مهم پاراکرینی در بهبود عملکرد قلبی بعد از انفارکتوس حاد میوکارد شناخته شده است [۵۶]. هنگامی که به سلول‌های هدف متصل می‌شوند، و اگزوزوم‌ها miRNA و HSP را برای محافظت قلب از آسیب ناشی از ایسکمی انتشار می‌یابد.

۴-۱ اثر اگزوزوم روی بیماری‌های قلبی عروقی بیماری‌های قلبی ایسکمیک ناشی از دست دادن کاردیومیوسیت‌های عملکردی هستند و در نهایت به نارسایی قلبی تبدیل می‌شوند. در طی ۱۵ سال گذشته، پیوند سلول‌های بنیادی، مانند میوبلاست عضله اسکلتی [۵۷]، سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک [۵۸، ۵۹]، سلول‌های بنیادی مزانشیم (MSCs) و سلول‌های زاینده قلب<sup>۳</sup> (CPC) نشان داده شده است بهبود عملکرد قلب و اثرات مفید آن بیشتر به علت اثرات پاراکرین است [۵۶]. فاکتورهای پاراکرین در ابتدا به‌عنوان فاکتور رشد یا سیتوکین شناخته

- 
- 1- ultracentrifugation
  - 2- density based separation
  - 1- cardiac progenitor cells



می‌شدند، اما اخیراً نیز آگروزوم‌ها نیز در فهرست گنجانده‌شده است [۲۲]. تزریق آگروزوم‌های مشتق شده از محیط قلب [۶۱]، سلول‌های زاینده قلب [۶۲]، سلول‌های بنیادی قلب [۶۳]، سلول‌های بنیادی جنینی [۶۴]، سلول‌های بنیادی مزانشیمی [۴۰] و سلول‌های بنیادی پلوری پوتنت القا شده [۱۰] در قلب‌های دچار سکتة اثرات مفید مشابه تزریق سلول‌های بنیادی مربوطه را نشان داد. از سوی دیگر اثرات مفیدی که توسط سلول‌های بنیادی اعمال می‌شود، زمانی که انتشار آگروزوم مسدود می‌شود، از بین می‌رود. در مقایسه با سلول‌های بنیادی، آگروزوم‌ها به نظر می‌رسد کمتر ایمونوژنیک هستند، اگرچه آنتی‌ژن‌های سازگاری با هیستوپاتولوژی را نیز بیان می‌کنند؛ علاوه بر این، رویکردهای مبتنی بر آگروزوم برای استفاده راحت‌تر است، اگرچه ممکن است برای دستیابی به یک اثر پایدار ضروری است که تزریق تکراری از آگروزوم‌ها باشد [۶۳].

نشان داده شد که آگروزوم‌ها از طریق تولید پروتئین و مولکول‌های RNA، به‌ویژه میکروRNA، از قلب آسیب دیده محافظت می‌کنند (جدول ۱، ۱۸). به‌عنوان مثال، HSP70 و HSP90 آزادشده توسط آگروزوم‌های حاصل از کاردیومیوسیت‌های موش دارای اثرات حفاظت سلولی می‌باشند. آگروزوم‌های مشتق شده از سلول بنیادی CD34+ حاوی سطح بالایی از فاکتورهای آنژیوژنیک (SHH) است که باعث شکل‌گیری لوله سلول‌های اندوتلیال کشت‌شده و تحریک آنژیوژنز در بدن موجود زنده و بازسازی عملکرد قلبی در یک مدل موش با انفارکتوس حاد قلب (AMI) گردید [۶۵ و ۶۶]. آگروزوم‌های مشتق شده از MSCs موش حاوی miR-22 است که دارای اثر ضد آپوپتوزی بر کاردیومیوسیت‌ها از طریق کاهش غلظت پروتئین ۲ متصل به CpG می‌باشد [۶۷]. القاء آگروزوم‌های جدانشده از سلول‌های زاینده قلب انسان (CPCs) با مهار آپوپتوز و تحریک آنژیوژنز در یک مدل موش AMI، عملکرد قلبی را بهبود بخشید. جالب‌توجه است، miR-146a تا حدودی می‌تواند اثرات مفیدی از آگروزوم‌های حاصل از CPC را بر عملکرد قلب اعمال کند [۶۸، ۶۹].

اگزوزوم های مشتق شده از ESC غنی شده با miR-294 از موش باعث پیشبرد رگزایی و بقای کاردیومیوسیت در موش مدل AMI گردید. علاوه بر این، miR-214 برای سلول اندوتلیال موردنیاز برای ترشح اگزوزوم هایی که رگزایی را تحریک می کنند موردنیاز است [۷۰ و ۶۴].

اگزوزوم ها همچنین می توانند اثرات ناخواسته را ایجاد کند. به عنوان مثال، اگزوزوم منتشر شده از فیبروبلاست های قلبی حاوی سطوح بالا miR-21 / miR-21-3p، که باعث تولید آنژیوتانسین II و بیان گیرنده آن در کاردیومیوسیت ها شده و منجر به هیپرتروفی کاردیومیوسیت می شود [۷۱، ۷۲]. در یک مدل القاء شده-LPS عفونت، اگزوزوم های حاصل از پلاکت باعث القاء آپوپتوز در سلول های اندوتلیال شده است. اگزوزوم های غنی از miR-320 باعث جلوگیری از تکثیر و مهاجرت سلول های اندوتلیال در موش های صحرایی دیابتی می شود [۷۳ و ۷۴]؛ بنابراین، اگزوزوم ها بسته به اینکه از کجا آمده اند و چه نوع مولکولی را حمل می کنند می توانند برای سلامتی ما مفید یا مضر باشند.

جدول ۱۸،۱ تأثیر اگزوزوم ها در سیستم قلبی عروقی

منبع اگزوزوم	مولکول های عملکردی	تأثیرات	گیرنده	منبع
اثرات مثبت				
CM	HSP70, HSP90	حفاظتی	CM	[۷۹]
CD34+	Sonic hedgehog (SHH)	رگزایی	EC	[۶۵ و ۶۶]
MSCs	miR-22, miR-19a	ضد آپوپتوزیس	CM	[۶۷]
CPCs	miR-210, 132, 146a-3p	ضد آپوپتوزیس، القاء رگزایی	CM, EC	[۶۸ و ۶۹]
ESC	miR-294	تکثیر و حفظ رگزایی	EC, CM, CPCs	[۶۴]
EC	miR-214	مهاجرت و رگزایی	EC	[۷۰]
اثرات پاتولوژیک				

منبع	منبع	گیرنده	تأثیرات	مولکول‌های عملکردی	منبع آگروزوم
[۸۰]	EC		التهاب عروق	ICAM-1	EC
[۷۱]	CM, EC, VSMC		هیپرتروفی CM	آنژیوتنسی ۲	CM در قلب با بار اضافی
[۸۱]	CM		توقف رگ‌زایی	MiR-146-a	EC
[۷۱ و ۷۲]	CM		هیپرتروفی CM	miR-21-3p/miR-21	فیبروز قلبی
[۷۳]	EC, CM		آپوپتوزیس EC و التهاب CM		پلاکت در عفونت LPS
[۷۴]	EC		توقف تکثیر	miR-320	گردش خون
مارکرهای تشخیصی					
[۷۵]			پیشگیرانه ایسکمی راه دور کرونر	miR-144	گردش خون
[۷۶]			نارسایی قلب ناشی از AMI	miR-192, miR-194, miR-34a	گردش خون
[۷۷]			بیماری سرخرگ کرونر پایدار	miR-126, miR-199a	گردش خون
[۸۲]			فاز اولیه انفارکتوس حاد قلب (AMI)	miR-519e-5p	گردش خون
[۷۸]			AMI و شدت ضایعات کرونری در CHD	miR-133a	گردش خون

CM: کاردیومیست ها، EC: سلول اندوتلیال، VSMC: سلول ماهیچه صاف عروق، PPCM: کاردیومیوپاتی

پری پارتوم، ICAM-1: مولکول ۱ چسبندگی بین سلولی

جدول ۱۸،۲ تغییرات و اثرات بیولوژیکی پاسخ miRNA به ورزش

منابع	اثرات زیستی	ورزش	miRNA
[۴۱]	آسیب عضلانی اسکلتی و قلبی و التهاب سیستمیک	ماراتن/دوندگان مرد سالم	miR-1, miR-133a, miR-499-5p, miR-208a, miR-126, miR-146a
[۸۴]	سازگاری فیزیولوژیک	چریدن/گاوها	c-miRNAs (miR-19b, miR-148a, miR-221, miR-223, miR-320a, miR-361, and miR-486)
[۸۵]	تحریک رگزایی و ممانعت فیبروز قلبی	شنای هوازی	miR-1, miR-21, miR-27a/b, miR-29a/c, miR-30e, miR-99b, miR-100, miR-124, miR-126, miR-133a/b, miR-143, miR-144, miR-145, miR-208a, miR-222
[۸۶]	ورزش می تواند سطح میکرو RNA و عملکرد قلبی را بهبود بخشد	تمرین ورزشی افراد دارای سکنه قلبی	miR-214, miR-1

در برخی موارد، مولکول های اگزوزوم را می توان به عنوان بیومارکر استفاده کرد. برای مثال پیش شرط از راه دور ایسکمیک (RIPC) ۱ می تواند عملکرد قلبی را بهبود بخشد و انتشار سیستمیک miR 144 نقش مهمی در حفاظت از قلب ایجاد شده توسط RIPC ایفا می کند [۷۵]. در بیماران مبتلا به AMI، میکرو RNA های پاسخگو به p53 (miR-192, miR-194, miR-34a) که توسط اگزوزوم ها حمل

می‌شود با پیشرفت نارسایی قلبی همراه است [۷۶]. در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر پایدار، بیان miR-126 و miR-199a در اگزوزم گردش خون می‌تواند وقوع بیماری‌های قلبی عروقی را پیش‌بینی نماید [۷۷]. میزان انتشار miR-133a با شدت ضایعات کرونری در بیماران مبتلا به AMI ارتباط دارد [۷۸].

۲-۴ کارکرد miRNA اگزوزومی ناشی از ورزش در بیماری‌های قلبی عروقی میکرو RNAs که به خون منتقل می‌شوند، "میکرو RNAs گردشی" (c-miRNAs) نامیده می‌شوند. اکثر c-miRNAs با اگزوزوم‌ها حمل می‌شوند تا از خود در برابر تخریب RNase جریان خون حفاظت کنند. به‌تازگی نشان داده شده است که ورزش می‌تواند بیان miRNA‌ها را در اگزوزوم‌ها تحت تأثیر گذاشته (جدول ۱۸،۲)، منجر به اثرات بیولوژیکی خاصی شود. C-miRNAs غنی‌شده در عضلات (miR-1، miR-133a، miR-499-5p)، بافت قلبی (miR-208a)، اندوتلیوم عروقی (miR-126) و miR-146a مرتبط با التهاب در دوندگان ماراتن مرد سالم بلافاصله پس از ماراتن افزایش یافت و ۲۴ ساعت بعد از اتمام مسابقه به سطح اولیه کاهش یافت. قبلاً نشان داده شده است که ماراتن می‌تواند آسیب و التهاب اسکلتی و عضلانی قلبی را ایجاد کند [۴۱]. در مقایسه با حیوانات خانگی، حیواناتی که چرا داشتند دارای سطوح پایین‌تر miR-19b، miR-148a، miR-221، miR-223، miR-320a، miR-361 و miR-486 بودند [۸۴]؛ بنابراین، c-miRNAs می‌تواند به‌عنوان بیومارکر ورزشی استفاده شود.

جالب‌توجه است، miRNAs مختلف توسط انواع مختلف ورزش تنظیم می‌شوند. به‌عنوان مثال، شنا کردن miRNA-1، miRNA-21، miRNA-27a / b، miRNA-29a / c، miRNA-30e، miRNA-99b، miRNA-100، miRNA-124، miRNA-126، miRNA-133a / b، miRNA-143، miRNA-144، miRNA-145 و miRNA-208a-۲۲۲ را تنظیم؛ و در دویدن miRNA-1، miRNA-26، miRNA-27a، miRNA-133، miRNA-143 و miRNA-150-۲۲۲ را تنظیم می‌کند. همه این miRNAs از طریق تنظیم ژن‌های هدفشان از تغییرات مثبت

فیزیولوژیکی بطن چپ حمایت می‌کنند [۸۵]. دست‌کاری  $Ca^{2+}$  درون سلولی اغلب پس از MI ناشی از تغییر بیان NCX (مبدل سدیم / کلسیم) و Serca-2a (ATPase-2a کلسیم شبکه سارکوپلاسمی) در کاردیومیوسیت‌ها نامتعادل می‌شود. NCX و Serca2a به ترتیب توسط miR-1 و miR-214 هدف قرار می‌گیرند. نشان داده شده است که سطح میکرو RNA-1 کاهش می‌یابد، در حالی که miR-214 بعد از انفارکتوس افزایش می‌یابد. با این حال، این تغییرات در حیوانات تحت تمرین ورزشی عادی شد. در واقع، ورزش می‌تواند بازده  $Ca^{2+}$  داخل سلولی، حساسیت  $Ca^{2+}$  و عملکرد انقباضی در مدل‌های حیوانی انفارکتوس میوکارد را بازیابی کند [۸۷].

به‌طور خلاصه، تمرینات هوازی متوسط، سطح و ترکیب miRNAs در اگزوزوم‌های گردش خون را تغییر می‌دهد که اثرات محافظتی قلب پس از MI را ایجاد می‌کند. برای شناخت تغییرات miRNAs و اینکه چگونه این تغییرات بر نتیجه بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد تأثیر می‌گذارد، کار بیشتری لازم است.

۳-۴ عملکرد HSP ناشی از ورزش در اگزوزوم در بیماری‌های قلبی عروقی پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs) یک گروه از پروتئین‌هایی هستند که توسط سلول‌ها در واکنش به انواع مختلفی از شرایط استرس‌زا، شامل گرما، نور UV، هیپوکسی و ورزش تولید می‌شوند [۸۸]. HSPs تقریباً در تمام موجودات زنده یافت می‌شود و نقش مهمی در حفظ هموستازی سلولی با کمک به ایجاد و تثبیت پروتئین‌های آسیب دیده توسط استرس دارد. پروتئین‌های شوک حرارتی بر اساس وزن مولکولی آن‌ها طبقه‌بندی شده‌اند. تمرکز این مطالعه روی HSP72، HSP60 و HSP20 است.

مطالعات قبلی نشان داد که ورزش می‌تواند محافظت از قلب را ایجاد کند، که با افزایش سطح HSP70 قلب در مواجهه با آسیب‌های ایسکمی و بازگشت خون (I/R) ارتباط دارد [۹۰، ۹۱]. بیان بالای

HSP70/72 داخل وریدی یا گردش خون در حین ورزش به دمای محیطی [۹۲-۹۴]، جنسیت [۹۳]، [۹۵] و سن [۹۶، ۹۷] وابسته است. ورزش در یک محیط گرم باعث افزایش سطح mRNA مربوط به HSP 70/72 می‌شود، درحالی‌که سطح HSP70 / 72 در محیط‌های سرد تغییری نکرده است [۹۲]، [۹۴، ۹۸، ۹۹]. افزایش HSP72 در مردان بیشتر از زنان پس از تمرین بود. HSP70 در پاسخ به ورزش در یک جمعیت طبیعی کاهش یافت [۹۵ و ۹۶]. مشخص شده است که ورزش حاد می‌تواند HSP72 را در گردش خون محیطی افزایش دهد [۱۰۰]. نشان داده شد که HSP72 به‌وسیله آگزوزوم‌ها به گردش خون انسان آزاد می‌شود [۱۰۱].

جدول ۱۸،۳ نوع ورزش شناخته شده برای ایجاد HSP های مختلف در سیستم قلب و عروق

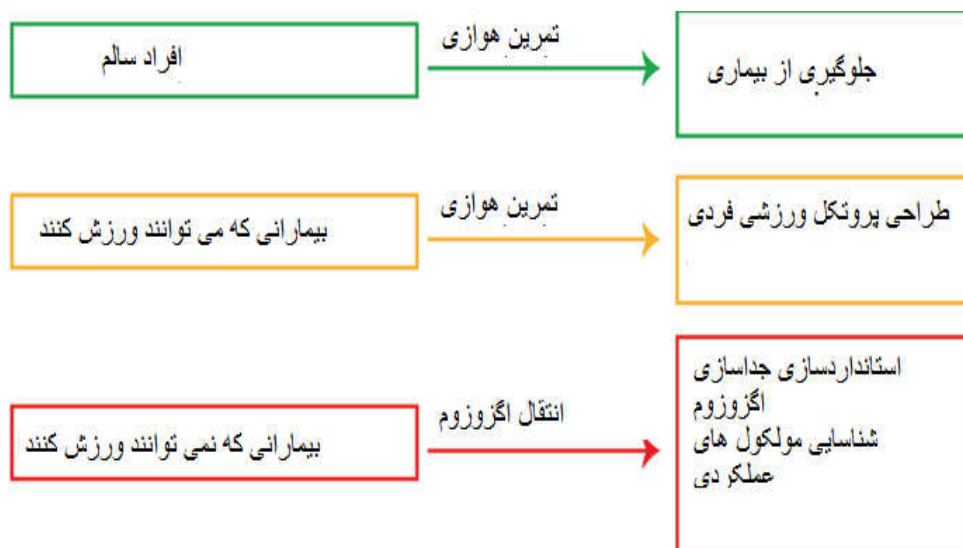
نوع ورزش	گونه	زمان تمرین	عضو پروتئین‌های شوک	بافت امتحان شده	منابع
تردمیل	موش	۵ روز	HSP 72	قلب توسط وسترن بلات	[۹۲]
تردمیل	انسان	۶۰ دقیقه	HSP 72	خون توسط الایزا	[۱۰۰]
نیم ماراتون	انسان	رقابتی	HSP70, HSP60, HSP70	لوکوسیت‌ها توسط فلوسایتومتر	[۱۰۴ و ۱۰۵]
دوچرخه کارسنج	انسان	۱۲۰ دقیقه	HSP72	خون توسط الایزا	[۱۰۶]
تردمیل	رت	۶۰ دقیقه	HSP20	قلب توسط وسترن بلات	[۱۰۷]
دوچرخه	انسان	۳۰ دقیقه	HSP27	خون توسط الایزا	[۱۰۸]
تمرین هندگریپ	انسان	۲ و ۵ و ۱۰ و ۲۰ و ۲۲ و ۲۵ و ۳۰ و ۵۰ دقیقه	HSP27	خون توسط الایزا	[۱۰۹]

قلب شامل میوکارد، درون شامه و برون شامه قلب است که به منظور حفظ عملکرد طبیعی قلب، به یکدیگر تعامل دارند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که HSP ها ممکن است یکی از پروتئین‌هایی باشد که در ارتباطات سلولی دخیل هستند. مطالعات متعدد نشان داد که HSP20 آنژیوژنز قلب و عملکرد قلبی را تنظیم می‌کند. نشان داده شد که کاردیومیوسیت های دیابتی می‌توانند آگزوزوم های مضر ترشح کنند که حاوی سطوح پایین تری از HSP20 نسبت به حالت عادی هستند؛ اما با افزایش سطح HSP20 در کاردیومیوسیتها، آگزوزوم های مضر می‌توانند محافظتی بشوند [۱۰۲]. انسداد تولید آگزوزوم توسط GW4869 می‌تواند محافظت قلبی ناشی از HSP20 را در موش‌های دیابتی کاهش دهد [۱۰۲] که نشان می‌دهد HSP20 حاصل از کاردیومیوسیت توسط آگزوزوم ها منتقل می‌شود. علاوه بر این، نشان داده شده است که محافظت در برابر قلب ناشی از HSP20 می‌تواند تا حدی توسط گسترش آنژیوژنز صورت گیرد [۱۰۳]. گوپتا نشان داد که آگزوزوم ها باعث انتشار HSP60 از کاردیومیوسیت ها می‌شوند [۷۹]. ورزش باعث تغییرات HSPs در سیستم قلب و عروق می‌شود که در جدول ۱۸،۳ خلاصه شده است.

##### ۵ چشم‌اندازها و چالش‌ها

تحقیقات جدید نشان می‌دهد که ورزش یکی از مؤثرترین روش‌ها برای تأمین اثرات محافظتی قلبی با هزینه کم است. با این حال، ورزش بیش از حد ممکن است برای سلامتی ما مضر باشد. نشان داده شده است که دویدن طولانی ممکن است باعث آسیب به عضله قلب، القاء التهاب [۴۱] و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی شود [۱۱۰].





شکل ۱۸،۵ چشم انداز و چالش های استفاده از آگزوزوم ها ناشی از ورزش به عنوان درمان بالقوه. ورزش هوازی با شدت متوسط می تواند از پیشرفت بیماری های قلبی عروقی جلوگیری کند و برای بیماران مبتلا به این بیماری مفید باشد. برای بیمارانی که ورزش را تحمل نمی کنند، گزینه انتخابی می تواند تزریق آگزوزوم ها از جوانان سالم پس از ورزش یا تزریق آگزوزوم های مصنوعی حاوی مولکول های مفید است.

بنابراین، برای تعیین اینکه چه میزان ورزش برای هر شرایط بالینی لازم است، تحقیقات بیشتری لازم است. انجمن قلب آمریکا حداقل ۳۰ دقیقه فعالیت هوازی متوسط را حداقل ۵ روز در هفته یا ۱۵۰ دقیقه در هفته توصیه می کند [۱۱۱]. با این حال، بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و سایر بیماری های مزمن توانایی محدودی برای ورزش دارند. گزینه های درمانی بالقوه برای این بیماران شامل تزریق آگزوزوم از افراد جوان سالم پس از ورزش متوسط است. به همین ترتیب، آگزوزوم های مصنوعی که

مولکول‌های دلخواه را حمل می‌کنند، می‌توانند به بیمارانی که قادر به انجام ورزش نیستند، داده شود. بدیهی است، ما باید شناسایی کنیم که کدام مولکول‌ها بعد از ورزش آزاد می‌شوند و مولکول‌های مفید را از آن‌هایی که مضر هستند مجزا کنیم (شکل ۱۸،۴).

اگرچه ورزش با شدت متوسط منافع قابل توجهی بر سلامت دارد، مولکول‌هایی که اثر مفیدی دارند، همچنان مورد بررسی قرار می‌گیرند (شکل ۵،۱۸). در حال حاضر مشخص است که برخی از مولکول‌های مفید حامل توسط آگزوزوم‌ها در طول ورزش آزاد می‌شوند گام بعدی در جهت توسعه استراتژی درمانی، این خواهد بود که بدانیم چگونه تمرین ورزشی بر تولید زیستی، انتشار و جذب آگزوزوم‌ها تأثیر می‌گذارد و چه میزان تمرین ورزشی برای تولید آگزوزوم‌های کافی برای درمان یک وضعیت خاص لازم است. همان‌طور که ما در حال حرکت به جلو به سمت درمان مبتنی بر آگزوزوم هستیم، همچنین باید ماهیت مولکول‌های حمل شده توسط آگزوزوم‌ها شناسایی و مشخص شود که چرا و چگونه مولکول‌های خاص به‌طور خاص داخل آگزوزوم جمع می‌شوند. ما همچنین باید در نظر داشته باشیم که آگزوزوم‌ها ممکن است مولکول‌های ناخواسته‌ای را که می‌توانند مضر باشند حمل کنند و سؤال این است که چگونه می‌توان از تجمع این مولکول‌های مضر در آگزوزوم‌ها جلوگیری کرد. پس از انجام این موارد، می‌توانیم آگزوزوم مصنوعی را برای بیمارانی که نمی‌توانند ورزش منظم را تحمل کنند، طراحی کرد. سؤال دیگری که نیاز به پاسخ دارد این است که چگونه آگزوزوم‌ها به سلول‌های هدفشان می‌رسند. یک احتمال این است که آگزوزوم‌ها تنها توسط بافت و سلول‌های بیمار جذب می‌شوند.

درک اینکه چگونه آگزوزوم‌ها سلول‌های دریافت‌کننده را تشخیص می‌دهند، جهش بزرگی برای درمان هدفمند نه تنها برای بیماری‌های قلبی عروقی بلکه برای بیماری‌های سرطان و بیماری‌های عصبی است.

در نهایت، پروتکل‌های استاندارد برای جداسازی و مشخصات آگزرزوم‌ها باید به‌منظور مقایسه مطالعات مختلف و اطمینان از اثربخشی درمان بهینه شود.

## References

1. Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM et al (2013) Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J* 77:281–292
2. Tao L, Bei Y, Zhang H et al (2015) Exercise for the heart: signaling pathways. *Oncotarget* 6:20773–20784
3. Kim J, Wende AR, Sena S et al (2008) Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. *Mol Endocrinol* 22(11):2531–2543
4. Boström P, Mann N, Wu J et al (2010) C/EBP $\beta$  controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell* 143:1072–1083
5. Grochowska E, Jarzyna R (2014) Physical activity in the prevention and treatment of diseases of affluence—the key role of AMP-activated protein kinase (AMPK). *Postepy Hig Med Dosw* 68:1114–1128
6. Uchida S, Dimmeler S (2015) Exercise controls non-coding RNAs. *Cell Metab* 21:511–512
7. Frühbeis C, Helmig S, Tug S et al (2015) Physical exercise induces rapid release of small extracellular vesicles into the circulation. *J Extracell Vesicles* 4:28239
8. Vrijisen KR, Maring JA, Chamuleau SA et al (2016) Exosomes from Cardiomyocyte progenitor cells and mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis via EMMPRIN. *Adv Healthc Mater* 5:2555–2565
9. Vrijisen KR, Sluijter JP, Schuchardt MW et al (2010) Cardiomyocyte progenitor cell-derived exosomes stimulate migration of endothelial cells. *J Cell Mol Med* 14:1064–1070

10. Wang Y, Zhang L, Li Y et al (2015) Exosomes/microvesicles from induced pluripotent stem cells deliver cardioprotective miRNAs and prevent cardiomyocyte apoptosis in the ischemic myocardium. *Int J Cardiol* 192:61–69
11. Yu B, Kim HW, Gong M et al (2015) Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. *Int J Cardiol* 182:349–360
12. Zhao Y, Sun X, Cao W et al (2015) Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells relieve acute myocardial ischemic injury. *Stem Cells Int* 2015:761643
13. Disabella V, Sherman C (1998) Your guide to exercising with asthma. *Phys Sportsmed* 26:85
14. US Department of Health and Human Services NIOH (2006) Your guide to physical activity and your heart, NIH Publication vol (06-5714). US Department of Health and Human Services NIOH, Bethesda
15. Chaturvedi P, Kalani A, Medina I et al (2015) Cardiosome mediated regulation of MMP9 in diabetic heart: role of mir29b and mir455 in exercise. *J Cell Mol Med* 19:2153–2161
16. Mooren FC, Viereck J, Kruger K et al (2014) Circulating microRNAs as potential biomarkers of aerobic exercise capacity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306(4):20
17. Aoi W, Ichikawa H, Mune K et al (2013) Muscle-enriched microRNA miR-486 decreases in circulation in response to exercise in young men. *Front Physiol* 4:80
18. Nielsen S, Akerstrom T, Rinnov A et al (2014) The miRNA plasma signature in response to acute aerobic exercise and endurance training. *PLoS One* 9(2):e87308
19. Kilian Y, Wehmeier UF, Wahl P et al (2016) Acute response of circulating vascular regulating MicroRNAs during and after high-intensity and high-volume cycling in children. *Front Physiol* 7:92

20. Villarroya-Beltri C, Baixauli F, Gutierrez-Vazquez C et al (2014) Sorting it out: regulation of exosome loading. *Semin Cancer Biol* 28:3–13
21. Gangoda L, Boukouris S, Liem M et al (2015) Extracellular vesicles including exosomes are mediators of signal transduction: are they protective or pathogenic? *Proteomics* 15:260–271
22. Barile L, Moccetti T, Marban E et al (2016) Roles of exosomes in cardioprotection. *Eur Heart J pii:ehw304*
23. Garcia NA, Moncayo-Arlandi J, Sepulveda P et al (2016) Cardiomyocyte exosomes regulate glycolytic flux in endothelium by direct transfer of GLUT transporters and glycolytic enzymes. *Cardiovasc Res* 109:397–408
24. Caradec J, Kharmate G, Hosseini-Beheshti E et al (2014) Reproducibility and efficiency of serum-derived exosome extraction methods. *Clin Biochem* 47:1286–1292
25. Pisitkun T, Shen RF, Knepper MA (2004) Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:13368–13373
26. Lasser C, Alikhani VS, Ekstrom K et al (2011) Human saliva, plasma and breast milk exosomes contain RNA: uptake by macrophages. *J Transl Med* 9:1479–5876
27. Record M, Carayon K, Poirot M et al (2014) Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiologies. *Biochim Biophys Acta* 1:108–120
28. Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y et al (2010) Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. *J Biol Chem* 285:17442–17452
29. Villarroya-Beltri C, Gutierrez-Vazquez C, Sanchez-Cabo F et al (2013) Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. *Nat Commun* 4:2980

30. Koppers-Lalic D, Hackenberg M, Bijnsdorp IV et al (2014) Nontemplated nucleotide additions distinguish the small RNA composition in cells from exosomes. *Cell Rep* 8:1649–1658
31. Emanuelli C, Shearn AI, Angelini GD et al (2015) Exosomes and exosomal miRNAs in cardiovascular protection and repair. *Vasc Pharmacol* 71:24–30
32. Conley A, Miniciacchi VR, Lee DH et al (2016) High-throughput sequencing of two populations of extracellular vesicles provides an mRNA signature that can be detected in the circulation of breast cancer patients. *RNA Biol* 14:305–316
33. Oksvold MP, Kullmann A, Forfang L et al (2014) Expression of B-cell surface antigens in subpopulations of exosomes released from B-cell lymphoma cells. *Clin Ther* 36:847–862.e1
34. Tauro BJ, Greening DW, Mathias RA et al (2013) Two distinct populations of exosomes are released from LIM1863 colon carcinoma cell-derived organoids. *Mol Cell Proteomics* 12:587–598
35. King HW, Michael MZ, Gleadle JM (2012) Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells. *BMC Cancer* 12:1471–2407
36. Parolini I, Federici C, Raggi C et al (2009) Microenvironmental pH is a key factor for exosome traffic in tumor cells. *J Biol Chem* 284:34211–34222
37. Yu X, Harris SL, Levine AJ (2006) The regulation of exosome secretion: a novel function of the p53 protein. *Cancer Res* 66:4795–4801
38. Lv LH, Wan YL, Lin Y et al (2012) Anticancer drugs cause release of exosomes with heat shock proteins from human hepatocellular carcinoma cells that elicit effective natural killer cell antitumor responses in vitro. *J Biol Chem* 287:15874–15885
39. Chen L, Wang Y, Pan Y et al (2013) Cardiac progenitor-derived exosomes protect ischemic myocardium from acute ischemia/reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 431:566–571

40. Safari S, Malekvandfard F, Babashah S et al (2016) Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a novel potential therapeutic avenue for cardiac regeneration. *Cell Mol Biol* 62:66–73
41. Baggish AL, Park J, Min PK et al (1985) Rapid upregulation and clearance of distinct circulating microRNAs after prolonged aerobic exercise. *J Appl Physiol* 116:522–531
42. Mulcahy LA, Pink RC, Carter DR (2014) Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J Extracell Vesicles* 3:24641
43. Escrevente C, Keller S, Altevogt P et al (2011) Interaction and uptake of exosomes by ovarian cancer cells. *BMC Cancer* 11:1471–2407
44. Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL et al (2015) Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature* 527:329–335
45. Lo SC, Hung CY, Lin DT et al (2006) Involvement of platelet glycoprotein Ib in platelet microparticle mediated neutrophil activation. *J Biomed Sci* 13:787–796
46. Leroyer AS, Rautou PE, Silvestre JS et al (2008) CD40 ligand+ microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis a potential mechanism for intraplaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol* 52:1302–1311
47. Soleti R, Martinez MC (2012) Sonic Hedgehog on microparticles and neovascularization. *Vitam Horm* 88:395–438
48. Pironti G, Strachan RT, Abraham D et al (2015) Circulating Exosomes induced by cardiac pressure overload contain functional angiotensin II type 1 receptors. *Circulation* 131:2120–2130
49. Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ et al (2004) Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood* 104:3257–3266
50. Shukla D, Liu J, Blaiklock P et al (1999) A novel role for 3-O-sulfated heparan sulfate in herpes simplex virus 1 entry. *Cell* 99:13–22

51. Barres C, Blanc L, Bette-Bobillo P et al (2010) Galectin-5 is bound onto the surface of rat reticulocyte exosomes and modulates vesicle uptake by macrophages. *Blood* 115:696–705
52. Ghosh A, Li W, Febbraio M et al (2008) Platelet CD36 mediates interactions with endothelial cell-derived microparticles and contributes to thrombosis in mice. *J Clin Invest* 118:1934–1943
53. Wei X, Liu C, Wang HW et al (2016) Surface Phosphatidylserine is responsible for the internalization on microvesicles derived from hypoxia-induced human bone marrow mesenchymal stem cells into human endothelial cells. *PLoS one* 11(1):e0147360
54. Malik ZA, Liu TT, Knowlton AA (2016) Cardiac myocyte exosome isolation. *Methods Mol Biol* 1448:237–248
55. Greening DW, Xu R, Ji H et al (2015) A protocol for exosome isolation and characterization: evaluation of ultracentrifugation, density-gradient separation, and immunoaffinity capture methods. *Methods Mol Biol* 1295:179–209
56. Tang XL, Li Q, Rokosh G et al (2016) Long-term outcome of administration of c-kit(POS) cardiac progenitor cells after acute myocardial infarction: transplanted cells do not become Cardiomyocytes, but structural and functional improvement and proliferation of endogenous cells persist for at least one year. *Circ Res* 118:1091–1105
57. Pagani FD, DerSimonian H, Zawadzka A et al (2003) Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans. Histological analysis of cell survival and differentiation. *J Am Coll Cardiol* 41:879–888
58. Klein HM, Ghodsizad A, Marktanner R et al (2007) Intramyocardial implantation of CD133+ stem cells improved cardiac function without bypass surgery. *Heart Surg Forum* 10:E66–E69
59. Manginas A, Goussetis E, Koutelou M et al (2007) Pilot study to evaluate the safety and feasibility of intracoronary CD133(+) and CD133(-) CD34(+) cell



- therapy in patients with nonviable anterior myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 69:773–781
60. Carvalho E, Verma P, Hourigan K et al (2015) Myocardial infarction: stem cell transplantation for cardiac regeneration. *Regen Med* 10:1025–1043
61. Gallet R, Dawkins J, Valle J et al (2016) Exosomes secreted by cardiosphere-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodelling, and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction. *Eur Heart J* 38(3):201–211
62. Xiao J, Pan Y, Li XH et al (2016) Cardiac progenitor cell-derived exosomes prevent cardiomyocytes apoptosis through exosomal miR-21 by targeting PDCD4. *Cell Death Dis* 7:181
63. Kishore R, Khan M (2016) Cardiac cell-derived exosomes: changing face of regenerative biology. *Eur Heart J* 38:212–21
64. Khan M, Nickoloff E, Abramova T et al (2015) Embryonic stem cell-derived exosomes promote endogenous repair mechanisms and enhance cardiac function following myocardial infarction. *Circ Res* 117:52–64
65. Mackie AR, Klyachko E, Thorne T et al (2012) Sonic hedgehog-modified human CD34+ cells preserve cardiac function after acute myocardial infarction. *Circ Res* 111:312–321
66. Sahoo S, Klyachko E, Thorne T et al (2011) Exosomes from human CD34(+) stem cells mediate their proangiogenic paracrine activity. *Circ Res* 109:724–728
67. Feng Y, Huang W, Wani M et al (2014) Ischemic preconditioning potentiates the protective effect of stem cells through secretion of exosomes by targeting Meep2 via miR-22. *PLoS One* 9:e88685
68. Barile L, Lionetti V, Cervio E et al (2014) Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 103:530–541
69. Ibrahim AG, Cheng K, Marban E (2014) Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Rep* 2:606–619

70. van Balkom BW, de Jong OG, Smits M et al (2013) Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells. *Blood* 121:3997–4006
71. Bang C, Batkai S, Dangwal S et al (2014) Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 124:2136–2146
72. Lyu L, Wang H, Li B et al (2015) A critical role of cardiac fibroblast-derived exosomes in activating renin angiotensin system in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 89:268–279
73. Gambim MH, do Carmo Ade O, Marti L et al (2007) Platelet-derived exosomes induce endothelial cell apoptosis through peroxynitrite generation: experimental evidence for a novel mechanism of septic vascular dysfunction. *Crit Care* 11:R107
74. Wang X, Huang W, Liu G et al (2014) Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 74:139–150
75. Li J, Rohailla S, Gelber N et al (2014) MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 109:014–0423
76. Matsumoto S, Sakata Y, Suna S et al (2013) Circulating p53-responsive microRNAs are predictive indicators of heart failure after acute myocardial infarction. *Circ Res* 113:322–326
77. Jansen F, Yang X, Proebsting S et al (2014) MicroRNA expression in circulating microvesicles predicts cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 3:e001249
78. Wang F, Long G, Zhao C et al (2013) Plasma microRNA-133a is a new marker for both acute myocardial infarction and underlying coronary artery stenosis. *J Transl Med* 11:1479–5876
79. Gupta S, Knowlton AA (2007) HSP60 trafficking in adult cardiac myocytes: role of the exosomal pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H3052–H3056

80. de Jong OG, Verhaar MC, Chen Y et al (2012) Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes. *J Extracell Vesicles* 1:18396
81. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M et al (2013) MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 123:2143–2154
82. Wang F, Long G, Zhao C et al (2014) Atherosclerosis-related circulating miRNAs as novel and sensitive predictors for acute myocardial infarction. *PLoS One* 9:e105734
83. Zhang J, Li S, Li L et al (2015) Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 13:17–24
84. Muroya S, Ogasawara H, Hojito M (2015) Grazing affects Exosomal circulating MicroRNAs in cattle. *PLoS One* 10:e0136475
85. Fernandes T, Barauna VG, Negrao CE et al (2015) Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309:H543–H552
86. Melo SF, Barauna VG, Neves VJ et al (2015) Exercise training restores the cardiac microRNA-1 and -214 levels regulating Ca<sup>2+</sup> handling after myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 15:015–0156
87. Yengo CM, Zimmerman SD, McCormick RJ et al (2012) Exercise training post-MI favorably modifies heart extracellular matrix in the rat. *Med Sci Sports Exerc* 44:1005–1012
88. Locke M, Noble EG (1995) Stress proteins: the exercise response. *Can J Appl Physiol* 20:155–167
89. Kregel KC (2002) Invited review: heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol* 92:2177–2186

90. Esposito F, Ronchi R, Milano G et al (2011) Myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury, training intensity and cessation. *Eur J Appl Physiol* 111:859–868
91. Morán M, Blazquez I, Saborido A et al (2005) Antioxidants and ecto-5'-nucleotidase are not involved in the training-induced cardioprotection against ischaemia-reperfusion injury. *Exp Physiol* 90:507–517
92. Hamilton KL, Powers SK, Sugiura T et al (2001) Short-term exercise training can improve myocardial tolerance to I/R without elevation in heat shock proteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281:H1346–H1352
93. Paroo Z, Haist JV, Karmazyn M et al (2002) Exercise improves Postischemic Cardiac function in males but not females consequences of a novel sex-specific heat shock protein 70 response. *Circ Res* 90:911–917
94. Staib JL, Quindry JC, French JP et al (2007) Increased temperature, not cardiac load, activates heat shock transcription factor 1 and heat shock protein 72 expression in the heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R432–R439
95. Gillum T, Kuennen M, Gourley C et al (2013) Sex differences in heat shock protein 72 expression in peripheral blood mononuclear cells to acute exercise in the heat. *Int J Endocrinol* 11(4), e8739
96. Njemini R, Bautmans I, Onyema OO et al (2011) Circulating heat shock protein 70 in health, aging and disease. *BMC Immunol* 12:24
97. Starnes JW, Taylor RP, Park Y (2003) Exercise improves postischemic function in aging hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H347–H351
98. Lancaster GI, Febbraio MA (2005) Exosome-dependent trafficking of HSP70 A novel secretory pathway for cellular stress proteins. *J Biol Chem* 280:23349–23355
99. Ogura Y, Naito H, Akin S et al (2008) Elevation of body temperature is an essential factor for exercise-increased extracellular heat shock protein 72 level in rat plasma. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294:R1600–R1607

100. Walsh RC, Koukoulas I, Garnham A et al (2001) Exercise increases serum Hsp72 in humans. *Cell Stress Chaperones* 6:386–393
101. Frühbeis C, Helmig S, Tug S et al (2015) Physical exercise induces rapid release of small extracellular vesicles into the circulation. *J Extracell Vesicles* 4:28239
102. Wang X, Gu H, Huang W et al (2016) Hsp20-mediated activation of exosome biogenesis in Cardiomyocytes improves cardiac function and angiogenesis in diabetic mice. *Diabetes* 65:3111–3128
103. Zhang X, Wang X, Zhu H et al (2012) Hsp20 functions as a novel cardiokine in promoting angiogenesis via activation of VEGFR2. *PLoS One* 7:e32765
104. Fehrenbach E, Niess AM, Schlotz E et al (1985) Transcriptional and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners. *J Appl Physiol* 89:704–710
105. Fehrenbach E, Passek F, Niess AM et al (2000) HSP expression in human leukocytes is modulated by endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 32:592–600
106. Febbraio MA, Mesa JL, Chung J et al (2004) Glucose ingestion attenuates the exercise-induced increase in circulating heat shock protein 72 and heat shock protein 60 in humans. *Cell Stress Chaperones* 9:390–396
107. Boluyt MO, Brevick JL, Rogers DS et al (2006) Changes in the rat heart proteome induced by exercise training: increased abundance of heat shock protein hsp20. *Proteomics* 6:3154–3169
108. Jammes Y, Steinberg JG, Delliaux S et al (2009) Chronic fatigue syndrome combines increased exercise-induced oxidative stress and reduced cytokine and Hsp responses. *J Intern Med* 266:196–206
109. Brerro-Saby C, Delliaux S, Steinberg JG et al (2010) Combination of two oxidant stressors suppresses the oxidative stress and enhances the heat shock protein 27 response in healthy humans. *Metabolism* 59:879–886
110. Noakes TD (1987) Heart disease in marathon runners: a review. *Med Sci Sports Exerc* 19:187–194

111. Wei X, Liu X, Rosenzweig A (2015) What do we know about the cardiac benefits of exercise? Trends Cardiovasc Med 25:529–536

## فصل ۱۹

دوز و تجویز ورزش - نقش ایمنی آن: خطرات و تجویز  
لی ونگ، دونگمی آی و نینگ ژانگ

### خلاصه

توان بخشی قلب یک برنامه جامع و چند رشته‌ای بوده که تمرینات ورزشی در کل این برنامه توان بخشی بسیار مهم می‌باشد. بسیاری از تحقیقات در دهه‌های گذشته نشان داده است که اثرات مفید ورزش بر بیماری قلبی عروقی (CVD) غیرقابل انکار بوده ولی با این حال فقط یک نسخه ورزشی که به‌طور مناسبی طراحی شده باشد می‌تواند منافع ایده آل را ایجاد نماید. در این فصل، ما در مورد

تجویز ورزش و نحوه ایجاد یک نسخه ورزشی علمی و مناسب برای افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی با توجه به شواهد علمی و توصیه‌های فعلی بحث خواهیم کرد.

کلمات کلیدی: ورزش • قلب • تجویز • CVD

۱ مقدمه‌ای مختصر درباره اصول تجویز ورزش  
نسخه ورزشی (Ex Rx) معمولاً به برنامه خاصی از فعالیت‌های مربوط به آمادگی جسمانی برمی‌گردد که برای هدف مشخصی و اغلب توسط متخصص آمادگی جسمانی یا توان‌بخشی برای فرد یا بیمار طراحی می‌گردد. جدول ۱۹،۱ شباهت‌ها و تفاوت‌های بین نسخه دارویی و نسخه ورزشی را نشان می‌دهد.

جدول ۱۹،۱ نسخه دارویی و ورزشی			
نسخه دارویی		نسخه ورزشی	
دارو	ایبوپروفن	نوع	پیاده‌روی
دوز	۶۰۰ Mg	شدت	متوسط

روش	خوراکی	زمان	۲۰ دقیقه/روز
فراوانی	TID (سه بار در روز)	فراوانی	۵ بار در هفته
احتیاط	در صورت احساس ناراحتی در دستگاه گوارش، بلافاصله مصرف آن را متوقف کنید	حجم	حداقل ۵۴۰۰ گام/روز
مدت زمان	۷ روز	پیشرفت	افزایش تدریجی زمان و سرعت پیاده روی
		سایر اطلاعات	ادامه دادن در طول زندگی

اصول نسخه ورزشی مورد استفاده به چهار جنبه معروف به نام FITT\ (فراوانی، شدت، زمان و نوع) گفته می شود، اما در چند سال اخیر توصیه های کالج پزشکی آمریکا (ACSM) اشاره کرده است که FITT-VP نسبت به FITT اولویت دارد. V و P به ترتیب بیانگر حجم و پیشرفت ورزشی می باشد. FITT-VP در مقایسه با FITT می تواند در ارائه نسخه ورزشی ترجیح داده شود زیرا هر نسخه آن به اندازه کافی دقیق بوده و توسط یک فرد اجرا می شود.

یک برنامه ورزشی بایستی به جای استاندارد بودن به صورت فردی طراحی شود و اینکه به طور ایده آل برای پاسخگویی به اهداف سلامت فردی و آمادگی جسمانی، از جمله مشارکت اجتماعی و فعالیت های روزمره طراحی شده تا از این طریق بتواند حداکثر تأثیر گذاری را داشته باشد.

فراوانی (تکرار) ورزش

فراوانی ورزش در برنامه ورزشی را می توان به عنوان تعداد روز در هفته تعریف کرد که نقش مهمی در مزایای بهداشت و آمادگی جسمانی ناشی از ورزش بر عهده دارد.

شدت ورزش



شدت ورزش به میزان مصرف انرژی در هنگام انجام فعالیت اشاره دارد.

روش‌های اندازه‌گیری شدت ورزش (جدول ۱۹،۲)

$$(۱) \text{ روش } HRR: [ (HR_{max} - HR_{rest}) \times \text{درصد شدت مورد نظر} ] + HR_{rest}$$

هدف (THR)

$$(۲) \text{ روش } VO_2R: [ (VO_{2max} - VO_{2rest}) \times \text{درصد شدت مورد نظر} ] + VO_{2rest}$$

هدف

$$(۳) \text{ روش } HR: HR_{max} \times \text{درصد شدت مورد نظر} = \text{هدف}$$

با این حال، HR به علت آسیب‌شناسی یا تجویز دارو برای بعضی از بیماران مشخصه معتبری از شدت ورزش نمی‌باشد [۲، ۳]. به عنوان مثال، افرادی که از داروی بلوکه کننده آدرنرژیک (یعنی بتا بلوکر) استفاده می‌کنند ممکن است نسبت به افرادی که این دارو را مصرف نمی‌کنند، پاسخ بیشتری نسبت به HR نشان دهند. همچنین این بیماران به دلیل مصرف دارو ممکن است افزایش یا کاهش حداکثر ظرفیت ورزشی را نشان دهند؛ بنابراین، به جای این شاخص می‌توان شاخص‌های دیگری از قبیل BP، اشباع اکسیژن یا پارامترهای ذهنی نظیر میزان اعمال فشار (PRE)، علائم سرگیجه / حواس پرتی یا عدم تنفس را مورد استفاده قرار داد.

جدول ۱۹،۲ توصیه‌های ACSM برای شدت ورزش					
ورزش مقاومتی	ورزش استقامتی قلبی-تنفسی				
	شدت	%HRR یا % VO2R	%HR max	%VO2max	MET
مقیاس RPE بورگ (میزان از مقیاس ۶ تا ۲۰)					
بسیار کم	<۳۰	<۵۷	<۳۷	<۲/۰	بسیار کم: ۹ ≤
کم	۳۰ تا > ۴۰	۵۷ تا > ۶۵	۳۷ تا > ۴۶	۲/۰ تا > ۳/۰	بسیار کم تا نسبتاً کم: ۹ تا ۱۱

متوسط	۶۰ > تا ۴۰	۶۴ > تا ۷۶	۴۶ > تا ۶۴	۳/۰ > تا ۶/۰	نسبتاً کم تا تا حدی شدید: ۱۲ تا ۱۳
شدید	۹۰ > تا ۶۰	۹۶ > تا ۷۶	۹۱ > تا ۶۴	۸/۸ > تا ۶/۹	تا حدی شدید تا بسیار شدید: ۱۴ تا ۱۷
نزدیک حداکثر تا حداکثر	۹۰ ≤	۹۶ ≤	۹۱ ≤	≥ ۸/۸	≤ بسیار شدید: ۱۸

(۴) روش VO<sub>2</sub>: VO<sub>2</sub>max × درصد شدت موردنظر=VO<sub>2</sub> هدف

(۵) روش MET: MET [ VO<sub>2</sub>max / ۳/۵ ml / (kg.min) ] × درصد شدت موردنظر=MET

هدف

(۶) روش میزان تلاش ادراک شده (PRE)

ضربان قلب ذخیره: \*HRR

باقیمانده مصرف / مصرف اکسیژن: VO<sub>2</sub>R

زمان ورزش

زمان ورزش / طول مدت زمان ورزش انجام شده تحت عنوان یک مقیاسی از مدت زمانی که فعالیت بدنی انجام می شود (به عنوان مثال، جلسه زمان / روز و در هر هفته) توصیف می گردد.

نوع ورزش

بر اساس تحقیقات فعلی در مورد تجویز ورزش، ورزش هوازی، آمادگی جسمانی عضلانی (ورزش مقاومتی)، ورزش انعطاف پذیری و عصبی حرکتی، چهار نوع ورزش انتخابی برای بهبود و یا حفظ

سلامتی می‌باشد. برای هر یک از این چهار نوع ورزش، یکسری تمرینات خاص مرتبط وجود دارد. در مطالب زیر، ما جزئیات دقیق‌تر هر یک از این تمرینات ورزشی را ذکر خواهیم کرد.

### حجم ورزش

حجم ورزش در واقع حاصل فراوانی، شدت، و زمان (مدت) ورزش می‌باشد. شواهدی از مطالعات مختلف نشان می‌دهد که حجم ورزش نقش مهمی در تحقق سلامت / آمادگی جسمانی دارد؛ بنابراین، حجم ورزش ممکن است برای برآورد هزینه انرژی ناخالص نسخه انفرادی ورزش مورد استفاده قرار گیرد. برای برآورد حجم ورزش به روش استاندارد می‌توان از MET- دقیقه / هفته و کیلوکالری / هفته استفاده نمود؛ بنابراین MET- دقیقه و کیلوکالری / دقیقه می‌تواند برای محاسبه MET- دقیقه / هفته و کیلوکالری / هفته که به‌عنوان بخشی از یک برنامه ورزشی برای ارزیابی اینکه آیا حجم ورزش در محدوده‌ای می‌باشد که منجر به مزایای سلامتی / آمادگی جسمانی گردد یا خیر مورد استفاده قرار گیرد.

### پیشرفت ورزشی

پیشرفت ورزشی و یا میزان پیشرفت در یک برنامه ورزشی، بسته به وضعیت سلامتی فرد، آمادگی جسمانی، پاسخ بدن فرد به تمرینات ورزشی و اهداف برنامه ورزشی متفاوت می‌باشد؛ بنابراین برای این ویژگی ورزشی یک مقدار مطلق که بتوان توصیه نمود وجود ندارد. با این وجود، برخی از مراحل توصیه شده وجود دارد. در مرحله اول، پیشرفت ممکن است شامل افزایش هر یک از اجزاء FITT با توجه به تحمل فرد باشد. در طول فاز ابتدایی برنامه تمرینات ورزشی، افزایش مدت زمان ورزش (به‌عنوان مثال، دقیقه / جلسه) توصیه می‌شود. هرگونه پیشرفت در اصل FITT-VP از نسخه ورزشی بایستی به تدریج صورت بگیرد تا از این طریق از افزایش شدید هر یک از اجزاء FITT-VP جلوگیری

شده و در نتیجه میزان احتمال خطرات درد عضلانی، آسیب، خستگی بی‌مورد، و خطر طولانی‌مدت ورزش بیش‌ازحد به کمترین میزان برسد. فرد بایستی پس از هر نوع تنظیم نسخه ورزشی از نظر عوارض جانبی افزایش حجم از قبیل کمبود شدید تنفس، خستگی و درد عضلانی کنترل شود و اگر فرد قادر به تحمل ورزش نباشد بایستی نسخه ورزشی تغییر داده شود [۱].

## ۲ ایجاد نسخه ورزشی علمی و اجرای آن

ورزش بیش‌ازحد در افراد یا بیماران باعث بروز برخی از حوادث شدید می‌شود که این حوادث نیز باعث تحریک پاسخ استرس بدن و افزایش تحریک اعصاب سمپاتیک و ترشح بیش‌ازحد هورمون‌هایی از قبیل کاتکولامین و افزایش HR و BP در یک زمان کوتاه می‌گردد. در برخی موارد شدید، ورزش بیش‌ازحد ممکن است موجب آنژین یا سایر حوادث قلبی عروقی شده و به کنترل CHD آسیب جدی وارد کند؛ بنابراین، نسخه ورزشی ایجاد شده بایستی برای هر فرد یا بیمار بی‌خطر و مؤثر باشد (جدول ۱۹,۳).

ایمنی چیست؟ هنگام انجام تمرینات ورزشی قلبی برای دستیابی به بهبود CVD، بایستی از هرگونه وقایع قلبی عروقی (یعنی حمله قلبی، مرگ ناگهانی و غیره)، اختلال متابولیکی یا مشکلات اسکلتی-عضلانی (یعنی استخوان، مفصل و رباط) ناشی از نامناسب بودن نوع و یا شدت ورزش اجتناب کرد. اگر افراد بتوانند به اهداف تمرینات ورزشی خود از قبیل دستیابی به ظرفیت قلبی-ریوی بالاتر، قدرت و توده عضلانی، کاهش وزن و غیره دست یابند، مشخص می‌شود که این نسخه ورزشی طراحی شده مؤثر بوده است.

برای دستیابی به این دو ویژگی ایمنی و اثربخشی ورزش، بایستی نحوه ایجاد یک نسخه ورزشی و اجرای آن علمی باشد. طراحی نسخه ورزشی بر اساس دانش پایه پزشکی بالینی، پزشکی ورزشی، توان‌بخشی و علوم بهداشتی می‌باشد.

### ۲-۱ پیش مشارکت

لازم است که قبل از ایجاد نسخه ورزشی ارزیابی شود که آیا ورزش برای فرد مناسب و بی خطر می باشد یا خیر. بنابراین پرسشنامه آمادگی فعالیت جسمانی (PAR-Q) و پرسشنامه اصلاح شده غربالگری قبل از مشارکت در تسهیلات سلامت / آمادگی AHA / ACSM معمولاً به صورت خود-آگاهی برای غربالگری سلامت مورد استفاده قرار می گیرد.

افراد بایستی این اجازه را به متخصصان بدهند که پرسشنامه PAR / Q یا پرسشنامه غربالگری قبل از مشارکت در آمادگی / سلامت AHA / ACSM را مورد ارزیابی قرار دهند تا از این طریق تعیین کنند که آیا این افراد شرکت کننده در ورزش نیاز به ارزیابی خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی دارند یا خیر. طبقه بندی خطر به شرح زیر می باشد:

۱. خطرات کم: بدون علائم، کمتر از ۲ عامل خطر؛

۲. خطر متوسط: بدون علائم، ۲ یا بیش از ۲ عامل خطر؛

۳. خطر بالا: دارای علائم یا معروف به بیماری قلبی عروقی، ریوی، کلیوی یا متابولیکی

جدول ۱۹,۳ اصول و مؤلفه های نسخه ورزشی				
	پایه سازی	ایجاد	پیش مشارکت	
			علمی بودن	
	راهنمایی و نظارت	اجزاء برنامه	شخصی سازی	
افراد و	گرم کردن،	پارامترهای FITT-VP بسته به:	غربالگری سلامتی؛	هدف ایمنی

جدول ۱۹,۳ اصول و مؤلفه‌های نسخه ورزشی				
کارشناسان	آمادگی،	(۱) عوامل مؤثر:	ارزیابی خطر؛	
بالیینی	سرد کردن	(۱) اهداف فردی؛	تست ورزش	
	و	(۲) منافع و سرگرمی‌های فردی.	پارامترهای FITT-	
	کشش	(۲) عوامل ذهنی:	VP مناسب و مؤثر	
		(۱) وضعیت سلامت فرد و ظرفیت	بر اساس نتایج	
		ورزش؛	تست ورزش هستند	
		(۲) محیط اجتماعی فرد، مانند شغل؛		
		(۳) ظرفیت اقتصادی فردی.		
				اثربخشی

افرادی که در معرض خطر بالایی می‌باشند توصیه می‌شود که قبل از ورزش، تست ورزشی را انجام دهند. باین حال، انجام تست ورزش برای افرادی که دارای خطرات کم و متوسط می‌باشند نیز اطلاعاتی را ارائه می‌نماید که در ایجاد نسخه ورزشی مناسب و ایمن مفید خواهد بود. تست ورزش عمومی شامل تست ورزش حداکثر، تست ورزش پایین‌تر از حداکثر و تست ورزش محدود شده توسط علائم (تست ورزش ECG و تست ورزش قلبی - ریوی) می‌باشد.

نسخه ورزشی دارای تمرینات ورزشی قلبی در بیماران مبتلا به CVD، بسیار دشوارتر از فعالیت‌های روزمره زندگی آن‌ها می‌باشد؛ بنابراین برای این دسته از افراد به شدت توصیه می‌شود که با پزشک یا متخصصان پزشکی ورزش حرفه‌ای مشاوره کنند تا تعیین کنند که آیا آن‌ها نیاز به تست تمرینات ورزشی ECG قبل از ورزش بسته به غربالگری HR، BP، آمادگی جسمانی، دارو و عوارض آن‌ها دارند

یا خیر. اگر تست ورزش برای این افراد بیمار احتمال بروز خطراتی را داشته باشد، می‌توان از نتایج تست‌های غیر ورزش استفاده نموده و میزان خطر آن‌ها را تعیین نمود که برای ایجاد نسخه ورزش فردی برای بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی نیز مهم می‌باشد. معیارهای طبقه‌بندی خطر از AACVPR در جدول ۱۹،۴ ارائه شده است.

جدول ۱۹،۴ معیارهای شبیه‌سازی خطر انجمن توان‌بخشی قلب و عروق و ریه آمریکا (AACVPR) برای بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی			
نتایج آزمایشات غیرورزشی	ویژگی‌ها		
(۱) کسر تزریقی در زمان استراحت $\leq 50\%$ درصد	(۱) عدم وجود اختلالات بطنی پیچیده در حین ورزش و بهبودی	ویژگی‌های بیماران با کمترین خطر برای مشارکت ورزش (تمامی ویژگی‌های ذکر شده بایستی برای بیماران در معرض کمترین خط باشد)	خطر کم
(۲) انفارکتوس قلب بدون عارضه یا روش رگ زایی مجدد	(۲) عدم وجود آنژین یا سایر علائم قابل توجه (به‌عنوان مثال، تنگی نفس، منگی یا سرگیجه غیرمعمول در حین ورزش و بهبودی)		
(۳) عدم وجود اختلالات بطنی پیچیده در حالت استراحت	(۳) وجود همودینامیک‌های طبیعی در حین ورزش و بهبودی (به‌عنوان مثال افزایش و کاهش مناسب ضربان قلب و فشارخون سیستولیک با افزایش حجم کار و بازیابی)		
(۴) عدم وجود نارسایی احتقانی قلب	(۴) ظرفیت عملکرد $\leq 7$ معادل‌های متابولیکی (METs)		
(۵) عدم وجود علائم یا نشانه‌های ایسکمی پس از حوادث / پس از روش			
(۶) عدم افسردگی بالینی			
کسر تزریقی در زمان استراحت ۴۰ تا ۴۹ درصد	(۱) وجود آنژین یا سایر علائم قابل توجه (به‌عنوان مثال، تنگی نفس، کمی منگی یا سرگیجه که فقط در سطوح بالای فعالیت یعنی $\leq 7$ METs اتفاق می‌افتد)	ویژگی‌های بیماران در معرض خطر متوسط برای مشارکت در ورزش (هر یک از آن‌ها یا	خطر متوسط



جدول ۱۹،۴ معیارهای شبیه‌سازی خطر انجمن توان‌بخشی قلب و عروق و ریه آمریکا (AACVPR) برای بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی		
	(۲) سطح خفیف تا متوسط ایسکمی خاموش در حین ورزش یا بهبودی (کاهش قسمت ST کمتر از ۲ میلی‌متر از حد پایه)	ترکیبی از این یافته‌ها بیمار را در گروه در معرض خطر متوسط قرار می‌دهد)
	(۳) ظرفیت عملکرد $> 5 \text{ MET}$	
(۱) کسر تزریقی در زمان استراحت $> 40\%$	(۱) وجود اختلالات بطنی پیچیده در حین ورزش یا بهبودی	خطر بالا ویژگی‌های بیماران در معرض خطر بالای مشارکت در ورزش (هر یک از این یافته‌ها یا ترکیبی از این یافته‌ها بیمار را در گروه در معرض خطر بالا قرار می‌دهد)
(۲) سابقه ایست قلبی یا مرگ ناگهانی	(۲) وجود آنژین یا سایر علائم قابل توجه (به‌عنوان مثال، تنگی نفس، منگی یا سرگیجه غیرمعمول در سطوح پایین فعالیت (کمتر از ۵ METs) یا در طول بهبودی)	
(۳) اختلال در ریتم‌ها در حالت استراحت	(۳) سطح بالایی از ایسکمی خاموش در حین ورزش یا بهبودی (کاهش قسمت ST کمتر از ۲ میلی‌متر از حد پایه)	
(۴) انفارکتوس میوکارد پیچیده یا روش رگ زایی مجدد	(۴) وجود همودینامیک‌های غیرطبیعی با تست ورزش (به‌عنوان مثال، نارسایی کرونوتروپیک یا یکنواخت یا کاهش فشارخون سیستولیک با افزایش حجم کار) یا بهبود (به‌عنوان مثال، کاهش شدید فشارخون پس از ورزش)	
(۵) وجود نارسایی احتقانی قلب		
(۶) وجود علائم یا نشانه‌های ایسکمی بعد از حادثه / پس از روش		
(۷) وجود افسردگی بالینی		

## ۲-۲ ایجاد نسخه ورزشی

همان‌طور که در جدول بالا توضیح داده شده است، برای ایجاد یک نسخه ورزشی مناسب و ایمن یکسری فاکتورهای عینی و ذهنی وجود دارد. در ایجاد یک نسخه ورزشی برای اهداف فردی، هدف خود شخص نقش کلیدی در کل تمرینات ورزشی و ایجاد انگیزه درون فردی دارد. همچنین، هنگام انتخاب نوع ورزش، بیماران تشویق می‌شوند تا برخی از تمریناتی را که برای آن‌ها پایدار است را پیدا کرده و با PT ها تبادل اطلاعات داشته باشند تا بتوانند تعیین کنند که آیا این نوع ورزش برای فرد مناسب بوده و بیماران می‌توانند به نتیجه مؤثرتری دست یابند یا خیر.

جزئیات پارامترهای FITT-VP در مطالب زیر مورد بحث قرار خواهد گرفت.

## ۲-۳ اجرای نسخه ورزشی

برای کاهش خطر درد عضلانی، آسیب، خستگی، هرگونه خطر درازمدت ناشی از ورزش بیش‌ازحد و یا ناراحتی قلبی در طول ورزش، بایستی به برخی از مراحل معمول تمرینات ورزشی توجه داشت. با توجه به این‌که برنامه ورزشی نه‌تنها شامل خود ورزش می‌باشد بلکه همچنین شامل تمرینات گرم کردن، سرد کردن، کششی و افزایش تدریجی حجم و شدت ورزش می‌باشد [۱]. با انجام درست این مراحل، بیماران مبتلا به CVD می‌توانند عملکرد ورزشی پایداری داشته و به نتیجه‌ای مطلوبی دست یابند.

یک تک برنامه تمرینات ورزشی بایستی شامل مراحل زیر باشد:

۱. گرم کردن

۲. آمادگی و / یا تمرین مرتبط با ورزش.

۳. سرد کردن

۴. کشش / انعطاف‌پذیری.

گرم کردن یک مرحله موقت می‌باشد که این امکان را به بدن می‌دهد که خود را با تغییر نیازهای فیزیولوژیکی، بیومکانیکی و بیولوژیکی از وضعیت استراحت به وضعیت ورزشی تنظیم نماید. فاز گرم کردن شامل انجام حداقل ۵ تا ۱۰ دقیقه ورزش هوازی و تمرینات آمادگی عضلانی (تمرینات مقاومتی) با شدت کم تا متوسط می‌باشد. درعین حال، گرم کردن می‌تواند دامنه حرکت (ROM) اندام‌ها را بهبود بخشیده و همچنین خطر آسیب در طول ورزش را کاهش دهد [۱].

فاز آمادگی شامل تمامی انواع ورزش نظیر ورزش هوازی، مقاومتی، انعطاف‌پذیری، ورزش (عصبی حرکتی) نوروموتور، و / یا فعالیت‌های ورزشی می‌باشد.

فاز سرد کردن شامل حداقل ۵ تا ۱۰ دقیقه فعالیت استقامتی هوازی و عضلانی با شدت کم تا متوسط می‌باشد. هدف از سرد کردن این است که این امکان به بدن داده شود که ضربان قلب و فشارخون به صورت تدریجی بهبود یافته و همچنین محصولات متابولیکی حاصل از بافت عضلانی در مرحله آمادگی ورزش حذف گردد.

فاز کششی می‌تواند باعث بهبود سفتی بافت نرم گردد. ممکن است برخی مواقع به اشتباه فاز کششی را به عنوان مرحله گرم کردن و یا سرد کردن به حساب آورد درحالی که این اشتباه می‌باشد. فاز کششی از فازهای گرم کردن و سرد کردن متمایز می‌باشد و می‌توان آن را پس از مرحله گرم کردن یا سرد کردن یا پس از سایر روش‌ها که می‌تواند دمای بافت نرم را افزایش دهد انجام داد زیرا گرم شدن عضلات باعث بهبود دامنه حرکتی (ROM) شده و به کشش کمک می‌کند [۱] (جدول ۱۹,۵).

گرم کردن	حداقل ۵ تا ۱۰ دقیقه فعالیت‌های استقامتی عضلانی و قلبی با شدت کم تا متوسط
آمادگی	فعالیت هوازی، مقاومتی، نوروموتور و / یا فعالیت ورزشی حداقل ۲۰ تا ۶۰ دقیقه (اگر فرد بتواند حداقل ۲۰ تا ۶۰ دقیقه در روز ورزش هوازی روزانه تجمعی داشته باشد، تمرینات ورزشی به مدت ۱۰ دقیقه قابل قبول خواهد بود)
سرد کردن	حداقل ۵ تا ۱۰ دقیقه فعالیت‌های استقامتی عضلانی و قلبی با شدت کم تا متوسط
کشش/انعطاف‌پذیری	حداقل ۱۰ دقیقه ورزش کششی پس از مرحله گرم کردن یا سرد کردن انجام می‌شود
اقتباس شده از منبع [۱]	

علاوه بر فازهای متداول برنامه تمرینات ورزشی، اجرای خوب یک برنامه ورزشی همچنین نیاز به راهنمایی و نظارت ورزشی دارد. در ابتدا افراد ممکن است به حرکات آشنایی نداشته و عصبی شوند، بنابراین PT ها بایستی دستورالعمل‌های شفاهی خود را به آن‌ها داده و آن‌ها را راحت بگذارند تا این افراد آرامش خود را به دست آورده و به افراد بگویند که در طول فشار بازدم و هنگام استراحت دم را انجام دهند و از مانور والسالوا و نگه‌داشتن نفس خود اجتناب کنند. همچنین، از آنجایی که افراد روی حرکات تمرکز می‌کنند، لذا PT بایستی به HR، ECG، PRE، میزان تنفس و سایر علائم و نشانه‌های آن‌ها توجه دقیق‌تری داشته باشد تا از آسیب دیدن این افراد در طول ورزش جلوگیری نماید. اگر بیماران در طی تمرینات ورزشی کاهش HR و / یا BP یا احساس خستگی را نشان دهند و نتوان تمام علائم را توسط خود بیمار تنظیم یا تعدیل نمود، PT بایستی شدت ورزش را کاهش داده یا بلافاصله ورزش را متوقف کند. در برخی از افراد مسن، جلوگیری از افتادن فرد از اهمیت زیادی برخوردار است. باین حال، بایستی اطمینان حاصل کرد که هر فرد از BP، میزان تنفس یا RPE خود آگاهی داشته باشد تا بتواند در آینده به‌طور مستقل تمرینات را انجام دهد.

۳ نسخه ورزش هوازی (استقامتی قلبی عروقی) و جزئیات برنامه‌های ورزشی این بخش درک ما را از نسخه ورزش هوازی (استقامتی قلبی-تنفسی) بیشتر خواهد کرد. این نسخه ورزشی نه تنها برای بیماران قلبی عروقی، بلکه برای اکثر افراد بالغ نیز توصیه می‌شود. در واقع، نسخه

ورزش هوازی برای بیماران قلبی عروقی را می‌توان با یک تغییر عمومی با شرایط سلامتی هر فرد مطابقت داد. با داشتن یک تصویر کامل از ورزش هوازی می‌توان آن را به‌طور کامل فرمان داده و برای افرادی که نیاز دارند مورد استفاده قرار داد. برای بیماران مبتلا به CVD، ما در طول برنامه توان‌بخشی آن‌ها یک ذهنیت واضحی از نسخه‌های مختلف ورزش هوازی خواهیم داشت.

### ۳-۱ فراوانی ورزش

فراوانی ورزش هوازی به‌اندازه ۳ تا ۵ روز در هفته برای اکثر افراد بزرگسال توصیه می‌شود که می‌تواند با شدت متفاوتی باشد [۱، ۴-۷]. تعداد بیشتر از ۳ روز در هفته باعث تضعیف بهبود در آمادگی قلبی ریوی می‌شود و در فراوانی ورزشی بیشتر از ۵ روز در هفته بهبودی کمی مشاهده می‌شود. اگر فراوانی ورزش بیش‌ازحد بالا باشد به‌عنوان مثال بیش از ۵ روز در هفته، ممکن است خطر آسیب‌دیدگی بدن را افزایش دهد؛ بنابراین، ورزش با شدت بالا برای اکثر بزرگسالان توصیه نمی‌شود [۱].

### ۳-۱-۱ اصلاح نسخه ورزشی برای بیماران CVD

پیشگیری و درمان در بیماران مبتلا به CHD بستگی به سبک زندگی منظم و سالم این افراد از جمله کاهش مصرف کالری (به‌عنوان مثال، کاهش ۵۰۰ کیلوکالری در روز در رژیم غذایی)، و پایبندی منظم به ورزش روزانه (یعنی تمرینات ورزش هوازی ۳۰ دقیقه‌ای) و سازگاری ورزشی دارد. مطالعات نشان می‌دهد که اگر فاصله زمانی ورزش بیش از ۳ تا ۴ روز باشد، نتایج حاصل از ورزش و اثر تجمعی آن کاهش خواهد یافت؛ بنابراین در کل ورزش با فراوانی ۳ تا ۵ بار در هفته توصیه می‌شود که تعداد دقیق آن بسته به حجم ورزش متفاوت خواهد بود. اگر حجم ورزش نسبتاً زیاد باشد، فاصله ورزش می‌تواند ۱ تا ۲ روز باشد، ولی این فاصله نباید بیش از ۳ روز شود. اگر حجم ورزش نسبتاً کم باشد و بیمار بتواند ورزش را تحمل کند، به‌طور ایده آل فراوانی انجام یک‌بار ورزش در روز قابل‌قبول خواهد بود. به‌عنوان مثال، برخی افراد دارای قدرت جسمانی کم می‌توانند برای به دست آوردن سلامت /مزیت‌های

آمادگی جسمانی یک یا دو بار در هفته ورزش‌های هوازی را انجام دهند، اما ورزش با این فراوانی اغلب اوقات تا حدی بر وزن، انرژی و استقامت بدن نیز تأثیر می‌گذارد. برای این بیماران انجام چند جلسه ورزش روزانه (۱ تا ۱۰ دقیقه) تجویز می‌شود. اگر قدرت بدنی فرد بد نبوده و بتواند بیشتر ورزش را تحمل کند، ورزش با فراوانی پایین‌تر از دو بار در هفته باعث بهبود بسیار کمی در آمادگی قلبی این فرد خواهد شد.

### ۲-۳ شدت ورزش

تعیین شدت مناسب ورزش بر اساس اصل اضافه بار می‌باشد. اصل اضافه بار به این معنی است که بار ورزش بایستی بالاتر از آستانه محرک ورزشی باشد که می‌تواند یک پاسخ ورزش یا آمادگی بهینه‌ای را ایجاد کرده و سازگاری رخ دهد. هنگامی که سازگاری به یک‌بار معینی اتفاق می‌افتد، شدت ورزش بایستی برای آن فرد افزایش یابد تا پیشرفت بیشتری حاصل گردد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که حداقل آستانه شدت ورزش برای دستیابی به منافع ورزشی بسته به سطح آمادگی قلبی تنفسی و دیگر عوامل از قبیل سن، وضعیت سلامتی، تفاوت‌های فیزیولوژیکی، ژنتیک، فعالیت عادی بدنی و عوامل اجتماعی و روانی متفاوت می‌باشد؛ بنابراین، تعریف دقیق شدت ورزش یا آستانه استاندارد برای بهبود آمادگی قلبی-تنفسی دشوار می‌باشد.

ورزش هوازی با شدت متوسط ۴۰ تا ۶۰ درصد ضربان قلب و یا  $VO_{2R}$  و / یا شدت بالا مثل ۶۰ تا ۹۰ درصد ضربان قلب ذخیره و یا  $VO_{2R}$  معمولاً برای اکثر بزرگسالان توصیه می‌شود. برای افرادی که دارای وضعیت سلامتی و آمادگی کم می‌باشند ورزش با شدت کم به اندازه ۳۰ تا ۴۰ درصد ضربان قلب ذخیره و یا  $VO_{2R}$  توصیه می‌شود.

### ۱-۲-۳ نسخه ورزشی اصلاح شده برای بیماران مبتلا به CVD

شدت ورزش اثر درمانی مستقیمی بر بیماران مبتلا به CHD دارد لذا بیماران مختلف بایستی یک برنامه ورزشی فردی داشته باشند. برای اطمینان از ایمنی و اثربخشی تمرینات ورزشی، شدت ورزش بایستی در محدوده مؤثر شناخته شده کنترل گردد. همان‌طور که در بالا نیز توضیح داده شد، شدت ورزش ممکن است با استفاده از یک یا چند روش زیر تجویز شود: (۱) بر اساس نتایج حاصل از تست ورزش پایه، ۴۰ تا ۸۰ درصد از ظرفیت ورزشی با استفاده از ضربان قلب ذخیره، جذب اکسیژن باقیمانده و یا اکسیژن مصرفی اوج (VO<sub>2</sub>peak)؛ (۲) داشتن نمره RPE ۱۱-۱۶ از مقیاس ۶ تا ۲۰ [۱۰]؛ (۳) شدت ورزش بایستی در یک HR زیر آستانه ایسکمیک تجویز شود. به‌عنوان مثال، کمتر از ۱۰ ضربه، اگر چنین آستانه‌ای برای بیمار تعیین شده باشد.

به‌طور دقیق‌تر می‌توان گفت که ورزش با شدت متوسط حدود ۴۰ تا ۸۰ درصد از VO<sub>2</sub>max که برابر با ۵۰ تا ۷۰ درصد HRmax می‌باشد برای بیماران مبتلا به CHD مناسب است. برای بیماران مبتلا به CHD چاق نیز ورزش با شدت کم (تقریباً ۴۰ تا ۵۰ درصد VO<sub>2</sub>max یا ۵۰ تا ۶۰ درصد HRmax) توصیه می‌شود زیرا ورزش با شدت کم برای استفاده و مصرف چربی مفید می‌باشد. ورزش با شدت بیش از ۸۰ درصد VO<sub>2</sub>max خطرات خاصی را به همراه داشته و در بیماران مسن مبتلا به CHD ممکن است عوارض بیشتری را به همراه داشته باشند، بنابراین شدت کمتر از ۵۰ درصد VO<sub>2</sub>max برای این بیماران مناسب می‌باشد.

### ۳-۳ انواع (حالت‌های) ورزش

تمرینات ورزشی هوازی گروه‌های عضلانی بزرگ را درگیر کرده و برای بهبود آمادگی تنفسی- قلبی توصیه می‌شوند [۱]. PT ها هنگام انتخاب ورزش خاص برای نسخه ورزشی می‌توانند از اصل ویژگی تمرین استفاده کنند. جدول ۱۹،۶ نشان می‌دهد که تمرینات ورزش هوازی بر اساس نیازهای شدت و

مهارت طبقه‌بندی شده است. ورزش‌های گروه ۱ برای همه بزرگسالان توصیه‌شده و به مهارت‌های کمتر برای انجام نیاز دارد و شدت آن را به راحتی می‌توان برای تعدیل طیف گسترده‌ای از آمادگی جسمانی تغییر داد. تمرینات ورزشی گروه ۲ به‌طور معمول با شدت بالا انجام‌شده و برای افرادی که حداقل دارای آمادگی جسمانی متوسطی بوده و به‌طور منظم تمرینات را انجام می‌دهند توصیه می‌شود. تمرینات گروه ۳ نیاز به مهارت داشته و به همین دلیل برای افرادی که به‌طور منطقی مهارت‌های حرکتی و آمادگی جسمانی خود را برای انجام تمرینات ورزشی بی‌خطر توسعه داده‌اند، مناسب‌تر می‌باشد. تمرینات ورزشی گروه ۴ از نوع ورزش‌های تفریحی بوده که می‌تواند آمادگی جسمانی فرد را بهبود بخشد، اما این گروه از ورزش‌ها معمولاً به‌عنوان فعالیت‌های جسمانی جانبی علاوه بر آمادگی فعالیت‌های جسمانی نیز توصیه می‌شوند. فعالیت‌های بدنی در این گروه فقط برای افرادی که دارای مهارت‌های حرکتی کافی و آمادگی جسمانی برای انجام ورزش هستند توصیه می‌شود. با این حال، اگر بیماران نیز در این گروه ورزش سرگرم‌کننده باشند، PT ها می‌توانند این ورزش را برای افراد دارای مهارت و آمادگی جسمانی با سطوح پایین اصلاح نمایند (جدول ۱۹،۶).

اگرچه این یک جدولی برای افرادی با سطوح مختلف آمادگی جسمانی می‌باشد ولی قبل از تشخیص و یا وقوع CVD بایستی سطح آمادگی جسمانی و میزان ظرفیت ورزشی تمام بیماران مبتلا به CVD مورد بررسی قرار گیرد. دلیل آن این است که سطح آمادگی جسمانی و ظرفیت ورزشی تعیین‌کننده ظرفیت بالقوه ورزشی بیمار و منافع انواع ورزش می‌باشد. این اطلاعات ما را برای ایجاد یک نسخه ورزشی فردی و مناسب برای یک بیمار کمک کرده و باعث مشارکت فعالانه بیمار در برنامه تمرینات ورزشی شده و در نهایت نتایج تمرینات ورزشی را بهینه‌سازی می‌کند.



### ۱-۳-۳ اصلاح نسخه ورزشی برای بیماران CVD

ورزش هوازی از طریق افزایش ظرفیت هوازی و کیفیت زندگی روزمره به عنوان یک پایه حیاتی برای بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌شود. در میان ورزش‌های مختلف، ورزش‌های دارای شدت کم و متوسط برای بیماران مبتلا به CHD مناسب‌تر می‌باشند. یک نسخه ورزشی با هدف بهبود آمادگی جسمانی تمام بدن بایستی شامل به کارگیری اندام‌های فوقانی و تحتانی، چندین نوع فعالیت‌های هوازی باشد؛ علاوه بر این، تجهیزات ورزشی نیز بایستی در برنامه ورزشی مدنظر قرار گیرد. در بیماران سرپایی، تمریناتی از قبیل پیاده‌روی، دویدن، دوچرخه‌سواری، شنا و ژیمناستیک هوازی متوسط همراه با ورزش‌های بکار گیرنده تمام عضلات (هوازی، مولان بوکس، تای چی و ...) معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرند. تجهیزاتی همانند ارگومتر بازو، ترکیبی از چرخ کارسنج اندام‌های فوقانی و تحتانی (عمل دوگانه)، چرخ کارسنج قسمت بالای راست و خوابیده، قدم زدن خوابیده، پارو زدن، تاینر الیپتیکال، صخره‌نوردی و تردمیل را می‌توان برای کمک به انجام ورزش انتخاب کرد. علاوه بر این، بسته به علائق و سرگرمی‌های مختلف، بیماران می‌توانند بازی‌های تفریحی با توپ از قبیل گلف، بولینگ، بدمینتون و غیره را نیز انتخاب کنند.

لازم به ذکر است که برای به حداکثر رساندن بهبود ظرفیت ورزشی در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، استفاده از ترکیب ورزش هوازی و ورزش مقاومتی به جای ورزش هوازی و ورزش مقاومتی به تنهایی بهتر می‌باشد.

جدول ۱۹,۶ انواع ورزش هوازی برای بهبود آمادگی جسمانی			
گروه	نسخه ورزشی	توصیه برای	مثال‌ها
۱	فعالیت‌های استقامتی نیاز به حداقل مهارت و یا آمادگی جسمانی برای انجام	کلیه بزرگسالان	پیاده روی، دوچرخه سواری تفریحی، ورزش هوازی در

دارند		آب، رقص آهسته
۲	فعالیت‌های استقامتی با شدت‌های مختلف نیاز به حداقل مهارت دارند	بزرگسالانی که به‌طور معمول فعال جسمانی و / یا حداقل آمادگی بدنی را دارا می‌باشند
۳	فعالیت‌های استقامتی نیاز به مهارت‌هایی برای انجام دارند	بزرگ سالان دارای مهارت و / یا حداقل سطح آمادگی جسمانی
۴	ورزش‌های تفریحی	بزرگ سالان دارای برنامه ورزشی منظم و حداقل سطح آمادگی جسمانی

اقتباس از دستورالعمل‌های ACSM برای تست ورزش و تجویز. ویرایش هفتم

#### ۳-۴ زمان ورزش (مدت زمان)

برای به دست آوردن حجم ورزش توصیه شده در بحث زیر، پیشنهاد بر این است که اکثر افراد بزرگسال بایستی به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در روز ورزش کنند که معادل ۱۵۰ دقیقه در هفته ورزش با شدت متوسط، ۲۰-۶۰ دقیقه در روز و یا ۷۵ دقیقه در هفته ورزش با شدت بالا و یا ترکیبی از ورزش با شدت متوسط و شدید در هر روز می‌باشد [۱، ۴]. در سال‌های اخیر، یکسری تحقیقات در مورد تأثیر زمان کوتاه‌تر ورزش بر بیماری‌های قلبی ریوی وجود دارد. به‌عنوان مثال، ورزش کمتر از ۲۰ دقیقه در روز می‌تواند به‌ویژه در افراد مضطرب مفید باشد. زمان / مدت این فعالیت بدنی می‌تواند حداقل ۱۰ دقیقه در هر جلسه ورزشی به‌طور مداوم (یعنی یک جلسه) یا به‌طور متناوب انجام شود و می‌تواند در طول یک روز در یک یا چند جلسه فعالیت بدنی تجمع یابد. تمرینات ورزشی ۱۰ دقیقه‌ای ممکن است سازگاری مطلوبی را در افرادی که بسیار دچار آمادگی شده‌اند ایجاد نماید اما این گفته برای تأیید نیاز به مطالعات بیشتری دارد [۱].

### ۱-۴-۳ اصلاح نسخه ورزشی برای بیماران CVD

بیماران مبتلا به CHD می‌توانند تمرینات را با مدت‌زمان کوتاهی حدود ۵ تا ۱۰ دقیقه / زمان شروع کنند و به تدریج طول مدت ورزش را بسته به میزان سازگاری بدن به تمرینات ورزشی و وضعیت سلامتی بیمار افزایش دهند. این بیماران بایستی قبل از ورزش به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه گرم کردن و پس از ورزش نیز حداقل به مدت ۵ دقیقه سرد کردن را انجام دهند. علاوه بر این، مدت‌زمان لازم برای HR بایستی بیش از ۱۰-۳۰ دقیقه باشد. از آنجایی که بین شدت ورزش و زمان ورزش ارتباط وجود دارد لذا زمان ورزش بایستی با شدت ورزش تنظیم شود. وقتی شدت ورزش نسبتاً بالا باشد بایستی زمان فعالیت کوتاه‌تر باشد و بالعکس. برای آن دسته از بیماران جوانی که شرایط بیماری خفیف‌تر و قدرت جسمانی بهتری دارند، می‌توان از ترکیبی از تمرینات با شدت بیشتر و با زمان کوتاه‌تر را انتخاب نمود. در مقابل، برای بیماران مسن و چاق، PT ها می‌توانند ترکیبی از ورزش با شدت پایین‌تر و زمان بیشتر را تجویز نمایند.

### ۵-۳ حجم ورزش

نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک و کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده به صورت تصادفی نشان داده است که بین حجم ورزش و پیامدهای سلامت / آمادگی جسمانی ارتباط دوز - پاسخ وجود دارد (یعنی میزان فعالیت بدنی بیشتر، افزایش بیشتر مزایای سلامت / آمادگی جسمانی) [۱، ۱۱]. مشخص نیست که آیا میزان ورزش حداقل یا حداکثر برای دستیابی به مزایای سلامت / آمادگی جسمانی وجود دارد یا خیر. با این حال، انجام ورزش و مصرف انرژی کل برابر یا بیشتر از ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ MET- دقیقه/هفته به‌طور پیوسته باعث کاهش میزان CVD و مرگ‌ومیر پیش از موعد می‌گردد؛ بنابراین ورزش با مصرف انرژی برابر یا بیشتر از ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ MET- دقیقه/ هفته یک حجم معقول برای یک برنامه ورزشی برای اکثر افراد بزرگ‌سال می‌باشد [۱]. این حجم ورزشی تقریباً معادل:

(الف) ۱۰۰۰ کیلوکالری / هفته فعالیت بدنی با شدت متوسط (با حدود ۱۵۰ دقیقه در هفته)؛

(ب) ورزش با شدت ۳ - ۵/۹ METs (برای افراد با وزن بین ۶۸ تا ۹۱ کیلوگرم)؛

(ج) MET -۱۰ ساعت/هفته [۱].

لازم به ذکر است که حجم‌های پایین ورزشی (یعنی ۴ کیلوکالری / (کیلوگرم در هفته) یا ۳۳۰ کیلوکالری در هفته) می‌تواند منجر به مزایای سلامتی / آمادگی جسمانی در برخی از افراد، به‌ویژه در افرادی با آمادگی پایین گردد [۱، ۱۱]. همچنین حتی حجم کمتر ورزش ممکن است در سلامت / آمادگی جسمانی مفید باشد، اما هنوز برای توصیف قطعی آن شواهدی در دست نیست [۱].

#### ۳-۶ پیشرفت

نقش کلی پیشرفت در تمرینات ورزش هوازی مشابه موارد ذکر شده در بالا می‌باشد. در ابتدا، یک افزایش در زمان / طول مدت ورزش در هر جلسه ۵ تا ۱۰ دقیقه‌ای در هر ۱ تا ۲ هفته در طی ۴ تا ۶ هفته اول برنامه تمرینات ورزشی برای افراد بزرگسال متوسط معقول می‌باشد [۱].

بعد از اینکه فرد به‌طور منظم برای بیش از یک ماه فعالیت می‌کند، فراوانی، شدت و زمان ورزش به تدریج طی ۴ تا ۸ ماه بعدی یا طولانی‌تر برای افراد مسن‌تر و افرادی که دچار ناراحتی شده‌اند برای مقابله با مقدار توصیه‌شده و کیفیت ورزش افزایش پیدا می‌کند (جدول ۱۹,۷).

#### ۳-۷ مثال‌هایی از جزئیات برنامه‌های ورزش هوازی

۱. نسخه ورزش هوازی (استقامتی) با شدت کم

(۱) اهداف ورزش: بهبود ظرفیت ورزش هوازی، کاهش فاکتورهای خطر برای CVD، کاهش وزن بدن

و توده چربی بدن

(۲) نوع ورزش: پیاده‌روی یا جاگینگ

(۳) شدت ورزش: کم و متوسط

(۴) HR هدف: ۴۰-۶۰٪ HRmax

(۵) RPE: کمتر از ۱۲ (خفیف)

(۶) ۴۰-۶۰ درصد VO2max یا حداکثر توان تست ورزش

(۷) زمان ورزش: ۱۰ تا ۱۵ دقیقه

(۸) فراوانی ورزش: ۳ تا ۴ بار / هفته

جدول ۱۹,۷ توصیه‌های مبتنی بر ورزش هوازی (استقامتی قلبی عروقی)	
FITT-VP	توصیه مبتنی بر شواهد
فراوانی	(۱) $5 \leq$ روز / هفته ورزش متوسط؛ (۲) $3 \leq$ روز / هفته تمرین شدید؛ (۳) ترکیبی از ورزش متوسط و شدید در $3 \leq$ تا ۵ روز در هفته
شدت	(۱) شدت کم تا متوسط: افراد با آمادگی کم (۲) شدت متوسط و / یا شدید: اکثر بزرگسالان
زمان	(۱) تمرینات ورزشی کمتر از ۱۰ دقیقه: افراد بسیار با آمادگی بسیار پایین؛ (۲) $20 >$ دقیقه / روز: افراد بی‌تحرک؛ (۳) ۳۰-۶۰ دقیقه / روز ورزش متوسط، یا ۲۰ تا ۶۰ دقیقه / روز ورزش شدید، یا ترکیبی از ورزش متوسط و شدید در روز: اکثر بزرگسالان
نوع	ورزش منظم و هدفمند که شامل به‌کارگیری گروه‌های عضلانی اصلی بوده و از لحاظ ماهیت به‌طور پیوسته و ریتمیک تداوم می‌یابد
حجم	(۱) $500 - 1000$ MET دقیقه / هفته (۲) گام شمار: $7000 \leq$ گام در روز، می‌توانید با ۲۰۰۰ گام در روز شروع کنید
پیشرفت	پیشرفت تدریجی حجم ورزش با تنظیم طول مدت، فراوانی و / یا شدت ورزش منطقی بوده تا زمانی که هدف ورزش موردنظر (حفظ) حاصل گردد.
اقتباس شده از منبع [۱]	

۲. تجویز ورزش هوازی (استقامتی) با شدت متوسط

(۱) اهداف ورزش: بهبود ظرفیت ورزش هوازی، افزایش ظرفیت تنفسی، کاهش خطر ابتلا به CVD،

کاهش وزن بدن و توده چربی بدن

(۲) انواع ورزش: پیاده‌روی آمادگی جسمانی یا دویدن

(۳) شدت ورزش: متوسط، بالا

(۴) HR هدف: ۶۰-۷۰ درصد HRmax

(۵) RPE: ۱۲-۱۳ (متوسط)

(۶) ۶۰-۷۵ درصد VO2max یا حداکثر قدرت تست ورزش

(۷) زمان ورزش: ۳۰ دقیقه

(۸) فراوانی ورزش: ۴-۵ بار در هفته

۳. نسخه تمرینات ورزشی دوره‌ای با شدت بالا (HIIT)

(۱) اهداف ورزش: بهبود ظرفیت هوازی و بی‌هوازی، کاهش احساس خستگی

(۲) انواع ورزش: دوچرخه کارسنج یا دویدن در سرعت متوسط

(۳) شدت ورزش: بالا

(۴) HR هدف: ۷۵ تا ۹۰ درصد HRmax

(۵) RPE: ۱۴-۱۶ (قوی)

(۶) ۷۵-۹۰ درصد VO2max یا حداکثر قدرت تست ورزش

(۷) زمان ورزش: ۲ تا ۵ دقیقه، ۳ تا ۶ ست با فاصله ۱ تا ۲ دقیقه، فاصله بین ست‌ها می‌تواند استراحت

یا ورزش با شدت پایین (۲۰ تا ۳۰ درصد HRmax) باشد

(۸) فراوانی ورزش: ۴ تا ۵ بار در هفته

۴. نسخه تمرینات ورزشی دوره‌ای با شدت بسیار بالا

(۱) اهداف ورزش: بازسازی و هماهنگ‌سازی عملکرد عضلات اسکلتی، کاهش احساس خستگی

(۲) انواع ورزش: دوچرخه کارسنج یا تردمیل

(۳) شدت ورزش: بالا

(۴) HR هدف: ۹۵-۹۰ درصد HRmax

(۵) RPE: ۱۶-۱۴ (قوی)

(۶) ۹۵-۹۰ درصد VO2max یا حداکثر قدرت تست ورزش

(۷) متناوب با شدت بالا: ۵ دوره با ۳۰/۹۰ ثانیه ریتم (۳۰ ثانیه بار، ۹۰ ثانیه استراحت)؛ سرعت

چرخش  $80-100$  r / min؛ شدت: حداکثر قدرت یا نزدیک به حداکثر قدرت (از ارزیابی ورزشی)؛ زمان

بازیابی: ۱۰ دقیقه؛ قدرت: ۰ تا ۲۵ وات؛ سرعت چرخش  $60$  r / min

(۸) فراوانی ورزش: ۳ تا ۵ بار / هفته

#### ۴ نسخه ورزش آمادگی عضلانی و جزئیات برنامه‌های ورزشی

بسیاری از محققان مزیت‌های داشتن آمادگی عضلانی روی قدرت، استقامت و توان عضلات را نشان داده‌اند. همچنین داشتن سطح بالاتری از قدرت عضلانی با خطر کمتر مرگ‌ومیر ناشی از تمامی موارد، کاهش موارد وقوع حوادث قلبی عروقی، کاهش خطر توسعه محدودیت‌های عملکرد جسمانی و کاهش خطر بیماری‌های غیر کشنده مرتبط می‌باشد. آمادگی عضلانی علاوه برافزایش قدرت عضلانی باعث بهبود ترکیب بدن، میزان قند خون، حساسیت به انسولین و BP در افراد نیز می‌گردد [۱۲، ۱۳].

علاوه بر این، برخی از مطالعات نشان داده است که این ورزش دارای مزایای بالینی برای:

(الف) درمان سندرم‌های متابولیکی از جمله دیابت، چاقی، فشارخون بالا و دیس لیپیدی؛

(ب) افزایش توده استخوانی به‌منظور پیشگیری یا برگرداندن پوکی استخوان؛

(ج) کاهش اختلال عضلانی اسکلتی [۱۴]؛

(د) کاهش خطرات ناشی از افتادن اتفاقی در افراد مسن [۱۵، ۱۶]؛

(خ) کاهش درد و ناتوانی [۱، ۱۷]؛

(ح) کمک به بهبود افسردگی و اضطراب، افزایش قدرت و کاهش خستگی [۱]؛

(ر) بهبود عملکرد ورزشی و فعالیت‌های زندگی روزمره، به‌خصوص در افراد مسن‌تر

#### ۴-۱ فراوانی تمرینات مقاومتی

ACSM توصیه می‌کند فراوانی تمرینات مقاومتی حدود ۴ روز در هفته، تا زمانی باشد که هر گروه عضلانی به مدت ۲ تا ۳ روز در هفته تحت تمرینات قرار گیرد. این بدان معناست که تمام گروه‌های عضلانی نیاز به بکارگیری در یک روز را ندارند. برای مثال، تمرینات مقاومتی اندام‌های فوقانی می‌تواند



در روزهای دوشنبه و پنجشنبه صورت بگیرد و تمرینات مقاومتی اندامهای تحتانی می‌تواند در روزهای سه‌شنبه و جمعه صورت بگیرد. اگرچه ورزش همراه با انعطاف‌پذیری باشد، احتمال بیشتری وجود دارد که افراد به ورزش ادامه داده و بتوانند نتایج ورزشی بهتری را به دست آورند. البته افراد می‌توانند در یک روز تمام گروه‌های عضلانی را در ورزش بکار بگیرند که در این حالت بایستی تعداد تکرار برای هر گروه عضلانی کاهش یابد تا اطمینان حاصل شود که عضلات بیش‌ازحد تحت تمرینات قرار نگرفته تا از بروز آسیب‌های اسکلتی عضلانی جلوگیری شود.

#### ۱-۱-۴ نسخه اصلاح شده برای بیماران مبتلا به CVD

فراوانی، مشابه افراد بزرگسال خواهد بود. علاوه بر این، بعد از اجرای تمرینات هوازی بایستی تمرینات مقاومتی انجام شود تا امکان گرم کردن مناسب بدن فراهم گردد.

#### ۲-۴ انواع ورزش مقاومتی

ورزش مقاومتی با توجه به نوع انقباضات عضلانی می‌تواند به‌عنوان ورزش ایزومتریک، تمرینات ایزوتونیک و ورزش ایزوکینتیک طبقه‌بندی گردد.

همچنین در تمرینات مقاومتی می‌توان از وزن بدن یا تجهیزاتی مانند باندهای الاستیک، وزن دست و ساق پا، قرقره‌های دیواری و ماشین‌آلات استفاده نمود. تمرینات مقاومتی عبارت‌اند از: (۱) ورزش تک-مفصلی که به ورزشی اشاره دارد که هدف اصلی آن به‌کارگیری یک گروه عضلات بزرگ می‌باشد. بعضی از تمرینات مشترک تک-مفصلی عبارت‌اند از: جلو بازو (عضلات دو سر)، پشت بازو (عضلات سه سر)، اکستنشن عضلات چهار سر، خم کردن ساق پا (برای همسترینگ) و بالا بردن ساق پا؛ (۲) تمرینات چند-مفصلی نیز تمرینات ترکیبی بوده که بیش از یک گروه عضلات را تحت تأثیر قرار می‌دهند، از قبیل شنای سوئدی، حرکت کشش رو به پایین، حرکت دیپ، اکستنشن قسمت تحتانی بدن، کرانچ شکم، اسکات و غیره. برای تعادل عضلات بایستی ورزش برای آگونیست‌ها (عضلات موافق)

و آنتاگونیست‌ها (عضلات مخالف) صورت بگیرد. بعضی از PT ها فاقد دستورات کلی انجام تمرینات برای افراد یا بیماران می‌باشند. هنگامی که آن‌ها ارزیابی را تکمیل می‌کنند، ممکن است فقط بر تقویت عضلات ضعیف تمرکز کنند که این نیز ممکن است به افراد جهت دستیابی به عملکرد ورزشی مطلوب کمک نکند و حتی می‌تواند باعث بروز مشکلات جدیدی گردد.

۳-۴ حجم تمرینات مقاومتی (تکرارها و ست‌ها) به‌منظور بهبود قدرت عضلانی، برای اکثر افراد بزرگسال توصیه می‌شود که تعداد تکرار در هر ست ورزشی ۸ تا ۱۲ باشد. با این حال، از آنجاکه رابطه قوی بین شدت تمرینات مقاومتی و تعداد تکرار وجود دارد لذا تعداد ۸-۱۲ تکرار تقریباً معادل ۶۰ تا ۸۰ درصد ۱-RM می‌باشد. هنگامی که شدت تمرینات افزایش می‌یابد، تکرار بایستی نسبتاً کاهش یابد. ACSM توصیه می‌کند که هر ست ورزشی بایستی تا زمانی که عضله خسته می‌شود، اما نه تا زمان نارسایی عضلانی تداوم یابد زیرا کار کردن عضلات تا زمان نارسایی آن‌ها باعث افزایش احتمال آسیب دیدن عضلات شده یا موجب تشدید درد عضلانی، به‌ویژه در میان تازه‌کاران می‌گردد [۱۸].

برای رسیدن به حجم ایده آل ورزشی، ست‌های ورزش نیز مهم می‌باشند. توصیه‌های ACSM نشان می‌دهد که هر گروه عضلات بایستی در مجموع دو تا چهار ست تحت تمرین قرار گیرند. افراد می‌توانند تمرینات مختلفی را در این ست‌ها انتخاب کنند، اما بایستی همان گروه عضلات در هر تمرینی که انتخاب می‌کنند بکار گرفته شود. در مقایسه با انواع ورزش‌های مشابه، ورزش‌های مختلف با هدف تمرین همان عضله ممکن است افراد را از "ماندگی" روانی طولانی‌مدت جلوگیری کرده و ممکن است پایبندی به برنامه ورزشی را بهبود بخشد. اگرچه برای اکثر بزرگسالان حجم توصیه‌شده ۲ تا ۴ ست برای هر گروه عضلات می‌باشد، اما برای برخی از تازه‌کارها، یک ست برای هر گروه عضلات می‌تواند

به‌طور قابل توجهی افزایش قدرت عضلانی را به همراه داشته باشد (۱، ۱۸). علاوه بر این، فاصله معقول بین بقیه ست‌ها ۲ تا ۳ دقیقه می‌باشد.

اگر هدف فرد بهبود استقامت عضلانی باشد، آن‌ها می‌توانند تعداد بیشتری از تکرارها، احتمالاً حدود ۱۵ تا ۲۵ تکرار، با فواصل استراحت کوتاه‌تر و ست‌های کمتر از جمله ۱ یا ۲ ست برای هر گروه عضلات را انتخاب کنند [۱، ۱۸]. با توجه به اینکه شدت این نوع فعالیت کم می‌باشد لذا نباید بیش از ۵۰ درصد ۱-RM باشد.

### ۱-۳-۴ نسخه اصلاح شده برای بیماران مبتلا به CVD

بیماران مبتلا به CVD که مسن‌تر یا نسبتاً آمادگی کمی دارند بایستی با تمرینات نسبتاً کم‌حجم با شدت مقاومت پایین و تکرارهای بیشتر فعالیت را شروع کنند.

### ۴-۴ پیشرفت و حفظ

اگر هدف فرد حفظ پیشرفت قدرت عضلانی است، نیاز به تحریک بیشتری پس از سازگاری عضلات با ورزش مقاومتی فعلی به علت اصل «اضافه بار پیشرفت» دارد. روش‌های متداول پیشرفت عبارت‌اند از: (۱) افزایش مقاومت؛ (۲) افزایش ست در هر گروه عضلانی؛ (۳) افزایش فراوانی. با این حال، در ابتدا ما افزایش میزان مقاومت را انتخاب خواهیم کرد. افزایش شدت مقاومت نمی‌تواند بسیار زیاد باشد و افراد بایستی تکرارها را در شدتی بدون خستگی عضلانی و دشواری در تکمیل آخرین تکرار آن ست، به اتمام برسانند. سپس می‌توان به تدریج ست‌ها یا فراوانی ورزشی را برای هر گروه عضلانی به ترتیب افزایش داد.

اگر فرد به میزان مطلوبی از قدرت و توده عضلانی دست پیدا کرده باشد و اکنون فقط می‌خواهد این سطوح مطلوب را حفظ نماید، لازم نیست به‌طور مداوم محرک‌های تمرینی خود را افزایش دهد؛

بنابراین، او فقط بایستی یک ورزش آمادگی عضلانی را که قبلاً انتخاب کرده است را یک روز در هفته با پارامترهای منظم ورزشی انجام دهد.

#### ۱-۴-۴ برای بیماران مبتلا به CVD

اصل کلی پیشرفت در ورزش آمادگی عضلانی برای بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی عروقی همانند بسیاری از افراد بزرگسال می‌باشد؛ اما بایستی مطمئن شد که بیمار با شدت فعلی ورزش، سازگاری پیدا کرده است یا خیر که برای تعیین آن از شاخص‌های اندازه‌گیری شدت از قبیل HR, BP, PRE, و غیره استفاده می‌شود و بایستی توجه خاصی به پاسخ بیمار به افزایش شدت ورزش داشت (جدول ۱۹,۸).

#### ۵-۴ مثال‌هایی از جزئیات دقیق برنامه‌های ورزش مقاومتی

می‌توان از ورزش مقاومتی با وجود کاهش قدرت عضلانی، برای تقویت عضلات ضعیف استفاده نمود. معمولاً، Ex Rx را با توجه به وضعیت کلی سلامت هر بیمار و عملکرد هر گروه عضلات طراحی می‌کنند. برای بیماران مبتلا به CVD توصیه می‌شود که بار مناسبی انتخاب شود. برنامه تمرینات ورزشی بایستی شامل ۸ تا ۱۰ آیتم در هر زمان برای ۱۵ تا ۲۰ دقیقه با ۱ تا ۲ دقیقه استراحت بین هر دو ورزش باشد.

جدول ۱۹,۸ توصیه‌های مبتنی بر شواهد تمرینات مقاومتی	
FITT-VP	توصیه مبتنی بر ورزش
فراوانی	۲-۳ روز در هفته برای هر گروه عضلات بزرگ با استراحت $\leq 48$ ساعت بین جلسات
شدت	(۱) ۲۰-۵۰ درصد ۱-RM: برای افراد مسن برای بهبود توان
	(۲) ۴۰-۵۰ درصد ۱-RM (شدت بسیار کم-کم): برای افراد بی‌تحرك شروع با تمرینات مقاومتی و برای افراد مسن شروع با ورزش برای بهبود قدرت

(۳) $50 \leq$ درصد ۱-RM (شدت کم-متوسط): بهبود استقامت عضلانی		
(۴) ۶۰ تا ۷۰ درصد ۱-RM (شدت متوسط تا شدید): برای ورزشکاران تازه کار تا میانه کار برای بهبود قدرت		
(۵) $80 \leq$ درصد ۱-RM (شدت شدید تا بسیار شدید): برای ورزشکاران باتجربه برای بهبود قدرت		
زمان	یک زمان بهینه برای این ورزش هنوز مشخص نشده است اما دارای فاصله زمانی استراحت ۲ تا ۳ دقیقه‌ای بین هر ست از تکرارها می‌باشد	
نوع	(۱) تمرینات مقاومتی برای هر گروه عضلات اصلی توصیه می‌شود. (۲) تمرینات چند مفصلی که بر بیش از یک گروه عضلات تأثیر می‌گذارند و با هدف قرار دادن گروه‌های عضلات آگونیست و آنتاگونیست برای تمامی بزرگسالان (۳) تمرینات تک مفصلی با هدف قرار دادن گروه‌های عضلات اصلی ممکن است در یک برنامه تمرین مقاومتی، معمولاً پس از انجام تمرینات چند مفصلی برای یک گروه عضلات خاص، گنجانده شود. (۴) برای انجام این تمرینات می‌توان انواع تجهیزات ورزشی و / یا وزن بدن را استفاده نمود.	
تکرارها	(۱) ۸-۱۲ تکرار: بهبود قدرت و توان در اکثر بزرگسالان (۲) ۱۰-۱۵ تکرار: افزایش قدرت در افراد میان‌سال و افراد مسن شروع ورزش (۳) ۱۵-۲۰ تکرار: بهبود استقامت عضلانی	حجم
ست‌ها	(۱) یک تک ست: ورزشکاران قدیمی‌تر و تازه‌کار (۲) ۲-۴ ست: بهبود قدرت و توان برای اکثر بزرگسالان	
	شدت مقاومت بیشتر و / یا تکرارهای بیشتر در هر ست و / یا فراوانی بالاتر	
اقتباس شده از منبع [۱]		

بعضی از مثال‌های Ex Rx و جزئیات آن‌ها برای آمادگی عضلات به شرح زیر می‌باشد:

۱. تمرینات مقاومتی فلکشن و اکستنشن عضلات دو سر

(۱) اهداف ورزشی: افزایش قدرت عضلات بالاتنه، جلوگیری از کاهش قدرت عضلات یا آتروفیک عضلانی ناشی از کاهش فعالیت‌های روزانه، کاهش خطر ابتلا به CVD و بهبود کیفیت زندگی

(۲) توضیح حرکت: ایستادن به‌طور راست و شل کردن دست‌ها به‌طور طبیعی، نگه‌داشتن دمبل‌هایی با وزن مناسب (کمتر از ۴۰٪ ۱RM)، خم کردن آرام و تدریجی آرنج به‌اندازه ۹۰ درجه و سپس باز کردن آن به‌آرامی؛ تکرار حرکات همان‌طور که در بالا توضیح داده شد.

(۳) شدت ورزش: ۱۰ تا ۱۵ بار در یک ست

(۴) زمان ورزش: ۲ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۲ بار / هفته

۲. تمرینات مقاومتی خم کردن زانو در حالت دمر

(۱) اهداف ورزشی: افزایش قدرت عضلات اندام‌های تحتانی، جلوگیری از کاهش قدرت عضلانی و یا آتروفی عضلانی ناشی از کاهش فعالیت‌های روزمره، کاهش خطر ابتلا به CVD و بهبود کیفیت زندگی

(۲) شرح حرکت: دمر خوابیدن، انتخاب تراباند با بار مناسب (کمتر از ۴۰٪ ۱RM)، ثابت کردن یک‌طرف بدن روی تخت و تثبیت طرف دیگر روی میچ پا، خم کردن آرام و تدریجی زانو به‌اندازه ۹۰ درجه و سپس باز کردن آن به‌آرامی؛ تکرار حرکات همان‌طور که در بالا توضیح داده شد.

(۳) شدت ورزش: ۱۰ تا ۱۵ بار در یک ست

(۴) زمان ورزش: ۲ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۲ بار / هفته

۳. تمرینات مقاومتی عضلات شکمی فوقانی

(۱) اهداف ورزش: افزایش قدرت عضلات شکمی فوقانی، جلوگیری از کاهش قدرت عضلانی یا آتروفی

عضلانی ناشی از کاهش فعالیت‌های روزانه، کاهش خطر ابتلا به CVD و بهبود کیفیت زندگی

(۲) شرح حرکت: دراز کشیدن به حالت تاق باز، انتخاب دمبل با وزن مناسب (کمتر از ۴۰٪ ۱RM)،

بالا بردن و نگاه داشتن دمبل‌ها بالای سر، جمع کردن تدریجی و یکنواخت قسمت فوقانی بدن تا ۳۰

درجه نسبت به بستر و سپس به آرامی باز کردن آن؛ تکرار حرکات همان‌طور که در بالا توضیح داده

شد.

(۳) شدت ورزش: ۱۰ تا ۱۵ بار در یک ست

(۴) زمان ورزش: ۲ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۲ بار / هفته

۴ ورزش مقاومتی عضلات گاستروسنمیوس (دوقلوی پا)

(۱) اهداف ورزش: تقویت عضلات خلفی ساق پا، جلوگیری از کاهش قدرت عضلانی یا آتروفی عضلانی

ناشی از کاهش فعالیت روزانه، کاهش خطر ابتلا به CVD و بهبود کیفیت زندگی

(۲) شرح حرکت: نشستن طولانی، انتخاب تراباند با بار مناسب (کمتر از ۴۰٪ ۱RM)، نگاه داشتن

یک طرف بدن روی دست‌ها و تثبیت طرف دیگر بدن روی پاها، پلنتار فلکشن پا (حرکت پنجه پا به

سمت پایین) به تدریج و به‌طور یکنواخت، سپس برگرداندن پا به موقعیت اصلی خود به آرامی؛ تکرار

حرکات همان‌طور که در بالا توضیح داده شد.

(۳) شدت ورزش: ۱۰ تا ۱۵ بار در یک ست

(۴) زمان ورزش: ۲ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۲ بار / هفته

۵ ورزش استقامتی پل زدن

(۱) اهداف ورزش: تقویت عضلات پشت، جلوگیری از کاهش قدرت عضلانی یا آتروفی عضلانی ناشی از

کاهش فعالیت‌های روزمره، کاهش خطر ابتلا به CVD و بهبود کیفیت زندگی

(۲) شرح حرکت: دراز کشیدن، خم کردن هر دو زانو تا زاویه ۹۰ درجه، بالا بردن لگن و باز کردن آن،

نگه‌داشتن موقعیت برای چند ثانیه بسته به ظرفیت بیمار، و همچنین ارتفاع لگن. سپس برگرداندن

تدریجی و آرام لگن به بستر. اگر بیمار بتواند بارهای بیشتری را تحمل کند، PT می‌تواند کیسه ماسه

با وزن مناسب را انتخاب کند. تکرار کردن حرکات همان‌طور که در بالا توضیح داده شد.

(۳) شدت ورزش: ۳۰ تا ۵۰ بار در یک ست

(۴) زمان ورزش: ۳ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۲ بار / هفته

## ۶ چرخ کارسنج

(۱) اهداف ورزش: تقویت عضلات پایین‌تنه، جلوگیری از کاهش قدرت عضلانی یا آتروفی عضلانی

ناشی از کاهش فعالیت‌های روزمره، کاهش خطر ابتلا به CVD و بهبود کیفیت زندگی



(۲) شرح حرکت: نشستن با عمودی قرار گرفتن قسمت فوقانی بدن، نگه‌داشتن نرده مخصوص دستگیره به خوبی و راندن چرخ کارسنج با سرعت ثابت. بار با توجه به ظرفیت فرد و با تنظیم مقاومت چرخ کارسنج متغیر می‌باشد.

(۳) شدت ورزش: HR ۹۰ تا ۱۰۰ ضربه در دقیقه

(۴) زمان ورزش: ۱۰ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۲ بار / هفته

#### ۷ اسکات

(۱) اهداف ورزش: تقویت عضلات پایین‌تنه، جلوگیری از کاهش قدرت عضلانی یا آتروفی عضلانی ناشی از کاهش فعالیت‌های روزانه، کاهش خطر ابتلا به CVD و بهبود کیفیت زندگی

(۲) شرح حرکت: ایستاده در برابر دیوار با راست قرار دادن قسمت فوقانی بدن، به تدریج به حالت اسکات نشستن تا یک زاویه مناسب و سپس به آرامی ایستادن. تکرار حرکات همان‌طور که در بالا توضیح داده شد و اضافه کردن بار در صورت لزوم.

(۳) شدت ورزش: ۳۰ تا ۵۰ بار در یک ست

(۴) زمان ورزش: ۳ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۲ بار / هفته

#### ۸. شنای سوئدی با دیوار در حالت ایستاده

(۱) اهداف ورزش: تقویت عضلات بالاتنه، جلوگیری از کاهش قدرت عضلانی یا آتروفی عضلانی ناشی از کاهش فعالیت روزانه، کاهش خطر ابتلا به CVD و بهبود کیفیت زندگی

(۲) شرح حرکت: ایستادن به سمت دیوار و راست قرار دادن قسمت فوقانی بدن. قرار دادن دست هم‌سطح شانه، خم کردن آرنج به آرامی و به‌صورت یکنواخت و بازگشت به موقعیت اصلی؛ تکرار حرکات همان‌طور که در بالا توضیح داده شد. تنظیم حرکت با اشیاء ثابت با ارتفاع متفاوت.

(۳) شدت ورزش: ۳۰ تا ۵۰ بار در یک ست

(۴) زمان ورزش: ۳ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۲ بار / هفته

۵. ورزش انعطاف‌پذیری (کششی) و جزئیات برنامه‌های ورزشی  
 ورزش انعطاف‌پذیری می‌تواند دامنه حرکت مفصل (ROM) یا انعطاف‌پذیری را بهبود بخشد [۷]. هدف از انجام تمرینات انعطاف‌پذیری بهبود ROM کاهش‌یافته یا حفظ ROM طبیعی مفصل برای انجام بهینه فعالیت می‌باشد. توصیه می‌شود پس از آنکه دمای عضله از طریق گرم کردن فعال یا از طریق برخی از روش‌های غیرفعال از قبیل کیسه گرم، آب گرم و غیره افزایش یافت، تمرینات انعطاف‌پذیری انجام شود.

انواع مختلفی از تمرینات انعطاف‌پذیری در جداول ۱۹،۹ و ۱۹،۱۰ آورده شده است. کشش بالستیک فقط برای بزرگسالان مناسب می‌باشد که اغلب در فعالیت‌هایی که شامل حرکات بالستیک از قبیل بسکتبال هستند، شرکت می‌کنند. تکنیک‌های تسهیل عصبی-عضلانی از طریق حس عمقی (PNF) معمولاً شامل انقباضات ایزومتریک و سپس کشش استاتیک در یک گروه عضلات / تاندون می‌باشد که برای بهبود ROM مفصل به حرکات پویا یا آهسته ترجیح داده شده اما نیاز به یک همکار برای کمک به انجام کشش دارد.

جدول ۱۹،۹ تعاریف تمرینات انعطاف‌پذیری	
روش‌های بالستیک / کشش‌های "ضربه‌ای"	برای تولید کشش از حرکت لحظه‌ای اجزاء بدن استفاده کنید [۱۹]
حرکات کششی پویا یا آرام	شامل گذار تدریجی از یک موقعیت بدن به موقعیت دیگر و افزایش پیش‌رونده در رسیدن و ROM به‌عنوان حرکت چندین بار تکرار شده می‌باشد [۲۰]
کشش استاتیک	ایجاد کشش آرام در یک گروه عضلات / تاندون و نگه‌داشتن موقعیت برای یک دوره زمانی (به‌عنوان‌مثال، ۱۰ تا ۳۰ ثانیه). کشش‌های استاتیک می‌توانند فعال یا غیرفعال باشند [۲۱]
کشش استاتیک فعال	شامل حفظ موقعیت کشش یافته با استفاده از قدرت عضلات آگونیسست به‌عنوان حرکات معمول در بسیاری از اشکال یوگا [۱].
کشش استاتیک غیرفعال	با فرض داشتن یک موقعیت در حین نگه‌داشتن یک اندام یا بخش دیگری از بدن با یا بدون کمک یک همکار و یا دستگاه (نظیر گروه‌های الاستیک یا یک میله بالت) [۱].
کشش تسهیل عصبی عضلانی گیرنده‌های عمقی (PNF)	روش‌ها معمولاً شامل انقباضات ایزومتریک گروه عضلات انتخاب‌شده و سپس کشش استاتیک همان گروه عضلانی [۲۲]، [۲۳].
اقتباس شده از منبع [۱]	

جدول ۱۹،۱۰ توصیه‌های مبتنی بر شواهد برای تمرینات انعطاف‌پذیری	
FITT-VP	توصیه مبتنی بر شواهد
فراوانی	(۱) ۲-۴ بار تکرار در هر ورزش انعطاف‌پذیری (۲) $2 \leq 3$ روز در هفته، ایده‌آل‌ترین حالت انجام آن در هر روز می‌باشد
شدت	کشش به نقطه احساس سفتی یا ناراحتی جزئی
زمان	(۱) بزرگ‌سالان: کشش استاتیک به مدت ۱۰ تا ۳۰ ثانیه؛ (۲) افراد مسن‌تر: کشش استاتیک به مدت ۳۰ تا ۶۰ ثانیه؛ (۳) کشش PNF: انقباض کم تا متوسط به مدت ۳ تا ۶ ثانیه (به‌عنوان‌مثال، ۲۰ تا ۷۵ درصد حداکثر انقباض ارادی) و سپس یک کشش کمکی به مدت ۱۰ تا ۳۰ ثانیه
نوع	انعطاف‌پذیری استاتیک (فعال یا غیرفعال)، انعطاف‌پذیری پویا، انعطاف‌پذیری بالستیک و PNF
حجم	۶۰ ثانیه کل زمان کشش برای هر ورزش انعطاف‌پذیری

جدول ۱۹،۱۰ توصیه‌های مبتنی بر شواهد برای تمرینات انعطاف‌پذیری	
پیشرفت	روش‌هایی برای پیشرفت بهینه تاکنون مشخص نشده است.
اقتباس شده از منبع [۱]	

ROM مفصل می‌تواند بلافاصله پس از انجام تمرینات انعطاف‌پذیری بهبود یابد و می‌تواند پس از حدود ۳ تا ۴ هفته تمرینات کششی با حداقل ۲ تا ۳ بار در هفته بهبود تدریجی یابد. برخی محققان اشاره کردند که انجام منظم تمرینات انعطاف‌پذیری ممکن است سبب کاهش ضایعات عضلانی، جلوگیری از کمردرد و یا تأخیر در شروع درد شدید عضلات گردد اما برای تأیید این گفته‌ها نیاز به شواهد بیشتری می‌باشد.

انجام تمرینات کششی طولانی‌مدت یا کشش سریع تکراری باعث کاهش سریع و کوتاه‌مدت قدرت عضلانی، توان و عملکرد ورزشی می‌گردد؛ بنابراین، اگر توان و قدرت عضلانی برای ورزش خاصی بسیار مهم باشد، انجام تمرینات کششی قبل از ورزش ممکن است تأثیر منفی بر عملکرد بگذارد [۲۴].

جزئیات مثال‌های مربوط به نسخه‌های ورزش انعطاف‌پذیری عبارت‌اند از:

۱ شانه

(۱) اهداف ورزش: حفظ یا بهبود انعطاف‌پذیری شانه، جلوگیری از کشش عضلات در فعالیت‌های

روزمره

(۲) شرح حرکت: ایستادن، خم شدن به سمت جلو و قرار دادن دست بر روی یک جسم ثابت با ارتفاع

خاص، فشار دادن شانه.

(۳) شدت ورزش: (۳۰ تا ۶۰ ثانیه) در (۲-۳) ست

(۴) زمان ورزش: ۵ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۳ تا ۴ بار / هفته

## ۲. ناحیه کمری

(۱) اهداف ورزش: حفظ یا بهبود انعطاف‌پذیری ستون فقرات کمری، جلوگیری از فشار (استرین)

عضلات در فعالیت‌های روزانه

(۲) شرح حرکت: شروع از دست‌ها و زانوها، چرخش به عقب، و آوردن باسن به سمت پاشنه‌ها. توقف

برای یک‌لحظه و سپس چرخش به جلو و اجازه دادن به شکم برای خم شدن به سمت کف. نگاه‌داشتن

هر موقعیت به اندازه ۵-۱۰ ثانیه.

(۳) شدت ورزش: (۳۰ تا ۶۰ ثانیه) در (۲-۳) ست

(۴) زمان ورزش: ۵ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۳ تا ۴ بار / هفته

## ۳. اندام‌های تحتانی

(۱) اهداف ورزش: حفظ انعطاف‌پذیری اندام تحتانی و یا بهبود آن و جلوگیری از کشش عضلات در

فعالیت‌های روزمره

(۲) شرح حرکت: دراز کشیدن به پشت و به آرامی نگاه‌داشتن یک پا در پشت زانو. به آرامی پای خود را

بالا بیاورید تا کشش ملایم در پشت ران احساس شود. بیمار می‌تواند پا را خم و راست کند، انگشتان

پا را به سمت بالا کشیده تا کشش را افزایش دهد. نگاه‌داشتن هر موقعیت به اندازه ۵ تا ۱۰ ثانیه.

(۳) شدت ورزش: (۳۰ تا ۶۰ ثانیه) در (۲-۳) ست

(۴) زمان ورزش: ۵ دقیقه

(۵) فراوانی ورزش: ۳ تا ۴ بار / هفته

۶ ورزش عصبی حرکتی (نوروموتور)

برای افراد سالمندی که در معرض خطر افتادن قرار دارند، ورزش نوروموتور کمک می‌کند تا تعادل و مهارت‌های حرکتی (تعادل، چابکی، هماهنگی و راه رفتن) خود را حفظ و بهبود بخشند [۱، ۷، ۲۵]. این ورزش شامل فعالیت‌های چندمنظوره از قبیل تای چی، یوگا و فعالیت‌های تفریحی با استفاده از توپ‌های ورزشی با دست‌وپا (به‌عنوان مثال، تنیس روی میز و بدمینتون) برای به چالش کشیدن هماهنگی دست و چشم می‌باشد. این ورزش‌ها گاهی اوقات تمرینات عملکرد آمادگی جسمانی نیز نامیده می‌شوند. میزان بهینه ورزش نوروموتور، دوزها (یعنی، FIT) و رژیم‌های تمرینی برای بزرگ‌سالان هر سنی مشخص نیست. مطالعات نشان می‌دهد که پروتکل توصیه‌شده برای این تمرینات، ۲ تا ۳ روز در هفته با ۲۰ تا ۳۰ دقیقه برای هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه در هفته می‌باشد.

خلاصه‌ای از اصل FITT-VP مربوط به نسخه ورزشی برای ورزش‌های نوروموتور در جدول ۱۹،۱۱ ذکر شده است.

۷ نسخه ورزشی برای بیماری قلب

بیماران دارای سابقه بیماری شریان قلبی دارای پتانسیل ابتلا به آترواسکلروز در مراحل بعدی زندگی خود می‌باشند. همچنین بیماران دارای سابقه بیماری قلب معمولاً در مراحل بعدی زندگی خود تحت درمان با فیزیوتراپی قرار دارند. به‌عنوان مثال، بیماران مبتلا به MI قبلی ممکن است به علت شکستگی

لگن نیاز به تمرینات راه رفتن داشته باشند. بنابراین لازم است که PT ها پاتوفیزیولوژی وضعیت قلبی و نیازهای انرژی بیماران را درک نمایند تا بتوانند یک نسخه ورزشی برای این افراد تنظیم کنند.

اولاً همه لازم است که برای اطمینان از ایمنی و پیامدها، اطلاعات کافی در مورد علائم و موارد منع استفاده از ورزش را داشته باشیم.

جدول ۱۹,۱۱ توصیه‌های مبتنی بر شواهد برای ورزش نوروموتور	
FITT-VP	توصیه مبتنی بر شواهد
فراوانی	$\leq 2-3$ روز / هفته
شدت	بهینه‌ترین حجم ورزشی مشخص نیست. به وضعیت سلامت فرد، ظرفیت ورزشی و اهداف ورزشی بستگی دارد
زمان	$\leq 20-30$ دقیقه / روز
نوع	تمریناتی که شامل مهارت‌های حرکتی (به‌عنوان مثال تعادل، چابکی، هماهنگی، راه رفتن)، تمرینات ورزشی گیرنده‌های عمقی و فعالیت‌های چندگانه (به‌عنوان مثال، تای چی، یوگا)
حجم	بهینه‌ترین حجم ورزشی مشخص نیست.
پیشرفت	روش‌های پیشرفت بهینه تاکنون مشخص نشده است اما PT ها می‌توانند برخی از تئوری‌های کنترل حرکت را به‌عنوان مرجع مورد استفاده قرار دهند.
اقتباس شده از منبع [۱]	

علائم

• پس-انفارکتوس میوکارد (MI) پایدار از لحاظ پزشکی

• آنژین پایدار

• عمل جراحی پیوند بای پس سرخرگ کرونر (CABG)

• آنژیوپلاستی عروق کرونر داخل عروق زیرپوستی (PTCA)

- نارسایی قلب پایدار ناشی از اختلالات سیستولیک یا دیاستولیک (کاردیومیوپاتی)
- پیوند قلب
- جراحی دریچه قلب
- بیماری شریانی محیطی (PAD)
- در معرض خطر بیماری سرخرگ کرونر (CAD) با تشخیص دیابت، دیس لیپیدمی، فشارخون بالا یا چاقی
- سایر بیماران که ممکن است از تمرینات ساختاریافته و / یا آموزش بیمار بر اساس ارجاع پزشک و بهره‌مندی از تیم توان‌بخشی
- موارد منع مصرف
- آنژین ناپایدار
- فشارخون بالای غیرقابل کنترل - یعنی فشارخون سیستولیک (SBP) بیشتر از ۱۸۰ میلی‌متر جیوه و / یا BP دیاستولیک (DBP) بیشتر از ۱۱۰ میلی‌متر جیوه
- افت ارتواستاتیک BP بیشتر از ۲۰ میلی‌متر جیوه همراه با علائم
- تنگی قابل توجه آئورت (سطح مقطع دریچه آئورت بیشتر از ۱/۰ سانتی‌متر مربع)
- آریتمی‌های دهلیزی یا بطنی غیر کنترل‌شده
- تاکی کاردی سینوس کنترل نشده بیشتر از ۱۲۰ ضربه / دقیقه)



- نارسایی قلبی جبران نشده
- مسدود شدن دهلیزی-بطنی (AV) درجه سوم بدون ضربان ساز
- پری کاردیت های فعال یا میوکاردیت
- آمبولی اخیر
- ترومبوفلیت حاد
- بیماری سیستمیک حاد یا تب
- دیابت غیر کنترل شده
- شرایط ارتوپدی شدید که ورزش را ممنوع می کند
- سایر شرایط متابولیکی از قبیل تیروئیدیت های حاد، هیپوکالمی، هیپرکالمی یا هیپوولمی (تا زمانی که به اندازه کافی درمان شوند)

۱-۷ برنامه ورزشی برای بیماران سرپایی و بیماران بستری شده افراد مبتلا به بیماری های سرخرگ کرونر خاص (CAD) که به مداخله زیرپوستی سرخرگ کرونر (PCI)، آنژیوپلاستی سرخرگ کرونر داخل عروقی زیرپوستی (PTCA) یا پیوند بای پس سرخرگ کرونر قلب (CABG)، جایگذاری دریچه قلب یا انفارکتوس میوکارد (MI) نیاز دارند بایستی یک برنامه صوتی توان بخشی قلب شامل ارزیابی، ورزش و آموزش را دریافت کنند. این برنامه توان بخشی قلب در بیمارستان آغاز شده و به مرحله حفظ گسترش می یابد. فاز بستری به مرحله اول مربوط می شود، فازهای سرپایی شامل مرحله II (دوره تمرینات ورزشی) و دوره حفظ به مرحله III برمی گردد.

مرحله بستری/ فاز I: فعالیت بدنی رسمی تا زمانی که آنژین وجود ندارد، بدون افزایش سطح تروپونین قلبی، بدون علائم جبرانی برای نارسایی قلبی جدید (یعنی تنگی نفس همراه با خس خس مرطوب در حالت استراحت)، بدون آریتمی جدید یا آریتمی قابل توجه یا تغییرات ECG. ضربان قلب ۵۰ تا ۱۰۰ ضربه در دقیقه در حالت استراحت، فشارخون ۹۰ تا ۱۵۰ / ۶۰ تا ۱۰۰ میلی‌متر جیوه در حالت استراحت، اشباع اکسیژن خون بیش از ۹۵ درصد بعد از ۸ ساعت از زمان بستری شدن بیماران.

بیماران سرپایی / فاز II و فاز III اغلب در ۳ هفته اول پس از تخلیه شروع می‌شود. ارزیابی روتین قبل از ورزش برای خطر ورزشی بایستی قبل و بعد از هر جلسه توان‌بخشی انجام شود که شامل: (۱) HR؛ (۲) BP؛ (۳) وزن بدن (هفتگی)؛ (۴) علائم یا شواهد تغییر در وضعیت بالینی لزوماً مربوط به فعالیت نمی‌شود (به‌عنوان مثال، تنگی نفس در زمان استراحت، سرگیجه یا منگی، تپش قلب یا پالس نامنظم قلب، ناراحتی قفسه سینه)؛ (۵) علائم و شواهد عدم تحمل ورزش؛ (۶) تغییر در داروها و پیگیری رژیم‌های تجویز شده؛ (۷) در نظر گرفتن نظارت ECG که ممکن است شامل نظارت تله‌متری یا سخت‌افزار، نظارت "نگاه سریع" با استفاده از دفیبریلاتور یا نوارهای ریتم دوره‌ای بسته به وضعیت خطر بیمار و نیاز به تشخیص دقیق ریتم باشد.

جدول ۱۹،۱۲ جزئیات اهداف ورزشی و نسخه ورزشی برای برنامه‌های بستری شده و سرپایی را نشان می‌دهد.

لازم به ذکر است که بیماران سرپایی به انجام بعضی از جلسات تمرینی بالا به‌طور مستقل تشویق می‌شوند. انجام و به اتمام رساندن برخی از ورزش‌ها به‌صورت مستقل، مزایای ورزش را بهبود بخشیده و ADL های آن‌ها را در آینده بهبود می‌بخشد.

## ۷-۲ نارسایی احتقانی قلب

تمرینات ورزشی برای بیماران مبتلا به نارسایی قلبی باعث بهبود ظرفیت عملکردی، علائم و کیفیت زندگی آن‌ها می‌گردد [۲۶]. همان‌طور که قبلاً در این فصل تعریف شده است، توصیه‌های استاندارد برای تمرینات ورزشی برای نارسایی قلبی مشابه بیماران مبتلا به CVD می‌باشد.

بیماران مبتلا به نارسایی قلبی علاوه بر تمرینات ورزشی معمول، نیاز به تمرینات عضلات تنفسی دارند مخصوصاً بیماران مبتلا به نارسایی قلبی که دارای قدرت عضلات تنفسی ضعیفی می‌باشند [۲۷]. به‌طور پیوسته نشان داده شده است که تمرینات تنفسی [۲۸، ۲۹] و تمرینات عضلات دمی [۳۰، ۳۱] در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی که ممکن است دچار تنگی نفس بوده و از عضلات جانبی برای کمک به تنفس استفاده می‌کنند، مفید واقع شود. تنفس دیافراگمی ممکن است به کاهش استفاده بیش‌ازحد عضلات جانبی کمک کرده و کار تنفسی را کاهش دهد. حبس کردن نفس در دهان و بازدم از بینی به‌طور معمول برای پیشبرد فشار مثبت انتهای تنفس در بیماران مبتلا به COPD مورد استفاده قرار می‌گیرد. در واقع، این می‌تواند به میزان تنفس در بیماران دارای CHF (نارسایی احتقانی قلب) کمک کند [۲۹، ۳۲].

در همین حال، قدرت عضلات تنفسی را می‌توان با استفاده از یک دستگاهی همانند یک ورزش دهنده عضلات تنفسی آستانه افزایش داد. برای بهبود حداکثر فشار تنفسی، بیمار با این دستگاه نفس کشیده تا بتواند عضلات تنفسی خود را تقویت کند. پروتکل توصیه‌شده برای این افراد شامل استفاده از ۲۰ درصد حداکثر فشار تنفسی، ۳ بار در روز برای ۵ تا ۱۵ دقیقه در هر جلسه می‌باشد.

جدول ۱۹،۱۲ اهداف و نسخه برنامه‌های ورزشی برای بیماران قلبی سرپایی و بستری شده		
بیماران بستری شده	بیماران سرپایی	
اهداف	(۱) شناسایی بیماران دارای اختلالات قلبی عروقی، جسمانی و یا شناختی که ممکن است بر عملکرد فعالیت بدنی آن‌ها تأثیر بگذارد. (۲) جبران اثرات مضر فیزیولوژیکی و روانی استراحت در بستر. (۳) ارائه مراقبت‌های پزشکی اضافی برای بیماران و پاسخ آن‌ها به فعالیت‌های جسمانی. (۴) ارزیابی و شروع به توانمندسازی بیماران برای بازگشت ایمن به فعالیت‌های زندگی روزمره (ADL) در محدودیت‌های اعمال شده توسط CVD آن‌ها. (۵) آماده کردن بیمار و سیستم پشتیبانی در خانه یا در یک محیط گذار برای بهینه کردن بهبودی پس از ترخیص بیمار از بیمارستان.	(۱) توسعه و کمک به بیمار برای اجرای یک ورزش رسمی مؤثر و اجرای یک سبک زندگی دارای فعالیت جسمانی. (۲) ارائه نظارت مناسب برای تشخیص تغییر در وضعیت بالینی بیمار. (۳) ارائه اطلاعات نظارت مستمر به ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی بیمار به منظور ارتقاء مدیریت پزشکی. (۴) بازگشت بیمار به فعالیت‌های حرفه‌ای و تفریحی یا اصلاح این فعالیت‌ها بر اساس وضعیت بالینی بیمار. (۵) ارائه آموزش‌هایی به همسر / شریک / خانواده بیمار برای بهینه‌سازی پیشگیری ثانویه (به‌عنوان مثال، اصلاح عامل خطر) از طریق مدیریت شیوه زندگی تهاجمی و استفاده قاطع از داروهای محافظتی قلبی.
نسخه ورزشی	فراوانی	شدت
(۶) تسهیل ارجاع به پزشک و ورود بیمار به برنامه توان‌بخشی سرپایی قلبی.	به کارگیری: دو تا چهار بار در روز برای ۳ روز اول بستری در بیمارستان.	(۱) ضربان قلب در حالت استراحت یا ایستاده (HRrest) + ۲۰ ضربه بر دقیقه در بیماران مبتلا به MI و ۳۰ ضربه در دقیقه برای بیماران بهبودیافته از جراحی قلب؛ با حد بالا $\geq 120$ ضربه / دقیقه که مطابق با $RPE \geq 13$ در مقیاس ۶ تا ۲۰ است.
		زمان
		شروع با پیاده‌روی متناوب ۳ تا ۵
		حد اقل ۳ روز، اما ترجیحاً در بیشتر روزهای هفته. برای بیماران با توانایی‌های بسیار محدود ورزشی، چندین جلسه کوتاه (۱ تا ۱۰ دقیقه) روزانه ممکن است تجویز شود.
		(۱) ۴۰-۸۰ درصد از ظرفیت ورزش با استفاده از روش‌های اندوخته HR (HRR)، اندوخته جذب اکسیژن (VO2R) یا حداکثر جذب اکسیژن (VO2peak) (۲) RPE از ۱۱ تا ۱۶ در مقیاس ۶ تا ۲۰ (۳) شدت ورزش بایستی در یک HR زیر آستانه ایسکمیک تجویز شود. فعالیت‌های گرم کردن و سرد کردن برای ۵ تا

جدول ۱۹،۱۲ اهداف و نسخه برنامه‌های ورزشی برای بیماران قلبی سرپایی و بستری شده		
دقیقه‌ای می‌باشد که با تمرینات ورزشی به تدریج زمان آن افزایش می‌یابد. دوره استراحت ممکن است یک پیاده‌روی کندتر (یا استراحت کامل با اختیار بیمار) باشد که کوتاه‌تر از مدت تمرین می‌باشد. تلاش برای به دست آوردن نسبت ورزش / استراحت ۲:۱.	۱۰ دقیقه. ۲۰ تا ۶۰ دقیقه ورزش هوازی در هر جلسه. پس از یک رویداد مربوط به قلب، بیماران ممکن است با کمتر از ۵ تا ۱۰ دقیقه از تهویه هوازی ورزش را شروع کرده و به افزایش تدریجی ورزش هوازی ۱ تا ۵ دقیقه در هر جلسه یا افزایش زمان در هر جلسه به اندازه ۲۰ تا ۱۰ درصد در هر هفته ادامه دهند.	
نوع	پیاده‌روی	ترکیبی از ورزش هوازی و ورزش آمادگی عضلانی.

### ۷-۳ ملاحظات خاص

#### ۷-۳-۱ بیماران دارای استرنوتومی

استرنوتومی میانی معمولاً به‌عنوان بخشی از عمل جراحی کاشت دریچه و CABG انجام می‌شود. بهبودی استخوان جناغ سینه و رسیدن آن به ثبات کافی معمولاً طی ۸ هفته حاصل می‌شود [۳۳]. بیماران دارای دیابت، چاقی، درمان با سرکوب ایمنی، سن بالا و استئوپروز نسبت به عوارضی از قبیل عفونت، عدم ارتباط و بی‌ثباتی نسبتاً آسیب‌پذیر می‌باشند [۳۴].

پزشکان بالینی بایستی در ایجاد نسخه ورزشی برای بیماران دارای یک استرنوتومی با احتیاط عمل کنند، مخصوصاً در ۸ تا ۱۲ هفته اول پس از اقدامات بایستی احتیاط‌های زیر را داشته باشند:

۱. نباید وسایلی با وزن بیش از ۸ پوند را بلند کنند (۴-۸ هفته - بررسی با جراح)
۲. نباید هنگام حرکت در رختخواب یا انتقال با دست‌ها بکشند یا فشار دهند (از جمله صندلی چرخدار)
۳. هیچ وزنی را با دست‌ها تحمل نکند

۴. فعالیت‌های بدون بار اضافی

۵. عدم خم کردن شانه‌ها بیش از ۹۰ درجه

۶. اجتناب از پیچش یا خم شدن عمیق

۷. اجتناب از رسیدن از این طرف بدن به آن طرف بدن

۸. نگه نداشتن نفس

۹. محکم گرفتن سینه در طول سرفه / عطسه

۲-۳-۷ کاشت دفیبریلاتور کاردیوورتر یا کاشت ضربان‌ساز

ضربان‌سازهای قلب برای بازگرداندن یک HR بهینه و هماهنگ‌سازی پر شدن و انقباض دهلیزی و بطنی در ریتم‌های غیرطبیعی قلب مورد استفاده قرار می‌گیرند. دفیبریلاتورهای قلب (ICDs) دستگاه‌هایی هستند که ریتم‌های قلب را نظارت می‌کنند و اگر ریتم‌های تهدیدکننده زندگی بروز یابند باعث ایجاد شوک می‌گردند. ملاحظات نسخه ورزشی برای افراد دارای ضربان‌ساز به شرح زیر می‌باشد:

۱. حالت‌های ضربان‌ساز برنامه‌ریزی‌شده، محدودیت HR و الگوریتم‌های تشخیص ریتم ICD بایستی توسط متخصص قلب و قبل از تست ورزش یا تمرینات ورزشی حاصل شود.

۲. برای ارزیابی پاسخ‌های HR و ریتم قبل از شروع یک برنامه تمرینی بایستی تست ورزش روی بیمار صورت بگیرد.

۳. هنگامی که یک ICD وجود داشته باشد، HRpeak در طول تست ورزش و برنامه تمرینات ورزشی بایستی حداقل در ۱۰ bpm زیر آستانه HR برنامه‌ریزی‌شده برای ضد تاکی کاردی و دفیبریلاسیون حفظ شود.

۴. پس از اولین ۲۴ ساعت پس از کاشت دستگاه، بایستی از فعالیت‌های خفیف ROM اندام فوقانی ممانعت کرد که می‌تواند در جلوگیری از بروز عوارض جانبی بعدی مفید باشد.

۵. برای حفظ یکپارچگی دستگاه، ۳ تا ۴ هفته پس از ایمپلنت از انجام فعالیت‌های اندام فوقانی از قبیل شنا، بولینگ، بلند کردن وزنه، دستگاه‌های الیپتیکال و بازی گلف اجتناب کنید. ولی با این حال، فعالیت‌های اندام تحتانی اجازه داده می‌شود.

### ۳-۳-۷ بیماران پس از پیوند قلب

نسخه ورزشی برای بیماران دارای پیوند قلب متفاوت از سایر نسخه‌های ورزشی قلبی می‌باشد. در چند ماه اول بعد از عمل جراحی، قلب پیوند یافته به‌طور معمول به تحریک عصب سمپاتیک پاسخ نمی‌دهد. در این افراد HR در حالت استراحت بالا می‌باشد؛ افزایش HR در طول ورزش با تأخیر صورت گرفته و HRpeak در این افراد کمتر از حد طبیعی می‌باشد. از این رو، THR نمی‌تواند برای اندازه‌گیری شدت ورزش در نسخه ورزشی این بیماران بکار برده شود. RPE می‌تواند برای نظارت بر شدت ورزش از ۱۱ تا ۱۶ مورد استفاده قرار گیرد. اگر بیمار از لحاظ ضعف عضلانی دچار محدودیت باشد بایستی گرم کردن و سرد کردن در برنامه ورزشی نسبتاً به‌طور گسترده صورت بگیرد. تمرینات کششی و ROM نیز برای این بیماران ضروری می‌باشد. تحقیقات نشان داده است که تقریباً یک سوم بیماران یک سال پس از جراحی واکنش HR طبیعی به ورزش نشان داده و ممکن است یک THR مبتنی بر نتایج یک تست ورزشی بدهند.

تمرینات ورزشی برای تمامی افراد به‌ویژه برای افرادی که مبتلا به بیماری CVD می‌باشند، از جمله بیماری سرخرگ کرونر یا نارسایی احتقانی قلب از اهمیت زیادی برخوردار است. افراد مبتلا به بیماری قلبی بایستی به این نکته توجه کنند که یک برنامه ورزشی ثابت بخش مهمی از مدیریت بیماری این افراد را تشکیل داده و به‌اندازه داروهای مورد نیاز برای آن‌ها ضروری می‌باشد. تمامی مؤلفه‌های برنامه

توان بخشی قلب برای بهبود بیماری‌های قلبی مهم می‌باشند. نقش فیزیوتراپیست این است که درک عمیقی از پاتوفیزیولوژی و ورزش داشته باشد تا بتواند یک نسخه ورزشی مناسب و بی‌خطری را برای تمامی بیماران ارائه داده و به آن‌ها این امکان را بدهد که درک واضح و کافی از نسخه ورزشی داشته باشند.

## References

1. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR et al (2011) American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43(7):1334–1359



2. Nugent AM, Riley M, Megarry J et al (1998) Cardiopulmonary exercise testing in the pre-operative assessment of patients for repair of abdominal aortic aneurysm. *Ir J Med Sci* 167(4):238–241
3. Dean E, Ross J (1993) Movement energetics of individuals with a history of poliomyelitis. *Arch Phys Med Rehabil* 74(5):478–483
4. Physical Activity Guidelines for Americans (2008) Internet, Washington (DC)
5. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report (2008) Internet, Washington (DC)
6. Haskell WL, Lee IM, Pate RR et al (2007) Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 39(8):1423–1434
7. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN et al (2007) Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 39(8):1435–1445
8. Swain DP, Leutholtz BC (1997) Heart rate reserve is equivalent to %VO<sub>2</sub> reserve, not to %VO<sub>2</sub>max. *Med Sci Sports Exerc* 29(3):410–414
9. Swain DP, Franklin BA (2002) VO<sub>2</sub> reserve and the minimal intensity for improving cardiorespiratory fitness. *Med Sci Sports Exerc* 34(1):152–157
10. Borg GA (1982) Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14(5):377–381
11. Church TS, Earnest CP, Skinner JS et al (2007) Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA* 297(19):2081–2091
12. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM et al (2009) American College of Sports Medicine position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for

- weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 41(2):459–471
13. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R et al (2004) American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 36(3):533–553
14. Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD et al (1998) Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum* 41(11):1951–1959
15. Bonnefoy M, Jauffret M, Jusot JF (2007) Muscle power of lower extremities in relation to functional ability and nutritional status in very elderly people. *J Nutr Health Aging* 11(3):223–228
16. Chan BKS, Marshall LM, Winters KM et al (2007) Incident fall risk and physical activity and physical performance among older men the osteoporotic fractures in men study. *Am J Epidemiol* 165(6):696
17. Messier SP (2009) Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management. *Med Clin North Am* 93(1):145–159, xi–xii
18. Peterson MD, Rhea MR, Alvar BA (2005) Applications of the dose-response for muscular strength development: a review of meta-analytic efficacy and reliability for designing training prescription. *J Strength Cond Res* 19(4):950–958
19. Woolstenhulme MT, Griffiths CM, Woolstenhulme EM et al (2006) Ballistic stretching increases flexibility and acute vertical jump height when combined with basketball activity. *J Strength Cond Res* 20(4):799–803
20. McMillian DJ, Moore JH, Hatler BS et al (2006) Dynamic vs. static-stretching warm up: the effect on power and agility performance. *J Strength Cond Res* 20(3):492–499
21. Winters MV, Blake CG, Trost JS et al (2004) Passive versus active stretching of hip flexor muscles in subjects with limited hip extension: a randomized clinical trial. *Phys Ther* 84(9):800–807

22. Rees SS, Murphy AJ, Watsford ML et al (2007) Effects of proprioceptive neuromuscular facilitation stretching on stiffness and force-producing characteristics of the ankle in active women. *J Strength Cond Res* 21(2):572–577
23. Sharman MJ, Cresswell AG, Riek S (2006) Proprioceptive neuromuscular facilitation stretching: mechanisms and clinical implications. *Sports Med* 36(11):929–939
24. McHugh MP, Cosgrave CH (2010) To stretch or not to stretch: the role of stretching in injury prevention and performance. *Scand J Med Sci Sports* 20(2):169–181
25. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN et al (2009) American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 41(7):1510–1530
26. Medicine ACoS (2013) ASCM's guidelines for exercise testing and prescription, 9th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
27. McParland C, Krishnan B, Wang Y et al (1992) Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis* 146(2):467–472
28. Winning AJ, Hamilton RD, Shea SA et al (1985) The effect of airway anaesthesia on the control of breathing and the sensation of breathlessness in man. *Clin Sci (Lond)* 68(2):215–225
29. Bernardi L, Spadacini G, Bellwon J et al (1998) Effect of breathing rate on oxygen saturation and exercise performance in chronic heart failure. *Lancet* 351(9112):1308–1311
30. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO et al (2009) Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J* 158(5):768, e761-767
31. Darnley GM, Gray AC, McClure SJ et al (1999) Effects of resistive breathing on exercise capacity and diaphragm function in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail* 1(3):297

32. Mancini DM, La Manca J, Donchez L et al (1996) The sensation of dyspnea during exercise is not determined by the work of breathing in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 28(2):391–395
33. Sargent LA, Seyfer AE, Hollinger J et al (1991) The healing sternum: a comparison of osseous healing with wire versus rigid fixation. *Ann Thorac Surg* 52(3):490–494
34. Losanoff JE, Jones JW, Richman BW (2002) Primary closure of median sternotomy: techniques and principles. *Cardiovasc Surg* 10(2):102–110