



## اثر تمرینات تداومی هوازی فزاینده بر آنژیوتانسین-۱، آنژیوتانسین-۲ و آنزیم مبدل آنژیوتانسین نوع ۲ در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی

حمید طالبی فرد: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران  
**حبيب اصغرپور:** استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران (\* نویسنده مسئول)  
habibasgharpour@gmail.com  
رضا رضایی شیرازی: استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران  
عبدالامیر سیاری: استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آبادان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آبادان، آبادان، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

نارسایی قلبی،  
تمرین هوازی،  
آنژیوتانسین-۱،  
آنژیوتانسین-۲،  
آنزیم مبدل آنژیوتانسین نوع ۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۱۴

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱۰/۱۲

**زمینه و هدف:** آنزیم مبدل آنژیوتانسین نوع ۲ یک آنزیم موثر در تعدیل کننده فشار خون می‌باشد. هدف تحقیق حاضر تعیین اثر تمرینات هوازی تداومی بر سطوح سرمی آنژیوتانسین-۱ و ۲ و آنزیم مبدل آنژیوتانسین نوع ۲ در مردان مبتلا به ناتوانی قلبی بود.  
**روش کار:** در تحقیق نیمه تجربی حاضر ۲۰ مرد مبتلا به ناتوانی قلبی ساکن شهر اهواز که بر اساس طبقه بندی انجمن قلب نیویورک در طبقه ۱ بیماری قرار داشتند، به روش نمونه گیری تصادفی انتخاب شدند و به صورت تصادفی به ۲ گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند. مداخله تمرین شامل هشت هفته تمرین در سه جلسه از هفته بود. برنامه تمرین شامل تمرینات هوازی تداومی فزاینده با ۸۵-۴۰ درصد ضربان قلب ذخیره آزمودنی‌ها بود؛ به منظور مقایسه متغیرهای تحقیق از آزمون‌های آماری t-test با سطح معنی‌داری ( $P \leq 0.05$ ) استفاده شد.

**یافته‌ها:** پس از هشت هفته تمرین افزایش معنی‌داری در آنژیوتانسین-۱ و آنزیم مبدل آنژیوتانسین نوع ۲ و کاهش معنی‌داری در آنژیوتانسین-۲ در گروه تمرین نسبت به پیش‌آزمون و گروه کنترل مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج می‌توان گفت که تمرینات تداومی هوازی فزاینده احتمالاً با افزایش آنزیم مبدل آنژیوتانسین نوع ۲ موجب تعدیل آنژیوتانسین-۲ و در نتیجه کاهش عوارض قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به ناتوانی قلبی می‌شود.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Talebifard H, Asgharpour H, Rezaeeshirazi R, Saiiari A. The Effect of Progressive Aerobic Continuous Training on Angiotensin-1, Angiotensin-2 and Angiotensin-Converting Enzyme Type 2 in Patients with Heart Failure. Razi J Med Sci. 2023;29(10):423-432.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/) صورت گرفته است.



Original Article

## The Effect of Progressive Aerobic Continuous Training on Angiotensin-1, Angiotensin-2 and Angiotensin-Converting Enzyme Type 2 in Patients with Heart Failure

**Hamid Talebifard:** PhD Student, Department of Physical Education and Sports Science, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran

**Habib Asgharpour:** Assistant Professor of exercise physiology, Department of Physical Education and Sports Science, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran (\*Corresponding author) [habibasgharpour@gmail.com](mailto:habibasgharpour@gmail.com)

**Reza Rezaeeshirazi:** Assistant Professor of exercise physiology, Department of Physical Education and Sports Science, Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran

**Abdulmir Saiari:** Assistant Professor of exercise physiology, Department of Physical Education and Sports Science, Abadan Branch, Islamic Azad University, Abadan, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** Chronic hypertension causes structural and functional changes in the heart, ultimately leading to heart failure (HF), which further increases mortality and morbidity. HF is a complex clinical syndrome caused by various structural or functional abnormalities of the heart that impair the filling capacity of the ventricles. The findings of various trials have shown the association between long-term hypertension and HF. The association between hypertension and heart failure with preserved ejection fraction (H:FpEF) is well known, with left ventricular hypertrophy, arterial stiffness, and renal failure possibly contributing to this syndrome. 90% or more of patients with HFpEF in contemporary trials have a history of hypertension. Furthermore, many patients with HFpEF remain hypertensive, and concomitant treatment is one of the few recommended treatments for people with this heart failure phenotype. Recent evidence suggests that not only do many HFpEF patients remain hypertensive, but a significant proportion may have high blood pressure that is difficult to control, despite the use of multiple antihypertensive drugs. In fact, resistant hypertension appears to be as common in patients with HFpEF as in those with hypertension, affecting 10–20% of patients. Use of three antihypertensive drugs in different classes, including an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB), a calcium channel blocker, and a diuretic, although there are differences between US and European guidelines. The Ang-(1-7)/ACE2/Mas axis is now considered a major mechanism that balances the vasoconstrictor effects of the classical RAS, which includes renin, ACE, Ang-2 and its receptors AT1 and AT2. Therefore, examining the enzymes of this axis can provide us with useful information in interventional research. Sports training programs are one of the basic elements in cardiac rehabilitation in patients with HF. In this regard, Tucker et al. reported in a meta-analysis of studies registered from 2007 to 2017 that moderate-intensity continuous exercise was an effective treatment for left ventricular remodeling in patients with HF who had clinically stable ejection fraction reduction. And improving performance in these patients; however, a research specifically aimed at determining the effect of increasing aerobic endurance training on variables related to blood pressure, especially the levels of Ang-1 and Ang-2 enzymes, as well as angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) as one of the regulating enzymes Blood pressure was not done, which shows the necessity of the present research. According to the above, the aim of this study was to determine the effect of progressive aerobic continuous training on Ang-1, Ang-2 enzymes and ACE-2 in patients with heart failure.

**Methods:** In the present semi-experimental study, 20 men with heart failure referred to the Cardiac Rehabilitation Center of Imam Khomeini Hospital in Ahvaz were selected by snowball sampling method. Randomly were divided into 2 groups of 10 people including progressive aerobic continuous training group (mean age:  $47.5 \pm 7.84$ ; body mass index:  $29.27$

### Keywords

Heart failure,  
Aerobic training,  
Angiotensin-1,  
Angiotensin-2,  
Angiotensin-converting  
enzyme type 2

Received: 05/11/2022

Published: 02/01/2023

$\pm 1.99$ ) and control group (mean age:  $48.8 \pm 8.03$ ; body mass index  $26.93 \pm 2.14$ ). The training intervention consisted of eight weeks of training in three sessions per week. The training program included increasing continuous aerobic exercise with 40-85% of the subjects' reserve heart rate; No training intervention was performed in the control group. Blood variables were measured in fasting 48 hours before and 48 hours after the intervention period. To measure height and weight, the SECA scale and scale made in Germany were used. The blood samples of the patients were taken fasting and after blood pressure test. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique and Hangzhou Eastbiopharm kits were used to measure Ang I, Ang II and ACE-2 proteins. Dependent t-test and analysis of covariance were used for statistical analysis of the obtained data. Statistical analysis was performed using SPSS software version 26 and a significance level of  $P < 0.05$  was considered.

**Results:** The results of analysis of covariance test showed that after the intervention period of progressive aerobic continuous training, there were a significant increase in the level of Ang-1 ( $P < 0.001$ ) and a significant decrease in the levels of Ang-2 ( $P < 0.001$ ) and ACE-2 ( $P < 0.001$ ) in the training group compared to the control group.

**Conclusion:** The results of the current research showed that after the intervention period, progressive aerobic continuous training caused a significant decrease in the levels of Ang-2 and a significant increase in the levels of Ang-1 and ACE-2. The renin-angiotensin system (RAS) plays an important role in cardiovascular physiology by regulating blood pressure and electrolyte balance. RAS is mainly regulated by both angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2). The classic ACE enzyme converts Ang I to Ang-2. In previous studies, it has been reported that ACE and Ang-2 levels increase in high blood pressure and increased afterload on the heart. Therefore, participating in aerobic activities in order to rehabilitate the heart can reduce the afterload on the heart and reduce blood pressure and Ang-2. Considering that exercise improves the sensitivity of baroreceptors, reduces stress and anxiety of Post HF patients, and reduces sympathetic activity. Considering the Ang-(1-7)/ACE2/Mas axis as a mechanism that balances the vasoconstrictor effects of the classical RAS, which includes renin, ACE, Ang-2 and its receptors AT1 and AT2; It seems that in Post HF patients, the reduction of ACE-2 to ACE ratio (ACE-2/ACE) is a more important factor that can moderate high blood pressure and heart complications caused by high blood pressure levels in HF patients; In our previous research, a significant decrease in systolic blood pressure and resting heart rate was observed in the exercise group compared to the control group; This improvement can be attributed to chronic cardiovascular adaptation to continuous aerobic exercise, including the increase of ACE2 and the decrease of Ang-2 compared to Ang-. According to the results of the present research, it can be said that rehabilitation exercises based on progressive aerobic continuous training through increasing ACE2 can modulate the renin-angiotensin system and reduce Ang-2 compared to Ang-1, and through the Ang-(1-7)/ACE2/Mas can modulate blood pressure and reduce cardiovascular complications in patients with HF. It is likely that aerobic exercise regulates the local (cardiac) RAS to switch the ACE-Ang II-AT1R axis to the ACE2-Ang (1-7)-Mas receptor axis, And this setting inhibits cardiac regeneration in HF, which can probably justify the improvement of blood pressure and cardiovascular function in patients with HF.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Talebifard H, Asgharpour H, Rezaeeshirazi R, Saiari A. The Effect of Progressive Aerobic Continuous Training on Angiotensin-1, Angiotensin-2 and Angiotensin-Converting Enzyme Type 2 in Patients with Heart Failure. Razi J Med Sci. 2023;29(10):423-432.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## مقدمه

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

یافته های کارآزمایی های مختلف ارتباط بین پرفشاری خون طولانی مدت و HF را نشان داده اند (۱). ارتباط بین پرفشاری خون و HF با کسر جهشی حفظ شده (preserved ejection fraction H:FpEF) به خوبی شناخته شده است و با هیپرتروفی بطن چپ، سفت شدن شریانی و نارسایی کلیه احتمالاً در ایجاد این سندرم نقش دارند (۹). ۹۰ درصد یا بیشتر از بیماران مبتلا به HFpEF در کارآزمایی های معاصر دارای سابقه پرفشاری خون هستند (۱۰ و ۱۱). علاوه بر این، در بسیاری از بیماران مبتلا به HFpEF همچنان پرفشاری خون باقی می ماند و درمان این بیماری همراه یکی از محدود درمان های توصیه شده برای افراد مبتلا به این فنوتیپ HF است. به نظر می رسد که پرفشاری خون مقاوم در بیماران مبتلا به HFpEF به همان اندازه در افراد مبتلا به پرفشاری خون شایع باشد، و ۱۰ تا ۲۰

درصد از بیماران تحت تأثیر قرار می گیرند (۹).

محور Ang-(1-7)/ACE2/Mas امروزه به عنوان یک مکانیسم اصلی در نظر گرفته می شود که اثرات منقبض کننده عروق سیستم رنین - آنژیوتانسین (renin-angiotensin system: RAS) کلاسیک را که شامل رنین، آنزیم مبدل آنژیوتانسین (Angiotensin-converting enzyme: ACE)، ANG-2 و گیرنده های آن AT1 و AT2 است، را متعادل می کند (۱۲). بنابراین بررسی آنزیم های این محور می تواند در تحقیقات مداخله ای اطلاعات مفیدی در اختیار ما قرار دهند. برنامه های تمرینی ورزشی یکی از ارکان اساسی در توانبخشی قلب در بیماران مبتلا به HF است (۱۳). در همین خصوص تاکر و همکاران در متآنالیزی که روی تحقیقات ثبت شده از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۷ انجام دادند، گزارش کردند که در بیماران مبتلا به HF که از نظر بالینی دارای کاهش کسر تزریقی پایدار بودند، تمرینات مداومی شدت متوسط یک درمان موثر برای بازسازی بطن چپ و بهبود عملکرد در این بیماران می باشد (۱۴). پندلی و همکاران نیز در تحقیقی روی بیماران نارسایی قلبی مبتلا به کسر جهشی کاهش یافته، گزارش کردند که اثرات در مانی تمرینات هوازی با کاهش بیشتر در خطر بستری شدن در بیمارستان اصلاح کرد (۱۵). گائو و همکاران در تحقیقشان گزارش کردند که تمرینات با شدت متوسط ممکن است روش بهینه برای نارسایی ایسکمیک قلب می باشد، که با بهبود اتوفازی/میتوفازی میوکارد و مسیرهای متعدد مرتبط با میتوفازی در حفاظت قلبی تمرینات برای نارسایی مزمن قلبی نقش دارد (۱۶) که نشان دهنده اهمیت استفاده از تمرینات ورزشی در پیشگیری و درمان اختلالات قلبی-عروقی می باشد.

تمرینات ورزشی یکی از روش های مداخله غیردارویی می باشد که اثرات مثبت آن بر برخی بیماری های مزمن از جمله بیماری های متابولیک (۱۷ و ۱۸)، بیماری های قلبی عروقی (۱۶)، بیماری های عصبی و عضلانی (۱۹ و ۲۰) و ... تایید شده است. یکی از روش های تقسیم بندی تمرینات ورزشی تقسیم بندی بر اساس سیستم انرژی درگیر در تمرینات (سیستم هوازی و بی هوازی) می باشد. تمرینات هوازی به تمریناتی گفته می شود که سیستم بیوانرژیک غالب برای تامین انرژی فعالیت،

طبقه ۱ بیماری بر اساس طبقه بندی انجمن قلب نیویورک (۲۳)، دامنه سنی ۳۵ تا ۶۰ سال، پرفشارخونی سیستولی سطح ۱ یا همان درجه متوسط (فشارخون سیستولی ۱۳۵ تا ۱۴۵ میلی متر جیوه)، هایپرتروفی مرضی قلبی از نوع کانسنتریک خفیف تا متوسط (نسبت توده بطنی به سطح رویه بدنی (LVMI) ۱۱۶ تا ۱۴۸  $\text{gr/m}^2$ ) و نسبت ضخامت دیواره به ابعاد پایان دیاستولی ( $\text{RWT} \leq 0.42$ )، قرارگیری در طبقه سطح پایین خطر، مصرف داروی تقریباً مشابه (لوزارتان، تریامترن اچ، متورال یا کارودیلول، سالبوتامول) و ابتلا به اختلال تنفسی بود. شرایط خروج از تحقیق نیز شامل داشتن سابقه نارسایی کلیوی، انفارکتوس قلبی و یا جراحی باز قلبی، ابتلا به تنگی آئورت (Aortic Stenosis)، کاردیومیوپاتی متسع شده (Dilated Cardiomyopathy)، بروز مکرر (Premature ventricular contractions: PVC) در تمرین و یا بروز و ظهور فیبریلاسیون دهلیزی (Atrial fibrillation - AF)، بروز تنگی نفس مکرر در جلسات تمرینی، ترک جلسات تمرین بیش از ۱ هفته و یا بیش از ۳ جلسه متوالی بود. پس از انتخاب نمونه‌ها در جلسه‌های شرایط طرح تحقیق برای همه توضیح داده شد و پس از امضای رضایت‌نامه آگاهانه، مداخلات تحقیق براساس گروه‌های تحقیق اعمال شد. پروتکل تحقیق حاضر توسط کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه تربیت بدنی به شماره (IR.SSRI.REC.1400.1231) ثبت شده است.

۴۸ ساعت قبل و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین متغیرهای تحقیق اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری قد و وزن از قدسنج و ترازوی مدل SECA ساخت کشور آلمان استفاده شد. نمونه‌های خون بیماران نیز به صورت ناشتا و پس از تست فشار خون گرفته شد. برای سنجش پروتئین‌های Ang-1، Ang-2 و ACE-2 از تکنیک الایزا و کیت‌های شرکت Hangzhou Eastbiopharm استفاده شده است.

برنامه تمرین ورزشی در تحقیق حاضر شامل هشت هفته تمرین و سه جلسه تمرین در هفته تحت نظارت پژوهشگر بود که با حضور پرستار اجرا گردید. با توجه به سیرکادین ریتم به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای

سیستم اکسیداتیو می‌باشد و فرد می‌تواند مدت زمانی بیشتری را به فعالیت بپردازد (۲۱ و ۲۲)؛ تمرینات دوییدن با شدت‌های سبک تا متوسط در این دسته از تمرینات قرار می‌گیرند که از ساده‌ترین و ارزان‌ترین روش‌های تمرینی هستند که می‌توانند توسط افراد مختلف حتی بیماران با شرایط خاص مانند افراد مبتلا به پرفشاری خون یا بیماران HF نیز مورد استفاده قرار گیرند (۱۵).

با وجود اینکه بیشتر ادبیات مرتبط با بیماری‌های قلبی-عروقی تمرینات هوازی را به عنوان یک روش حفاظتی قلبی-عروقی معرفی کرده‌اند، مکانیسم‌های اثر تمرینات هوازی بر عوامل مرتبط با فشار خون نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد (۱۵). با توجه به اینکه اثر تمرینات ورزشی روی عوامل مرتبط با فشار خون در بیماران مبتلا به HF، به خصوص سطوح آنزیم‌های Ang-1 و Ang-2 و آنزیم مبدل آنژیوتانسین نوع ۲ (ACE-2) به عنوان آنزیم‌های تعدیل‌کننده فشار خون می‌تواند از نظر بالینی نیز در کاهش عوارض HF مفید باشد، بررسی و پایش این آنزیم‌ها در تحقیقات مداخله‌ای اهمیت ویژه‌ای دارد. با این وجود تحقیقی که به طور خاص به تعیین اثر تمرینات تداومی هوازی فزاینده بر متغیرهای مرتبط با فشار خون بخصوص سطوح این آنزیم‌ها روی نمونه‌های انسانی مبتلا به HF انجام نشده است، که ضرورت تحقیق حاضر را نشان می‌دهد.

با توجه به مطالب گفته شده هدف تحقیق حاضر تعیین اثر تمرینات تداومی هوازی فزاینده بر آنزیم‌های Ang-1 و Ang-2 و ACE-2 در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بود.

## روش کار

در تحقیق نیمه‌تجربی حاضر ۲۰ مرد از بیماران مبتلا به ناتوانی قلبی مراجعه‌کننده به مرکز بازتوانی قلب بیمارستان امام خمینی اهواز بودند، که با توجه به معیارهای پژوهشی انتخاب شدند و به طور تصادفی به دو گروه مداخله تمرین و کنترل تقسیم شدند. شرایط ورود به تحقیق شامل نارسایی قلبی، قرارگیری در

**جدول ۱- برنامه تمرین تداومی فزاینده هوازی برای بیماران مبتلا به ناتوانی قلبی**

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

**جدول ۲- طریقه اعمال اضافه بار در گروه تداومی فزاینده هوازی**

| هفته | مرحله     | شدت بار براساس HRR | شدت در هر وهله تمرینی |
|------|-----------|--------------------|-----------------------|
| ۱    | آشناسازی  | ۴۰-۵۰              | ۴۰-۴۵-۵۰-۴۵-۴۰        |
| ۲    | اضافه بار | ۵۵-۶۰              | ۵۰-۵۵-۶۰-۵۵-۵۰        |
| ۳    | اضافه بار | ۶۰-۶۵              | ۵۵-۶۰-۶۵-۶۰-۵۵        |
| ۴    | اضافه بار | ۶۵-۷۰              | ۶۰-۶۵-۷۰-۶۵-۶۰        |
| ۵    | اضافه بار | ۷۰-۷۵              | ۶۵-۷۰-۷۵-۷۰-۶۵        |
| ۶    | اضافه بار | ۷۵-۸۰              | ۷۰-۷۵-۸۰-۷۵-۷۰        |
| ۷    | حفظ       | ۷۵-۸۵              | ۷۵-۸۰-۸۵-۸۰-۷۵        |
| ۸    | حفظ       | ۷۵-۸۵              | ۷۵-۸۰-۸۵-۸۰-۷۵        |

جلسه تمرینی  $\times$  ضربان قلب ذخیره = ضربان قلب تمرین

برای تجزیه و تحلیل داده های گردآوری شده در مرحله پیش آزمون و پس آزمون از روش های آماری توصیفی و تحلیلی به شیوه های زیر استفاده می شود. آمار توصیفی شامل فراوانی، میانگین و انحراف استاندارد و آمار استنباطی به صورت آزمون کلموگروف-اسمیرنوف جهت بررسی طبیعی بودن داده ها، آزمون لوین برای بررسی همگنی واریانس ها و از آزمون های تی وابسته و تی مستقل به ترتیب برای مقایسه درون گروهی و بین گروهی استفاده شد. کلیه تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ و در سطح معنی داری ( $P < 0/05$ ) انجام خواهد شد. کد اخلاق مقاله حاضر IR.SSRI.REC.1400.1231 است.

قلبی (۲۴) تمامی جلسات تمرین در عصر برگزار شد. در قسمت هوازی این برنامه ابتدا براساس عملکرد بیمار در تست ورزش (مقدار MET مصرفی)، تغییرات ضربان قلب در حالت استراحت و با توجه به اطلاعات به دست آمده از ECG (تله متری پرتابل)، سطح ریسک اختلال قلبی براساس دستورالعمل ACSM تعیین شد. در هر جلسه بیمار به مدت دو وهله ۱۰ دقیقه ای با استفاده از تردمیل و دوچرخه ثابت به صورت هوازی فزاینده تمرین کردند. هر وهله شامل ۵ مرحله (افزایش شدت به صورت هرمی صعودی در سه مرحله اول کلاً ۶ دقیقه و دو مرحله نزول شدت کلاً ۴ دقیقه) بود. این پروتکل با بار ۴۰ تا ۸۵ درصد ضربان قلب ذخیره آزمودنی ها انجام شد. ضربان قلب هدف در تحقیق حاضر با استفاده از فرمول کارونن محاسبه شد (۲۵).

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

ضربان قلب استراحتی + درصد شدت مورد نظر در

## یافته‌ها

نتایج آزمون تی وابسته و تی مستقل (جدول ۴) نشان داد که پس از دوره مداخله تمرین تداومی هوازی فزاینده افزایش معنی داری در سطح Ang-1 ( $P < 0/001$ ) و ACE-2 ( $P < 0/001$ ) و کاهش معنی داری در سطوح Ang-2 ( $P < 0/001$ ) در گروه تمرین نسبت به پیش‌آزمون و گروه کنترل مشاهده شد.

## بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پس از دوره مداخله تمرینات هوازی تداومی کاهش معنی داری در سطوح Ang-2 و افزایش معنی داری در سطوح Ang-1 و ACE-2 مشاهده شد. نتایج تحقیق در مورد تاثیر تمرینات مختلف بازتوانی قلبی بر روی مقادیر پلاسمایی Ang-2، بیانگر آن است که مشارکت در تمرینات تداومی فزاینده هوازی باعث کاهش معنی دار مقادیر پلاسمایی Ang-2 شد که می‌تواند بر کاهش فشار خون و علائم بالینی مرتبط با عملکرد قلبی در بیماران موثر باشد (۲۶). پندلی و همکاران و گائو و همکاران نیز نقش حفاظتی تمرینات هوازی تداومی با شدت متوسط در بیماران مبتلا به HF تایید کرده‌اند (۱۵ و ۱۶). فرانتز و همکاران عنوان کردند که تمرکز بر تمرینات ورزشی با کاهش Ang-2 و تعدیل سیستم رنین-آنژیوتانسین

نقش موثری در کاهش فشار خون دارد (۲۷)؛ ژو و همکاران نیز گزارش کردند که تمرینات ورزشی با شدت متوسط موجب کاهش بیان پروتئین و محتوای Ang II شد (۲۸)؛ که نتایج این تحقیقات با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشتند. با این وجود در تحقیق آمریکو و همکاران در تحقیقشان تفاوت معنی داری بین سطح Ang-2 بیشتری در گروه‌های تمرین نسبت به گروه‌های کم‌تحرک گزارش نکردند و بیان کردند که تمرینات هوازی مستقل از تعدیل سیستم رنین آنژیوتانسین در بافت چربی سفید زیر جلدی از چاقی و مقاومت به انسولین جلوگیری می‌کند (۲۹). به نظر می‌رسد که تفاوت در نتایج تحقیق مطالعه حاضر با تحقیق آمریکو به خاطر تفاوت در روش‌شناسی دو تحقیق از نظر آزمودنی‌ها و بافت مورد بررسی در دو مداخله باشد.

یکی از اثرات مثبت تمرینات هوازی تعدیل سیگنالینگ Ang-2 به دنبال تمرینات ورزشی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی است (۱۵ و ۱۶). مکانیسم‌های سلولی احتمالی که در سازگاری به تمرینات هوازی ایجاد می‌شوند، ممکن است با کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش اکسید نیتریک، فرآیند سمپاتو-تحریکی را تحت تاثیر قرار دهد (۳۰ و ۳۱). کم‌تحرکی موجب تحریک عواملی می‌شود که به نحوی

جدول ۳- مشخصات آنترپومتریک و سن گروه‌های تحقیق

| گروه                                | متغیر | کنترل      | تمرین      |
|-------------------------------------|-------|------------|------------|
| قد (سانتی متر)                      |       | ۱۷۰/۳±۷/۱۶ | ۱۷۲/۲±۵/۶۷ |
| وزن (کیلوگرم)                       |       | ۸۷/۶±۴۷/۹۴ | ۸۷/۵±۰۶/۴۷ |
| سن (سال)                            |       | ۴۸/۸±۸/۰۳  | ۴۷/۷±۵/۸۴  |
| شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع) |       | ۲۶/۲±۹۳/۱۴ | ۲۹/۱±۲۷/۹۹ |

جدول ۴- مقادیر پیش و پس از آزمون متغیرهای خونی تحقیق در گروه‌های مختلف

| متغیر                             | گروه  | پیش آزمون   | پس آزمون    | P درون گروهی | P بین گروهی |
|-----------------------------------|-------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| آنژیوتانسین ۱- (نانوگرم/دسی لیتر) | کنترل | ۶۷۹/۸۴±۴۹/۵ | ۶۷۳/۸۳±۵۳/۲ | NS           | 0/001       |
|                                   | تمرین | ۶۸۷/۸۱±۷۷/۲ | ۸۰۵/۹۸±۷۵/۵ | 0/001        |             |
| آنژیوتانسین ۲- (نانوگرم/دسی لیتر) | کنترل | ۱۷۷/۱۷±۳۰/۷ | ۱۷۸/۱۸±۳۲/۱ | NS           | 0/001       |
|                                   | تمرین | ۱۸۱/۱۶±۴۶/۴ | ۱۳۹/۱۵±۴۴/۴ | 0/006        |             |
| (نانوگرم/دسی لیتر) ACE-2          | کنترل | ۵۳/۱۴±۸/۶   | ۵۶/۱۴±۸/۲   | NS           | 0/001       |
|                                   | تمرین | ۵۶/۱۳±۷/۹   | ۶۲/۱۷±۷/۴   | 0/005        |             |

ACE-2: آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲؛ سطح معنی داری ( $P < 0/05$ )

پرفشار خونی و افزایش پس بار وارده بر قلب، مقادیر ACE و Ang-2 افزایش می‌یابد (۳۴). بنابراین مشارکت در فعالیت‌های هوازی به منظور بازتوانی قلبی با کاهش پس بار وارده بر قلب و کاهش فشار خون و Ang-2 را کاهش می‌دهد (۳۴). در تحقیق ژو و همکاران نیز نیز که روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد، کاهش بیان پروتئین و محتوای Ang II در ارتباط با کاهش ACE2 بود (۲۸) که با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی دارد؛ نظر به اینکه فعالیت ورزشی باعث بهبود حساسیت گیرنده‌های فشاری، کاهش استرس و اضطراب بیماران Post HF، و کاهش فعالیت سمپاتیکی شود (۳۰). با توجه به اینکه محور ACE-1/Ang-2/Mas (7) به عنوان یک مکانیسم که اثرات منقبض کننده عروق RAS کلاسیک را که شامل رنین، ACE، Ang-2 و گیرنده‌های آن AT1 و AT2 است، متعادل می‌کند (۱۲)، به نظر می‌رسد در بیماران Post HF کاهش نسبت ACE-2 به ACE (-ACE) عامل مهم‌تری است که می‌تواند فشار خون بالا و عوارض قلبی ناشی از سطح بالای پرفشاری خون را در بیماران مبتلا به HF تعدیل کند. در تحقیق قلبی ما نیز کاهش معنی‌داری در فشار خون سیستول و ضربان قلب استراحت در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (۲۶) که می‌تواند این بهبود عملکرد قلبی-عروقی را به سازگاری مزمن قلبی-عروقی نسبت به تمرینات هوازی تداومی شامل افزایش ACE2 و کاهش Ang-2 نسبت به Ang-1 نسبت داد. ژو و همکاران نیز گزارش کردند که تمرینات هوازی موجب کاهش نسبت Ang-2 به Ang-1 می‌شود (۲۸) که با یافته‌های تحقیق حاضر همخوانی دارد. همچنین عنوان شده است که تمرینات هوازی RAS موضعی (قلب) را تنظیم می‌کند تا محور ACE-Ang II-AT1R را به محور گیرنده ACE2-Ang(1-7)-Mas تغییر دهد و در نتیجه بازسازی قلبی در موش‌های با فشار خون خود به خود (spontaneously hypertensive) را مهار کند (۲۸) که احتمالاً بتواند توجیه کننده بهبود فشار خون و عملکرد قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به HF باشد (۲۶).

در افزایش غلظت آنژیوتانسین و حساسیت به آن موثر هستند؛ این احتمال وجود دارد که کم‌حرکی از طریق افزایش سطح گیرنده‌های AT1 و AT2 و همچنین افزایش بیان ژنی رنین و تحریک RAS، منجر به افزایش سطح Ang-2 شود (۳۰). از آنجایی که بیماران قلبی-عروقی به دلیل بروز ایسکمی‌های میوکاردی در هیچ‌گونه فعالیت ورزشی مشارکت نمی‌کنند، به همین دلیل مقادیر تولید Ang-2 در این بیماران افزایش می‌یابد. تمرینات ورزشی از چندین طریق می‌تواند اثر مفیدی بر مقادیر پلاسمایی Ang-2 در افراد مبتلا به پرفشار خونی داشته باشند. نخستین مورد کاهش سطح گیرنده‌های AT1 و AT2 در این افراد می‌باشد (۳۲).

بررسی‌ها نیز نشان می‌دهند که فعالیت‌های ورزشی منجر به کاهش بیان این گیرنده و کاهش حساسیت آن‌ها به Ang-2 می‌شود (۳۰). مشارکت در فعالیت‌های ورزشی هوازی از نوع تداومی هوازی می‌تواند از طریق عواملی چون تنش برشی و نیتریک اکساید تولیدی (eNOS)، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپر اکساید دسمو تاز (SOD - Superoxide dismutase)، بهبود اختلال عملکردی اندوتلیوم عروقی، کاهش سطوح رادیکال‌های آزاد ( $O_2^-$ ) و سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- $\alpha$  و IL-6 منجر به کاهش مقادیر پلاسمایی Ang-2 و کاهش پاسخ رگ‌تنگی القا شده توسط این تنگ‌کننده عروقی شود (۳۲ و ۳۳). از طرفی کاهش Ang-2 و مکانیسم‌های مرتبط که توسط آن فعالیت متابولیک عصبی پیش‌سمپاتیکی در پاسخ به دوره‌های ورزشی، مکانیسم‌های ردوکس و ترشح در حالت استراحت را در CHF و سایر حالات سمپاتو-حرکی تنظیم می‌کند که می‌تواند عوارض قلبی در بیماران مبتلا به HF را کاهش دهد (۳۰).

RAS با تنظیم فشار خون و تعادل الکترولیت‌ها، نقش مهمی در فیزیولوژی قلب و عروق دارد. RAS عمدتاً توسط هر دو آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و آنزیم مبدل آنژیوتانسین نوع ۲ (ACE2) تنظیم می‌شود (۳۴). آنزیم ACE باعث تبدیل Ang-1 به Ang-2 می‌شود. در مطالعات پیشین گزارش شده است که در



26.

4. Khoury EE, Kinaneh S, Aronson D, Amir O, Ghanim D, Volinsky N, et al. Natriuretic peptides system in the pulmonary tissue of rats with heart failure: potential involvement in lung edema and inflammation. *Oncotarget*. 2018;9(31):21715.

5. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Inter Med*. 1999;159(11):1197-204.

6. Dyck GJ, Raj P, Zieroth S, Dyck JR, Ezekowitz JA. The effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease and heart failure: a narrative review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(4):904.

7. Mansouri A, Baraz S, Elahi N, Miladinia M, Malehi AS. The Status Of Quality Of Life And Adaptation Of Patients With Heart Failure To Their Disease In Shushtar, Khuzestan Province. *Jundishapur J Chronic Dis Care*. 2017;6(1).

8. Sung MM, Dyck JR. Therapeutic potential of resveratrol in heart failure. *Ann New York Acad Sci*. 2015;8(1):32-45.

9. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen H-D, Lam CS, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3741-42.

10. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Eng J Med*. 2016;375(19):1868-77.

11. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-9.

12. Alenina N, dos Santos RAS. Angiotensin-(1-7) and Mas: a brief history. *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS)*. 2015:155.

13. Piepoli MF, Binno S, Coats AJ, Cohen-Solal A, Corrà U, Davos CH, et al. Regional differences in exercise training implementation in heart failure: findings from the Exercise Training in Heart Failure (ExTraHF) survey. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(9):1142-8.

14. Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, Clark AM, Tomczak CR, Nelson MD, et al. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update. *Progress Cardiovasc Dis*. 2019;62(2):163-71.

15. Pandey A, Segar MW, Singh S, Reeves G, O'Connor C, Pina I, et al. Frailty Status Modifies the Efficacy of Exercise Training Among Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Analysis From the HF-ACTION Trial. *Circulation*. 2022;10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059983.

16. Guo C, Chen MJ, Zhao JR, Wu RY, Zhang Y, Li

از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به حجم پایین آزمودنی‌ها و همچنین سطوح بیماری آن‌ها می‌باشد و ممکن است که نتایج تحقیق حاضر قابل تعمیم به همه بیماران مبتلا به HF نباشد. از طرفی در تحقیق حاضر فقط سطوح سرمی این آنزیم‌ها سنجیده شد و ممکن است که اثر این تغییرات در بافت‌های مختلف متفاوت باشد؛ چون در تحقیقات حیوانی انجام شده (۲۸ و ۲۹) که توسط ژو و همکاران و آمریکو و همکاران انجام شده بود، نتایج متفاوتی را گزارش کردند که ممکن است به خاطر تفاوت در بافت‌های مورد اندازه‌گیری در دو تحقیق باشد که نشان دهنده نیاز به تحقیقات بیشتری در این خصوص می‌باشد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج تحقیق حاضر می‌توان گفت که تمرینات بازتوانی بر اساس تمرینات هوازی تداومی از طریق افزایش ACE2 می‌تواند موجب تعدیل دستگاه رنین-آنژیوتانسین و کاهش Ang-2 نسبت به Ang I شود و از طریق محور ACE2/Mas/Ang-(1-7) موجب تعدیل فشارخون و کاهش عوارض قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به HF شود.

### تقدیر و تشکر

مطالعه حاضر بخشی از رساله دکتری نویسنده اول ثبت شده در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علی‌آباد کتول می‌باشد. نویسندگان از تمامی کسانی که در انجام این تحقیق همکاری داشتند، کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آورند.

### References

1. Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. *Clin Hyperten*. 2020;26(1):1-8.
2. Ghalavand A, Shakeriyan S, Monazamnezhad A, Delaramnasab M. The effect of resistance training on cardio-metabolic factors in males with type 2 diabetes. *Jundishapur J Chronic Dis Care*. 2014;3(4):e23346.
3. Jing MY, Li XY, Hao XY, Song GM. The impact of inspiratory muscle training on exercise capacity and inspiratory muscle strength in heart failure patients: a meta-analysis. *TMR Non-drug Ther*. 2019;2(4):117-

- QQ, et al. Exercise training improves cardiac function and regulates myocardial mitophagy differently in ischaemic and pressure-overload heart failure mice. *Experim Physiol.* 2022.
17. Ghalavand A, Delaramnasab M, Sayari A, Heydari M, Rostami D. The effect of resistance training on cardiometabolic factors in men with type 2 diabetes. *Quart J Caspian Health Aging.* 2016;1(1):15-21.
18. Ghalavand A, Saki H, Nazem F, Khademitab N, Behzadinezhad H, Behbodi M, et al. The Effect of Ganoderma Supplementation and Selected Exercise Training on Glycemic Control in Boys With Type 1 Diabetes. *Jundishapur J Med Sci.* 2021;20(4):356-65.
19. Jafari A, Farajpour KS, Alipour M. Effect of one-month concurrent training with or without caffeine supplementation on resting energy expenditure and leptin resistance in overweight women. *Daneshvar med.* 2019.
20. Monazamnezhad A, Habibi A, Majdinasab N, Ghalavand A. The effects of aerobic exercise on lipid profile and body composition in women with multiple sclerosis. *Jundishapur J Chronic Dis Care.* 2015;4(1).
21. Ghalavand A, Motamedi P, Rajabi H, Khaledi N. The Effect of Six Weeks of Aerobic Training on Serum and Muscle Levels of Ascorbic Acid and SVCT2 of Soleus Muscle Tissue in Wistar Rats. *Jundishapur Sci Med J.* 2019;17(5):481-90.
22. Ghalavand A, Shakeryan S, Nikbakht A, Mehdipour A, Monazamnezhad A, Delaramnasab M. Effects of aerobic training on cardiorespiratory factors in men with type 2 diabetes. *J Diabetes Nurs.* 2014;2(2):8-17.
23. Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, et al. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J.* 2009;158(4):S24-S30.
24. Mahmoodinezhad S, Shakerian S, Ghalavand A, Motamedi P, Delaramnasab M. The Effect of Acute Training and Circadian Rhythm on Blood Hemostasis in Female Athletes. *Int J Basic Sci Med.* 2016;1(1):8-12.
25. Ghalavand A, Delaramnasab M, Ghanaati S. Comparison of the effect of telenursing and aerobic training on cardiometabolic and anthropometric indices in patients with type 2 diabetes. *Razi J Med Sci.* 2021;28(4):34-45.
26. Talebifard H, Asgharpour H, Rezaeeshirazi R, Saiari A. The effect of eight weeks of combined continuous aerobic training with inspiratory muscle training on maximal oxygen consumption, cardiac function indices and pulmonary volumes in patients with heart failure. *Razi J Med Sci.* 2021;28(6):20.
27. Frantz EDC, Prodel E, Braz ID, Giori IG, Bargut TCL, Magliano DAC, et al. Modulation of the renin-angiotensin system in white adipose tissue and skeletal muscle: focus on exercise training. *Clin Sci.* 2018;132(14):1487-507.
28. Zhu Z, Fu C, Ma W, Ma G. Regulatory mechanism of aerobic exercise on cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Chinese Journal of Tissue Eng Res.* 2022;26(14):2231.
29. Américo ALV, Muller CR, Vecchiatto B, Martucci LF, Fonseca-Alaniz MH, Evangelista FS. Aerobic exercise training prevents obesity and insulin resistance independent of the renin angiotensin system modulation in the subcutaneous white adipose tissue. *PloS One.* 2019;14(4):e0215896.
30. Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, Wang H. Modulation of angiotensin II signaling following exercise training in heart failure. *Am J Physiol Heart Circul Physiol.* 2015;308(8):H781-H91.
31. Jokar M, Ghalavand A. Improving endothelial function following regular pyramid aerobic training in patients with type 2 diabetes. *Razi J Med Sci.* 2021;28(6):60-9.
32. Eckenstaler R, Sandori J, Gekle M, Benndorf RA. Angiotensin II receptor type 1—An update on structure, expression and pathology. *Biochem Pharmacol.* 2021;192:114673.
33. Ferraino KE, Cora N, Pollard CM, Sizova A, Maning J, Lymperopoulos A. Adrenal angiotensin II type 1 receptor biased signaling: The case for “biased” inverse agonism for effective aldosterone suppression. *Cell Signall.* 2021;82:109967.
34. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Clerico A. Evaluation of pathophysiological relationships between renin-angiotensin and ACE-ACE2 systems in cardiovascular disorders: From theory to routine clinical practice in patients with heart failure. *Critic Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(8):530-45.