

Research Paper

The Effect of Cardiac Rehabilitation on Endostatin Levels in Patients With Atherosclerosis After Coronary Artery Bypass Grafting



Seyed Hadi Seyedi¹ , *Rambod Khajei¹ , Amir Rashid Lamir² , Mohammad Reza Ramezan Poor³ , Jamshid Mehrzad⁴

1. Department of Physical Education & Sport Sciences, Neyshabour Branch, Islamic Azad University, Neyshabour, Iran.
2. Department of Physical Education & Sport Sciences, Ferdowsi University, Mashhad, Iran.
3. Department of Physical Education & Sport Sciences, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.
4. Department of Biochemistry Sciences, Neyshabour Branch, Islamic Azad University, Neyshabour, Iran.



Citation: Seyedi SH, Khajei R, Rashid Lamir A, Ramezan Poor MR, Mehrzad J. [The Effect of Cardiac Rehabilitation on Endostatin Levels in Patients With Atherosclerosis After Coronary Artery Bypass Grafting (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2020; 23(4):498-511. <https://doi.org/10.32598/JAMS.23.4.6101.1>

<https://doi.org/10.32598/JAMS.23.4.6101.1>



Article Info:

Received: 29 Jan 2020

Accepted: 09 Jun 2020

Available Online: 01 Oct 2020

Keywords:

Endostatin, Aerobic resistance training, CABG patients

ABSTRACT

Background and Aim Coronary Artery Disease (CAD) is one of the leading causes of death and mortality in today's societies. Physical activity increases some of the influential factors for this disease. The purpose of this study was to investigate the effect of 8 weeks of aerobic and resistance training on endostatin in patients with Coronary Artery Bypass Graft (CABG).

Methods & Materials The study participants were 24 male patients who were randomly divided into the experimental (n=12) and control (n=12) groups with Mean±SD age of 55.37±6.90 years, weight 75.45±5.87 kg, height 173.27±3.36 cm and body mass index of 25.11±1.55 kg/m². The experimental group performed 8 weeks of aerobic and resistance training (3 sessions per week and 1.5 hours per session) based on the measurements, while the control group did not exercise during this period. To measure endostatin concentrations, blood samples were taken 48 hours before and 48 hours after the last training session while all subjects were fasting. Data were analyzed using the Shapiro-Wilk test to normalize the data and Student t-test in independent and correlated groups at the significant level of 0.05.

Ethical Considerations This article was ethically approved by Azad University of Neyshabur (Ethics Code IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1398.018) and with the Clinical Trial Code IRCT20191228045916N1 in the Iranian Registry of Clinical Trials.

Results The present study showed that the aerobic and resistance training group significantly decreased endostatin concentrations (P=0.001) (t=1.672) compared with the control group.

Conclusion Based on the findings, aerobic and resistance training decreases endostatin concentrations, known as an anti-angiogenic factor.

Extended Abstract

1. Introduction

C

oronary heart disease is one of the leading causes of death in today's society [1]. Patients with myocardial infarction and those

who have undergone surgery, despite the improvement of the symptoms of the disease and the relative increase in life expectancy, suffer from problems such as insufficient useful life, multiple hospitalizations, and psychological and social problems. Accordingly, some researchers suggest dif-

* Corresponding Author:

Rambod Khajei, PhD.

Address: Department of Physical Education & Sport Sciences, Neyshabour Branch, Islamic Azad University, Neyshabour, Iran.

Tel: +98 (915) 1141409

E-mail: r.khajeie@gmail.com

ferent exercises to improve the quality of life and increase the functional capacity of these patients [2].

In the study of Banerjee et al. it was reported that exercise capacity is the strongest predictor of deaths caused by cardiovascular events [3, 4]. This study has also shown that muscle strength and functional capacity are reduced in heart patients. Due to its attractiveness and low cost, exercise can be an incentive for patients to participate in (cardiac) rehabilitation programs and can be used in the form of multidisciplinary programs to increase mental health, functional capacity and quality of life of cardiovascular patients [5]. The aim of this study was to evaluate the effect of eight weeks of resistance-aerobic training on endostatin levels in patients with Coronary Artery Bypass Grafting (CABG).

2. Materials and Methods

The participants of this study consisted of 24 male patients with a mean age of 55.37 ± 6.90 years, weight 75.45 ± 5.87 kg, height 173.27 ± 3.36 cm, and body mass index 1.55 ± 25.11 kg/sq (Table 1), who were randomly divided into experimental (n=12) and control (n=12) groups. According to the assessments (cardiopulmonary status and exercise tolerance test), the experimental group performed eight weeks of resistance-aerobic exercise for one to one and a half hours (3 sessions per week) and the control group was without exercise during this period. To measure endostatin levels, blood samples were taken 48 hours before the start of the protocol and also 48 hours after the last session of the protocol while all subjects were fasting (Table 2). For data analysis, Shapiro-Wilk test was

used to normalize the data and Student's t-test was used in independent and correlated groups at a significance level of 0.05.

3. Results

The normality of the data was evaluated using Shapiro-Wilk test. Data analysis in correlated and dependent groups was performed by paired-sample t-tests using SPSS V. 21 at a significant level of $P \leq 0.05$.

The results showed that in the aerobic-resistance exercise group, a significant decrease was observed in endostatin levels ($P=0.001$) ($T=1.672$) compared to the control group (Table 3). Also, paired-sample t-test data based on the pre-test and post-test measurements in the experimental group showed a significant decrease in endostatin levels ($P=0.001$) ($T=7.883$) (Figure 1).

4. Discussion and Conclusion

One of the most important anti-angiogenic factors of endostatin is that according to the results of many studies, this variable is affected by sports activities [31-37]. Studies show that endurance exercise increases the shear stress of bloodstream, increases the activity of endothelial nitric oxide synthetase and increases the antioxidant capacity, which has positive effects on endothelial function, especially in cardiovascular patients [32-34]. Brixius et al. (2008) reported that endostatin levels decreased in response to prolonged aerobic activity in obese men [45].

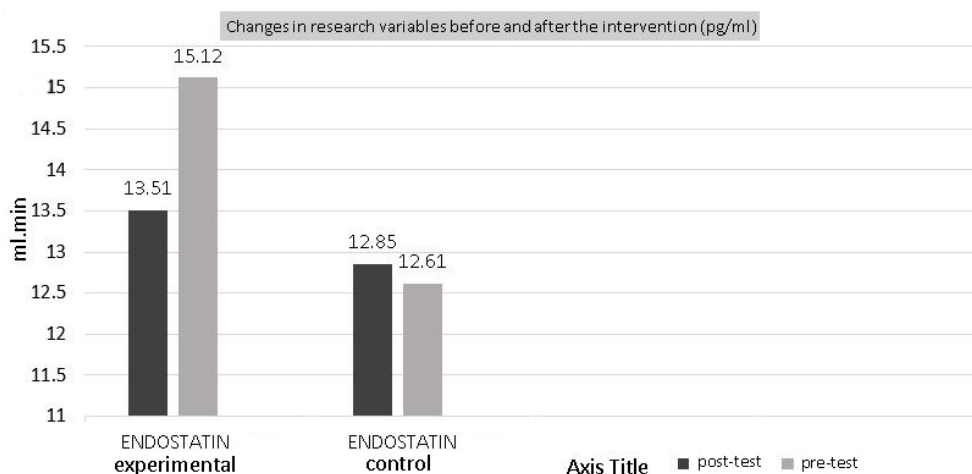


Figure 1. Mean of variables between the two groups before and after the training period (pg/ml)

This figure shows the changes in research variables in the aerobic-resistance training group compared to the control group.

Table 1. Specifications of the participants

Groups	Mean±SD			
	Age (Y)	Height (cm)	Weight (kg)	BMI
Control	56.16±7.50	173.50±3.69	76.16±5.23	25.28±1.34
Experimental	54.58±6.47	173.04±3.15	74.75±6.60	24.94±1.80

Table 2. Combined rehabilitation program

	Exercise	Week Intensity	First	Second	Third	Fourth	Fifth	Sixth	Seventh	Eighth	
Aerobic exercise	Treadmill	Intensity (percentage)	60-80	60	60	65	65	70	75	75	80
		Duration (minutes)	20-30	20	20	33	24	26	28	30	30
	Arm ergometer	Intensity (percentage)	30-50	30	30	35	35	40	45	45	50
		Duration (minutes)	8-10	8	8	9	9	9	10	10	10
	Ergometer bike	Intensity (percentage)	30-50	30	30	35	35	40	45	45	50
		Duration (minutes)	10-12	10	10	10	11	11	11	12	12
Resistance exercise	The patient's body parts		7-15	7-10	10-15						
	Yellow Thera-Band	Intensity (number of repetitions)	7-15		7-10	10-13	13-15				
	Pink Thera-Band		7-15				7-10	10-13	13-15		

Table 3. Intragroup and intergroup changes of research variables ($P \leq 0.005$)

Variables	Intergroup Changes		Intragroup Changes (Control)		Intragroup Changes (Experimental)	
	F	P	T	P	T	P
endostatin	1.672	0.001	0.826	0.426	8.205	0.001

Suhr et al. (2010) showed that six months of endurance activity significantly reduced endostatin levels in male runners [46]. Rullman et al. (2007) showed that one session of resistance exercise had no effect on reducing endostatin [48]. The lack of discrepancy between their results and the results of the present study may be due to the dissimilarity of the subjects, exercises and duration of the research. The mechanism of endostatin reduction in response to exercise is not yet known, but it is possible that exercise reduces the rate of metamorphosis in the extracellular matrix, which may prevent endostatin from dissociating from collagen [49].

According to the results of this study, which examined the effect of eight weeks of resistance-aerobic exercise on anti-angiogenic factors, it was found that these exercises increased blood supply to the myositis due to increased angiogenic factors and also by reducing anti-angiogenic agents in the bloodstream had a significant effect on reducing the complications of cardiovascular disease. Also, according to the results of the research consistent with the present study, it is suggested that in patients with cardiovascular disease and CABG patients, exercise along with other clinical

therapies - as a non-pharmacological method and efficient prevention - should be considered.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This article was ethically approved by Azad University of Neyshabur (Ethics Code IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1398.018) and with the Clinical Trial Code IRCT20191228045916N1 in the Iranian Registry of Clinical Trials.

Funding

The paper was extracted from the PhD. dissertation of the first author, Department of Physical Education & Sport Sciences, Neyshabour Branch, Islamic Azad University, Neyshabour.

Authors' contributions

Conceptualization, research method, sampling and drafting: Seyed Hadi Seyedi; Data analysis: Rambod Khajei, Amir Rashid Lamir; Editing and finalization: All authors.

Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors of this article would like to thank the participants and those who helped in this research, as well as the cardiac rehabilitation department of Javad Al-Aeme Hospital in Mashhad City.

This Page Intentionally Left Blank

تأثیر باز توانی قلبی بر سطوح اندوستاتین در بیماران مبتلا به آترواسکلروز پس از بای پس عروق کرونر

سیدهادی سیدی^۱، رامبد خواجه‌ای^۱، امیررشیدلمیر^۲، محمدرضا رمضان‌پور^۳، جمشید مهرزاد^۴

۱. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران.

۲. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی، مشهد، ایران.

۳. گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران.

۴. گروه بیوشیمی، واحد نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، نیشابور، ایران.

چکیده

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۰۹ بهمن ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۲۰ خرداد ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۰ مهر ۱۳۹۹

زمینه و هدف: بیماری عروق کرونر قلب یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر افراد در جوامع امروز است. فعالیت‌های ورزشی سبب افزایش برخی فاکتورهای تأثیرگذار بر این بیماری می‌شود. هدف از این پژوهش تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی - هوازی بر سطوح اندوستاتین در بیماران بای پس عروق کرونر (CABG) بود.

مواد و روش‌ها: شرکت‌کننده‌های این پژوهش را ۲۴ مرد بیمار تشکیل می‌دادند که به صورت تصادفی به دو گروه آزمایش (دوازده نفر) و کنترل (دوازده نفر) با میانگین سن $61/90 \pm 55/27$ ساله، وزن $75/45 \pm 5/87$ کیلوگرم، قد $173/27 \pm 2/36$ سانتی‌متر و شاخص توده بدن $25/11 \pm 1/55$ کیلوگرم / مربع تقسیم شدند. گروه آزمایش هشت هفته تمرین مقاومتی - هوازی را با توجه به ارزیابی‌ها (وضعیت قلبی‌ریوی و تست تحمل ورزش) به مدت یک الی یک ساعت و نیم انجام دادند (سه جلسه در هفته) و گروه کنترل در این مدت بدون تمرین بودند. جهت اندازه‌گیری سطوح اندوستاتین، نمونه‌گیری خونی ۴۸ ساعت قبل از شروع پروتکل و همچنین ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه پروتکل در حالی که همه آزمودنی‌ها ناشتا بودند انجام شد. برای تحلیل داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک جهت نرمال کردن داده‌ها و از آزمون تی استودنت در گروه‌های مستقل و همبسته در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی: این پژوهش پس دریافت کد اخلاق IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1398-018 و همچنین کد بالینی IRCT20191228045916N1 انجام شده است.

یافته‌ها: پژوهش حاضر نشان داد گروه تمرینات مقاومتی - هوازی، کاهش معنی‌داری در سطوح اندوستاتین ($P=0/001$) ($T=1/672$)، در مقایسه با گروه کنترل داشته است.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌ها، به نظر می‌رسد که تمرین مقاومتی - هوازی سطوح آندوستاتین را کاهش می‌دهد که به عنوان یک عامل ضد رگ‌زایی شناخته می‌شود.

کلیدواژه‌ها:

اندوستاتین، تمرینات مقاومتی - هوازی، بیماران آترواسکلروز پس از بای پس عروق کرونر

مقدمه

انفارکتوس میوکارد یکی از دلایل اصلی مرگ‌ومیر در سرتاسر جهان است که با افزایش در انسداد عروقی ایجاد می‌شود [۱]. این ناهنجاری منجر به تغییرات ساختاری - مولکولی در سلول‌های قلبی و ماتریکس خارج سلولی می‌شود و به عنوان مرگ سلول‌های قلبی - که در نتیجه کاهش جریان خون طولانی‌مدت به وسیله یک پلاک، فرسایش، قطع جریان خون، افزایش نیاز به اکسیژن یا کاهش تأمین اکسیژن رخ می‌دهد - تعریف شده است [۲].

بیماری‌های ایسکمیک قلبی گروهی از سندرم‌های مرتبط باهم هستند که به دلیل محرومیت از اکسیژن، ناشی از کاهش

خون‌رسانی به میوکارد ایجاد می‌شود. شایع‌ترین علت ایسکمی میوکارد، بیماری آترواسکلروز انسدادی شریان کرونر است. به همین دلیل بیماری‌های ایسکمیک قلبی را معمولاً بیماری عروق کرونر می‌نامند [۳].

آترواسکلروز به عنوان شایع‌ترین علت ایسکمی میوکارد، همچنان علت قابل توجه مرگ‌ومیر و ناتوانی در جوامع پیشرفته است. پیشگویی‌ها حاکی از این است که تا سال ۲۰۲۱ بیماری‌های قلبی عروقی و آترواسکلروز بیشترین بیماری‌ها خواهند بود و در صورت عدم پاسخ‌گویی این بیماری‌ها به درمان دارویی، یکی از مؤثرترین روش‌های درمانی این بیماری، بای پس عروق کرونر^۱

1. Coronary Artery Bypass Graf (CABG)

* نویسنده مسئول:

دکتر رامبد خواجه‌ای

نشانی: نیشابور، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نیشابور، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی.

تلفن: ۱۱۴۱۴۰۹ (۹۱۵) ۹۸+

پست الکترونیکی: r.khajeie@gmail.com



باشد و در قالب برنامه‌ای چندجانبه برای افزایش سلامت روانی، افزایش ظرفیت عملکردی زندگی بیماران قلبی-عروقی به کار برده شود [۱۶].

با توجه به اینکه افزایش چگالی مویرگی و بیویژن میتوکندریایی در عضلات اسکلتی و همین‌طور بافت قلب، از مقدمات مهم توسعه توان هوازی و نیز پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها به شمار می‌رود، شناخت صحیح فعالیت‌های ورزشی که به بهترین شکل ممکن سبب بروز پدید رگ‌زایی می‌شوند، اهمیت بسزایی دارد [۱۷]. از طرفی پاسخ عوامل رگ‌زایی به فعالیت‌های ورزشی مقاومتی مورد بحث و جدل است و پژوهشگران انجام پژوهش‌هایی با پروتکل‌های مختلف را اجتناب‌ناپذیر می‌دانند [۱۸]. علاوه بر این، شواهد پژوهشی از بیماران و مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که هورمون‌های پپتیدی و رشدی می‌توانند عامل کمک‌های برای رگ‌زایی باشند، اما هنوز ابهامات فراوانی در این زمینه وجود دارد که نیازمند بررسی و پژوهش بیشتر است [۱۸، ۱۹].

پژوهش‌ها نشان می‌دهند هر دو برنامه تمرینی ترکیبی و هوازی ایمن هستند و موجب بهبود وضعیت عملکردی و کیفیت زندگی بیماران قلبی می‌شوند؛ اما هنوز اختلاف‌های زیادی در مورد شدت، مدت و نوع برنامه تمرینی بهینه جهت استفاده از مزایای حداکثری این قبیل برنامه‌ها وجود دارد. در این راستا، گائینی و همکاران گزارش کردند که برنامه تمرینی ترکیبی هوازی-مقاومتی و تمرین هوازی، هر دو می‌توانند موجب بهبود ظرفیت عملکردی بیماران قلبی پس از عمل بای‌پس شریان کرونر شوند [۲۰]. در حالی که گروبی و همکاران گزارش دادند که تمرین قدرتی در مقایسه با تمرین استقامتی موجب افزایش بیشتری در ظرفیت عملکردی خواهد شد [۲۱].

پاژک و همکاران به بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر عوامل رشدی در افراد جوان پرداختند. نتیجه‌گیری این‌گونه بود که افزایش عوامل رشدی می‌تواند بر روند سازگاری‌های انسان به فعالیت ورزشی اثر بگذارد. به علاوه، نشان داده شده است که تمرین مقاومتی باعث کاهش عوامل پاتولوژیک بیماری‌ها می‌شود [۲۲].

با توجه به اینکه اکثر مطالعات پیشین روی نمونه‌های غیرانسانی و حیوانی یا نمونه‌های انسانی سالم انجام شده است و مطالعات معدودی در این زمینه روی بیماران بای‌پس قلبی در کشورمان صورت گرفته، بنابراین لزوم اجرای مطالعات کنترل‌شده بیشتری که به بررسی و ارائه یک برنامه تمرین بازتوانی قلبی بهتر و مفیدتر بپردازد بیش از پیش احساس می‌شود. بنابراین، هدف مطالعه حاضر تأثیر بازتوانی قلبی بر سطوح اندوستاتین، در بیماران مبتلا به آترواسکلروز پس از بای‌پس عروق کرونر است.

است [۴]. برنامه‌های توان‌بخشی به منظور محدود کردن اثرات جسمی و روانی بیماری‌های قلبی-عروقی، کاهش خطر مرگ ناگهانی یا سکتة مجدد، کنترل علائم قلبی و تثبیت یا معکوس کردن روند آترواسکلروز و بهبود موقعیت روحی-اجتماعی است [۵]. رشیدلمیر و همکاران نشان دادند که فعالیت‌های ورزشی سبب بهبود وضعیت قلب و عروق و کاهش ریسک فاکتورهای آن‌ها می‌شود [۶]. علوی‌زاده و همکاران گزارش کردند که انجام فعالیت‌های ورزشی با هدف بازتوانی بیماران قلبی بعد از عمل، موجب بهبود عملکرد قلبی-عروقی و توانایی عملکردی آن‌ها می‌شود [۷]. سازگاری‌های متعددی پس از تمرین‌های ورزشی در بدن ایجاد می‌شود که منجر به عملکرد بهینه اندام‌های بدن می‌شود. یکی از مهم‌ترین این سازگاری‌ها، افزایش جریان خون و تأمین مواد سوخت‌وسازی اندام‌ها و دفع بهتر مواد زائد است که در غالب، افزایش چگالی مویرگی عضله اسکلتی و قلبی همراه با رشد مویرگ‌های جدید و با عنوان رگ‌زایی^۲ صورت می‌گیرد [۸]. این تغییرات هنگام فعالیت ورزشی در ساختار عروقی عضله اسکلتی برای رفع شرایط استرسی رخ می‌دهد [۹].

هرگونه کاهش در سطوح اکسیژن، مجموعه‌ای از پاسخ‌های حاد و مزمن در بدن را موجب می‌شود که مکانیسم‌های تنظیم هموستاتیک در سیستم قلبی-عروقی و تنفسی را به سرعت برای حفظ اکسیژن در متابولیسم طبیعی وارد عمل می‌کند [۱۰]. مهم‌ترین سازگاری حاصله در کمبود اکسیژن، آنژیوژنز است. آنژیوژنز یا رگ‌زایی به معنی افزایش چگالی مویرگ‌های عضله قلبی و اسکلتی است که به صورت جوانه زدن یا تقسیم طولی از رگ قبلی به وجود می‌آید و در پاسخ به محرک‌هایی مانند هیپوکسی، نیروهای همودینامیک (تنش برشی، کشش مکانیکی بافت) و عوامل متابولیکی (شامل فاکتورهای رشدی) فعالیت خود را از سر می‌گیرد [۱۱-۱۳].

اندوستاتین یکی از مهم‌ترین فاکتورهای آنژیواستاتیکی است که قطعه جداشده از کلژن XVIII و دارای حجم مولکولی ۲۰ کیلو دالتون است. این فاکتور بازدارنده توسط بافت‌های مختلفی در بدن تولید می‌شود. مکانیسم بازدارندگی اندوستاتین به این شکل است که این فاکتور به فاکتور رگ‌زایی فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی عروقی^۲ متصل شده و مانع از عملکرد آن می‌شود و بدین ترتیب مانع از تکثیر سلول‌های اندوتلیال می‌شود و همچنین اندوستاتین مانع از تخریب غشای مویرگ می‌شود که این امر در نهایت مانع از مهاجرت سلول‌های اندوتلیال می‌شود [۱۴]. در واقع اندوستاتین با ممانعت از تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال، مانعی برای رشد شبکه مویرگی اندوتلیال می‌شود [۱۵].

تمرینات ورزشی به سبب کم‌هزینه و جذاب بودن می‌توانند مشوقی برای شرکت بیماران در برنامه‌های بازتوانی و نوتوانی قلبی

2. Angiogenesis.

3. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

مواد و روش‌ها

این پژوهش از نوع نیمه‌تجربی است که با طرح پیش و پس‌آزمون با کد اخلاق IR.IAU.NEYSHABUR.REC.1398.018 و همچنین کد بالینی IRCT20191228045916N1 روی دو گروه اجرا شد. در ابتدا نحوه اجرای پژوهش برای شرکت‌کنندگان توضیح داده شد که ۲۴ نفر از مردانی که تحت عمل جراحی بای‌پس قرار گرفته بودند، با توجه به معیارهای ورود به پژوهش (سلامتی فرد از لحاظ شناختی، بینایی و شنوایی و نداشتن فشارخون سیستولی بیشتر از ۱۶۰ میلی‌مترجیوه و دیاستولی بالاتر از ۱۰۰ میلی‌مترجیوه عدم استفاده از وسایل کمکی نظیر واکر) شرکت‌کننده‌ها به طور تصادفی به دو گروه دوازده نفری آزمایش و کنترل تقسیم شدند (جدول شماره ۱). در صورت وجود محدودیت‌های آئزین صدری ناپایدار، نارسایی قلبی جبران‌نشده، انفارکتوس قلبی، اریتمی‌های بطنی، مصرف سیگار یا الکل یا شرکت در تمرینات دیگر نمونه‌ها از مطالعه حذف می‌شدند. متغیرهای زمینه‌ای شامل سن (سال) قد (سانتی‌متر) / توسط دستگاه SECA دیجیتال ساخت آلمان با دقت ۰/۱ کیلوگرم، درصدچربی بدن و شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع) توسط دستگاه دیجیتالی Inbody720 ساخت کره جنوبی، ضربان قلب (ضربان در دقیقه) توسط دستگاه ضربان سنج پولارمدل F1tm ساخت کشور فنلاند، فشار خون استراحتی (میلی‌متر جیوه) با دستگاه فشارسنج عقربه‌ای ALPK-2 مدل ۵۰۰- و همچنین زمان‌های تمرین شرکت‌کننده‌ها توسط زمان‌سنج دیجیتال با دقت ۰/۰۱ ثانیه اندازه‌گیری شد. آزمودنی‌ها با دامنه سنی $6/9 \pm 55/27$ (سال)، وزن $5/87 \pm 75/45$ (کیلوگرم) و شاخص توده بدن $1/56 \pm 25/11$ (وزن بر قد^۲) و با شیوه نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. افراد شرکت‌کننده در گروه آزمایش در بخش بازتوانی بیمارستان فوق تخصصی قلب جوادالامنه مشهد تمرینات مقاومتی - هوازی را به اتمام رساندند و گروه کنترل شامل افرادی بودند که در دوره تمرینات مقاومتی - هوازی پس از عمل جراحی شرکت نمی‌کردند و هیچ‌گونه فعالیت منظم فیزیکی نداشتند.

پروتکل تمرینی

در این پژوهش برنامه هشت‌هفته‌ای تمرین مقاومتی - هوازی به طور هم‌زمان توسط بیماران انجام شد.

تمرین هوازی: بیماران در یک دوره ۲۴ جلسه‌ای، تمرینات ورزشی را به صورت سه روز در هفته انجام دادند. هر جلسه بازتوانی قلبی، با توجه به ارزیابی‌ها (وضعیت قلبی‌ریوی و تست تحمل ورزش) به مدت یک الی یک ساعت و نیم انجام شد. برنامه درمانی عبارت بود از: راه رفتن روی تردمیل (۲۰ تا ۳۰ دقیقه)، رکاب زدن روی دوچرخه ثابت (۱۰ تا ۱۲ دقیقه) و استفاده از ارگومتردهستی (۱۰ دقیقه). همه افراد این گروه تمرینات فوق

را طی هر جلسه درمانی انجام دادند. در هر جلسه درمانی، از تمرینات کششی برای گرم کردن در ابتدا و سرد کردن تدریجی در انتهای برنامه ورزشی، استفاده شد. تمرین با شدت متوسط آغاز شد. به این ترتیب که علاوه بر میزان خستگی و بروز علائم قلبی، ۵۵ درصد حداکثر ضربان قلب در زمان تست ورزش به عنوان ضربان قلب هدف شرکت‌کنندگان در نظر گرفته شد و بر این اساس مدت‌زمان و شدت تمرینات تنظیم شد. شدت و مدت‌زمان تمرینات به تدریج و بر اساس توانایی بیماران افزایش می‌یافت به نحوی که در ۷ الی ۱۰ جلسه آخر به ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیماران رسید. قبل و بعد از تمرینات هوازی و یک‌بار در زمان سرد کردن، ضربان قلب هدف با استفاده از ضربان‌سنج پولار اندازه‌گیری شد و از طریق فرمول کارونن^۴ (فرمول شماره ۱) محاسبه شد.

$$1. \text{ [ضربان قلب استراحت} + (55 \text{ درصد تا } 75 \text{ درصد)} \times \text{ ضربان قلب استراحت} - \text{ضربان قلب پیشینه}] = \text{ضربان قلب ذخیره}$$

میزان اضافه‌بار تمرین: هر هفته با افزایش شدت تمرین، تقریباً به میزان ۵ درصد به ضربان قلب هدف افزوده شد.

تمرین مقاومتی: شرکت‌کننده‌ها حرکات تمرینی مشخص شده را به مدت هشت هفته و هر هفته سه جلسه، با هشت تکرار در جلسات اولیه و افزایش تعداد تکرار حرکات تا ۱۵ تکرار در جلسات بعدی در سه ست انجام دادند. تمرین مقاومتی عبارت بود از: اسکات با توپ فیزیوبال، فلکشن شانه، فلکشن هیپ، آبداکشن شانه، آبداکشن هیپ، فلکشن آرنج، پلانتر فلکشن مچ پا^۱ و دورسی فلکشن مچ پا^۱. حرکات در ابتدا با هشت تکرار با استفاده از تریباند ضعیف (زردرنگ) انجام شد. سپس در هر جلسه به هر حرکت، دو تکرار افزوده شد تا تعداد تکرارهای هر حرکت به پانزده تکرار برسد. سپس قدرت تریباند (صورتی‌رنگ) افزایش یافت و مجدداً حرکات با هشت تکرار و به‌مرور تا پانزده تکرار در جلسات بعدی افزایش یافت. در انتهای هر جلسه تمرین سرد کردن با حرکات کششی به مدت ۵-۱۰ دقیقه و حرکات آرام‌سازی به مدت ۵-۱۰ دقیقه انجام گرفت (جدول شماره ۲).

نوسانات ضربان قلب بیمار در تمام مراحل تمرین توسط سیستم مونیتورینگ کنترل می‌شد. میزان فشار خون بعد از استفاده از هر دستگاه توسط پرستاران بازتوانی، اندازه‌گیری و ثبت شد. ابتدا تمرینات مقاومتی و سپس تمرینات هوازی انجام گرفت [۲۳].

4. Karunen
5. Shoulder flexion
6. Hp Flexion
7. Shoulder abduction
8. Hip Abduction
9. Elbow Flexion
10. Ankle Plantar
11. Ankle Dorsi flexion

یافته‌ها

نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک بررسی شد. برای تحلیل داده‌ها در گروه‌های همبسته و وابسته، از آزمون تی همبسته و تی وابسته، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ در سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ انجام شد.

نتایج نشان داد در مقایسه بین گروه تمرین مقاومتی - هوازی و گروه کنترل در سطوح اندوستاتین ($P=0.001$) ($T=1/672$)، گروه تمرین هوازی - مقاومتی کاهش معنی‌داری نشان داده است. همچنین داده‌های آزمون تی همبسته اندازه‌گیری‌های پیش و پس‌آزمون در گروه آزمایش کاهش معناداری در سطوح

روش‌های آزمایشگاهی و نمونه‌گیری خون: از تمامی آزمودنی‌ها ۴۸ ساعت قبل از شروع برنامه و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی در حالت ناشتا به میزان ۱۰ سی‌سی از ورید بازویی نمونه‌گیری خونی انجام شد. اندازه‌گیری اندوستاتین، به روش Calorimetry با دستگاه از Hitachi912 کمپانی Roche ساخت کشور آلمان انجام شد. اندازه‌گیری سطوح اندوستاتین به وسیله روش آزمایشگاهی الیزا و با کیت کوزابو الیزا کیت^{۱۲} ساخت کشور چین با حساسیت کمتر از ۰/۳۹ نانوگرم / میلی‌لیتر (حساسیت=۰/۰۳۹) انجام گرفت.

12. Cusabio ELISA kits (china)

جدول ۱. مشخصات آزمودنی‌های شرکت‌کننده

گروه‌ها	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)	شاخص توده بدن
کنترل	۵۶/۱۶±۷/۵۰	۱۷۳/۵۰±۳/۶۹	۷۶/۱۶±۵/۲۳	۲۵/۲۸±۱/۳۴
آزمایش	۵۴/۵۸±۶/۴۷	۱۷۳/۰۴±۳/۱۵	۷۴/۷۵±۶/۶۰	۲۴/۹۴±۱/۸۰



جدول ۲. برنامه ترکیبی بازتوانی

تمرین	نوع تمرین	شدت و مدت تمرین	هفته (شدت)	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
نوار گردان		شدت (درصد)	۶۰-۸۰	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۷۰	۷۵	۷۵	۸۰
		مدت (دقیقه)	۲۰-۳۰	۲۰	۲۰	۲۲	۲۲	۲۶	۲۸	۳۰	۳۰
تمرین هوازی	ارگومتر دستی	شدت (وات)	۳۰-۵۰	۳۰	۳۰	۳۵	۳۵	۴۰	۴۵	۴۵	۵۰
		مدت (دقیقه)	۸-۱۰	۸	۸	۹	۹	۹	۹	۱۰	۱۰
دوچرخه کارسنج		شدت (وات)	۳۰-۵۰	۳۰	۳۰	۳۵	۳۵	۴۰	۴۵	۴۵	۵۰
		مدت (دقیقه)	۱۰-۱۲	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۱	۱۱	۱۱	۱۲
تمرین مقاومتی	کش تراباند زرد	شدت (تعداد تکرار)	۷-۱۵	-۱۰	-۱۵	۱۰	۱۰	-۱۳	-۱۵	-۱۰	-۱۵
		شدت (تعداد تکرار)	۷-۱۵	۷	۱۰	۷	۱۰	۱۰	۱۳	۷	۱۰
تمرین مقاومتی	کش تراباند صورتی	شدت (تعداد تکرار)	۷-۱۵	-۱۰	-۱۵	۱۰	۱۰	-۱۳	-۱۵	-۱۰	-۱۵
		شدت (تعداد تکرار)	۷-۱۵	۷	۱۰	۷	۱۰	۱۰	۱۳	۷	۱۰

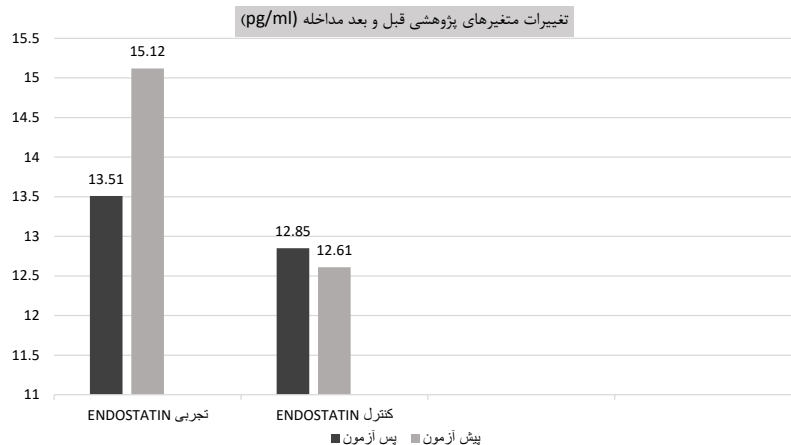


جدول ۳. تغییرات درون گروهی و بین گروهی متغیرهای پژوهش

متغیرها	تغییرات بین گروهی		تغییرات درون گروهی کنترل		تغییرات درون گروهی آزمایش	
	P	F	P	T	P	T
ENDOSTATIN	۰/۰۰۱*	۱/۶۷۲	۰/۴۲۶	۰/۸۲۶	۰/۰۰۱*	۸/۲۰۵

* سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$





تصویر ۱. میانگین متغیرهای دو گروه قبل و بعد از دوره تمرینی (pg/ml)

طریق سبب مهار آنژیوژنز می‌شوند: ۱. مهار مسیر VEGF شامل (الف) مهارکننده‌های تیروزین کیناز مانند SU6668, SU5416, Sunitinib, Sorafenib, PD173074 که گیرنده‌های VEGF, PDGF و FGF را مهار می‌کنند. (ب) آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مهارکننده VEGF گیرنده آن. ۲. مهارکننده‌های ماتریکس متالوپروتئین‌ها مانند AG3340, Marimastat و BAY. ۳. مهارکننده‌های درون‌زاد مانند اندوستاتین، آنژیواستاتین، توستاتین و ترومبواسپوندسین. ۴. مهارکننده‌های کینازهای درون‌سلولی مانند عامل مهارکننده mTOR مانند Temeiroli- mus و عامل مهارکننده پروتئین کیناز C. ۵. آنتاگونیست‌های اینتگرین مانند Vitamxin، آنتی‌اینترگرین آنتی‌بادی، پپتیدهای مسدودکننده عملکرد avb3 و a5b1 اینتگرین یا Cilengitide. ۶. سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها مانند فاکتور نکروز تومور، اینترفرون آلفا و بتا، PF4 و اینترلوکین [۳۵-۳۹].

یک گام مهم در تحقیق در مورد آنژیوژنز کشف مهارکننده‌های رگ‌زایی درون‌زاد مثل آندوستاتین بود. حقیقت مهم این است که این مهارکننده‌ها اثرات ضدتکثیر و ضد مهاجرتی و -pre-apop- totic انتخابی را به طور انحصاری در سلول‌های اندوتلیال نشان می‌دهند. در بین مهارکننده‌های فراوان رگ‌زایی، آندوستاتین جزء معدود مهارکننده‌هایی است که اثرات وسیع ضد رگ‌زایی و قوی از خود نشان می‌دهد [۴۰]. بسیاری از مهارکننده‌های شناخته‌شده، قطعاتی از مولکول‌های بزرگ‌تر هستند. آندوستاتین نیز یک قطعه ۲۰ کیلو دالتونی از دیمین موسوم به دیمین غیرکلاژنی زنجیره a-1 مربوط به کلاژن XVIII است. کلاژن نوع XVIII یکی از پروتئین‌های غشای پایه رگی است. آندوستاتین پروتئینی کروی با دو جفت پیوند دی‌سولفیدی است که هسته مرکزی و ساختارهای پیرامونی را به هم وصل می‌کند که این پیوند دی‌سولفیدی ممکن است مسئول اعمال ضد رگ‌زایی آندوستاتین باشد که با اتصال به VEGF و bFGF سبب مهار رگ‌زایی می‌شود.

آندوستاتین (P=۰/۰۰۱) (T=۷/۸۸۳) را نشان داد (جدول شماره ۳). تصویر شماره ۱، تغییرات متغیرهای پژوهشی را در گروه تمرین تمرینات هوازی - مقاومتی نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد هشت هفته تمرین مقاومتی - هوازی سبب کاهش معنی‌دار در سطوح آندوستاتین مردان میان‌سال در دوره بای‌پس قلبی شد. افزایش چگالی مویرگی^{۱۳} یکی از مهم‌ترین سازگاری‌های فیزیولوژیکی ناشی از تمرینات ورزشی است. تحقیقات بسیاری در زمینه افزایش رگ‌زایی (آنژیوژنز) در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی انجام گرفته است. تعادل بین فرایندهای رگ‌زایی و ضد رگ‌زایی سبب بهبود بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی می‌شود [۲۴، ۲۵]. همچنین انجام فعالیت‌های ورزشی سبب تغییرات آناتومیکی و فیزیولوژیکی در قلب می‌شود؛ سازگاری‌های سلولی میوسیت‌ها^{۱۴} و تغییرات ساختاری قلب از جمله مهم‌ترین این سازگاری‌هاست [۲۶]. از مهم‌ترین فاکتورهای آنتی‌آنژیوژنیکی، آندوستاتین است که نتایج بسیاری از پژوهش‌ها نشان داده‌اند که این متغیر تحت تأثیر فعالیت‌های ورزشی قرار می‌گیرد [۳۱-۳۷].

پژوهش‌ها نشان می‌دهند تمرینات استقامتی سبب افزایش فشار برشی^{۱۵} جریان خون، افزایش فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌شود که اثرات مثبتی بر عملکرد اندوتلیال، به‌ویژه در بیماران قلبی‌عروقی دارد [۳۲-۳۴]. در این پژوهش نیز بخشی از تمرینات ترکیبی، تمرینات استقامتی بود. مهارکننده‌های رگ‌زایی از چندین

13. Increased capillary density
14. Myocytes
15. Shear stress

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این پژوهش که به بررسی اثر هشت هفته تمرین مقاومتی - هوازی روی فاکتورهای ضد رگ‌زایی پرداخت و نشان داد این تمرینات سبب افزایش خون‌رسانی به میوست‌ها به دلیل افزایش عوامل رگ‌زایی می‌شود و از طرفی نیز با کاهش عوامل ضد رگ‌زایی در مسیرهای خون‌رسانی، تأثیر بسزایی در کاهش عوارض ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی دارد و همچنین با توجه به نتایج پژوهش‌های همسو، پیشنهاد می‌شود که در بیماران درگیر با امراض قلبی-عروقی و بیماران CABG، فعالیت‌های ورزشی در کنار دیگر راه‌های درمانی کلینیکی، به عنوان یک روش غیردارویی و حتی یک روش پیشگیری مؤثر و کارآمد مورد توجه قرار گیرد.

در این پژوهش، مردان مبتلا به فشار خون، دیابت، با وزن غیرطبیعی، همچنین با تمرین ورزشی با شدت زیاد مورد بررسی قرار نگرفتند. یکی دیگر از محدودیت‌های تحقیق ما عدم دسترسی به دستگاه ترکیب بدن دگزا بود که روایی بسیار بالاتری نسبت به دستگاه این‌بادی دارد. همچنین به علت کمبود داوطلبان برای شرکت در پژوهش، قادر به افزایش تعداد گروه‌ها نبودیم.

با توجه به محدودیت پژوهش حاضر در مورد پیگیری روند درمان، پیشنهاد می‌شود که در بازه‌های زمانی سه تا شش ماه پس از تمرین هم فاکتورهای قلبی-عروقی بررسی شوند.

پیشنهاد می‌شود اثر برخی مکمل‌ها و ویتامین‌های مؤثر در فرایند رگ‌زایی نیز همراه با تمرینات هوازی مقاومتی مورد استفاده قرار گیرد.

پیشنهاد می‌شود هم‌زمان دیگر فاکتورهای دخیل در فرایند رگ‌زایی و بیوماکرهای خونی مشابه نیز اندازه‌گیری شوند.

پیشنهاد می‌شود برای تعیین اثر جنسیت در پاسخ به تمرین، کار مشابهی روی جامعه زنان انجام شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این پژوهش پس دریافت کد اخلاق IR.IAU. NEYSHABUR.REC.1398.018 و همچنین کد بالینی IRCT20191228045916N1 انجام شده است.

حامی مالی

این پژوهش از رساله دکتری سید هادی سیدی، نویسنده اول، در گروه تربیت‌بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیشابور استخراج شده است.

همچنین اندوستاتین مانع از تخریب غشای پایه مویرگ می‌شود که این امر مانع از مهاجرت سلول‌های اندوتلیال می‌شود. در واقع اندوستاتین با ممانعت از تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال مانعی برای رشد شبکه مویرگی است [۴۴-۴۱]. بریکسیوس و همکاران گزارش کردند میزان اندوستاتین در پاسخ به فعالیت هوازی طولانی‌مدت در مردان چاق کاهش می‌یابد [۴۵]. همچنین سوهر و همکاران ۲۰۱۰ نشان دادند شش ماه فعالیت استقامتی میزان اندوستاتین را در مردان دهنده به طور معناداری کاهش می‌دهد [۴۶]. اما سیدا و همکاران نشان دادند تمرینات ورزشی میزان اندوستاتین را در مردان غیرفعال تغییر نمی‌دهد [۳۰].

شادمهری و همکاران در پژوهشی به بررسی تأثیر تمرینات استقامتی و مقاومتی هم‌زمان بر سطح پلاسمایی فاکتور رشد اندوتلیالی و اندوستاتین زنان غیرفعال پرداختند. در پژوهش آن‌ها دوازده دانشجوی غیرفعال دانشگاهی به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم شدند. تمرین استقامتی شامل دویدن با ۶۵ درصد ضربان قلب حداکثر به مدت ۱۶ دقیقه و تمرینات مقاومتی شامل چهار حرکت پرس پا، پرس سینه، زیر بغل و کشش پا با ۵۰ درصد یک تکرار بیشینه و ۱۰ تکرار و فاصله استراحتی ۱ تا ۲ دقیقه بود. نتایج آن‌ها نشان داد یک جلسه تمرین استقامتی و مقاومتی هم‌زمان سبب افزایش VEGF شد، اما تغییر معناداری در سطوح اندوستاتین مشاهده نشد [۴۷]. رضانی و همکاران در پژوهشی به بررسی سازگاری‌های تمرینی عوامل تحریک‌کننده و مهارکننده آنژیوژنز پس چهار هفته تمرین مقاومتی پیش‌رونده در مردان کم‌تحرک پرداختند. در پژوهش آن‌ها بیست دانشجوی پسر سالم و غیرفعال به روش نمونه‌گیری دردسترس به دو گروه آزمایش و کنترل تقسیم شدند. تمرینات مقاومتی در چهار هفته و در هر هفته سه جلسه برگزار شد. نتایج آن‌ها نشان داد که چهار هفته تمرین مقاومتی سبب افزایش VEGF و NO می‌شود، اما تأثیر معنی‌داری بر اندوستاتین نداشت [۳۱]. همچنین رول من و همکاران نشان دادند یک جلسه تمرینات مقاومتی تأثیری بر کاهش اندوستاتین ندارد [۴۸].

عدم اختلاف نتایج آن‌ها با نتایج حاضر ممکن است به علت عدم تشابه آزمودنی‌ها، تمرینات و مدت‌زمان پژوهش‌ها باشد. مکانیسم کاهش اندوستاتین در پاسخ به تمرینات ورزشی هنوز واضح و معلوم نیست، اما این احتمال داده می‌شود که تمرینات ورزشی میزان دگرگونی را در ماتریکس برون سلولی کاهش می‌دهد و این امر ممکن است مانع از جدا شدن اندوستاتین از کلاژن شود [۴۹].

نتایج تحقیق حاضر نیز سبب کاهش سطوح پلاسمایی اندوستاتین شد که کاهش عوامل ضد رگ‌زایی در مسیرهای خون‌رسانی، تأثیر بسزایی در کاهش عوارض ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی دارد که احتمالاً برای بیماران CABG امتیاز مثبتی تلقی می‌شود.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و تحلیل داده‌ها: سید هادی سیدی؛ روش پژوهش و نمونه‌گیری: رامبد خواجه‌ای و امیر رشیدملیر؛ نگارش متن و بازبینی: کلیه نویسندگان.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی در این پژوهش وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاس‌گزاری خود را از شرکت‌کنندگان و کسانی که در انجام این تحقیق یاری‌رسان بودند و همچنین از بخش بازتوانی قلب بیمارستان تخصصی جوادالامه مشهد و جناب آقای دکتر عماد علوی‌نیا مدیر بخش بازتوانی قلبی بیمارستان تخصصی جوادالامه مشهد، اعلام اعلام می‌دارند.

References

- [1] Vahedi Kojnagh H, Rezaee Melajegh R. [Comparison of quality of life in cardiovascular patients, musculoskeletal patients and healthy subjects (Persian)]. The first national conference on lifestyle and health, 2018 February 15, Yazd. <https://civilica.com/doc/747225/>
- [2] Vahanian A, Ferrari R. Universal definition of myocardial infarction. In: European Society of Cardiology, editor. ESC guidelines desk reference 2010: Compendium of abridged esc guidelines 2010. London: Springer Healthcare Ltd; 2010. [DOI:10.1007/978-1-907673-10-8]
- [3] Rashidlamir A. [Investigation of the effect of aerobic and resistance exercises on peripheral blood mononuclear cells ABCG1 gene expression in female athletes (Persian)]. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci. 2012; 20(1):1-9. <http://jssu.ssu.ac.ir/article-1-1903-en.pdf>
- [4] Nazari N, Hashemi-Javaheeri AA, Rashid-Lamir A, Alaviniya E. Effect of cardiac rehabilitation on strength and balance in patients after coronary artery bypass graft. Zahedan J Res Med Sci. 2014; 16(1):74-8. <https://sites.kowsarpub.com/zjrms/articles/1754.html>
- [5] Saadatnia A, Ebrahim K, Rashidlamir A. Echocardiographic evaluation of the effects of high-intensity interval training on cardiac morphology and function. Arch Cardiovasc Imaging. 2016; 4(1). [DOI:10.5812/acvi.36007]
- [6] Rashidlamir A, Saadatnia A. [Effects of 2 months aerobic exercise on glucose homeostasis index and cardiovascular risk factors (Persian)]. JSSU. 2011; 19(2):219-29. <http://jssu.ssu.ac.ir/article-1-1503-en.html>
- [7] Alsabah Alavizadeh N, Rashidlamir A, Hejazi SM. Effects of eight weeks of cardiac rehabilitation training on serum levels of sirtuin1 and functional capacity of post-coronary artery bypass grafting patients. Med. Lab J. 2019; 13(2):41-7. [DOI:10.29252/mlj.13.2.41]
- [8] Weiner RB, Baggish AL. Exercise-induced cardiac remodeling. Prog Cardiovasc Dis. 2012; 54(5):380-6. [DOI:10.1016/j.pcad.2012.01.006] [PMID]
- [9] Olfert IM, Howlett RA, Wagner PD, Breen EC. Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010; 299(4):R1059-67. [DOI:10.1152/ajpregu.00347.2010] [PMID] [PMCID]
- [10] Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. N Engl J Med. 2011; 365(6):537-47. [DOI:10.1056/NEJMr1011165] [PMID]
- [11] Sica A, Melillo G, Varesio L. Hypoxia: A double-edged sword of immunity. J Mol Med. 2011; 89(7):657-65. [DOI:10.1007/s00109-011-0724-8] [PMID]
- [12] Otrrock ZK, Mahfouz RA, Makarem JA, Shamseddine AI. Understanding the biology of angiogenesis: Review of the most important molecular mechanisms. Blood Cells Mol Dis. 2007; 39(2):212-20. [DOI:10.1016/j.bcmd.2007.04.001] [PMID]
- [13] Zhu H, Zhang S. Hypoxia inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor signaling activation correlates with response to radiotherapy and its inhibition reduces hypoxia-induced angiogenesis in lung cancer. J Cell Biochem. 2018; 119(9):7707-18. [DOI:10.1002/jcb.27120] [PMID]
- [14] Ruge T, Carlsson AC, Larsson A, Årnlöv J. Endostatin: A promising biomarker in the cardiovascular continuum? Biomark Med. 2017; 11(10):905-16. [DOI:10.2217/bmm-2017-0025] [PMID]
- [15] Sponder M, Fritzer-Szekeres M, Marculescu R, Litschauer B, Strametz-Juraneck J. Physical inactivity increases endostatin and osteopontin in patients with coronary artery disease. Heart Vessels. 2016; 31(10):1603-8. [DOI:10.1007/s00380-015-0778-6] [PMID]
- [16] Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, Wahba A, Løvø KT, Gullikstad LR, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: A randomized study of cardiovascular effects and quality of life. Am Heart J. 2009; 158(6):1031-7. [DOI:10.1016/j.ahj.2009.10.003] [PMID]
- [17] Karamanlidis G, Bautista-Hernandez V, Fynn-Thompson F, del Nido P, Tian R. Impaired mitochondrial biogenesis precedes heart failure in right ventricular hypertrophy in congenital heart disease. Circ Heart Fail. 2011; 4(6):707-13. [DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961474] [PMID] [PMCID]
- [18] Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. Ann Intern Med. 2002; 136(1):54-71. [DOI:10.7326/0003-4819-136-1-20021010-00011] [PMID]
- [19] Hammond HK, McKirnan MD. Angiogenic gene therapy for heart disease: A review of animal studies and clinical trials. Cardiovasc Res. 2001; 49(3):561-7. [DOI:10.1016/S0008-6363(00)00257-1]
- [20] Gaieni A. [Comparison of eight weeks of combined and aerobic training on functional capacity, body composition and strength in post-coronary artery bypass graft cardiac patients (Persian)]. Cardiovasc Nurs J. 2013; 2(1):34-41. <http://journal.icns.org.ir/article-1-148-en.html>
- [21] Ghroubi S, Elleuch W, Abid L, Abdenadher M, Kammoun S, Elleuch MH. Effects of a low-intensity dynamic-resistance training protocol using an isokinetic dynamometer on muscular strength and aerobic capacity after coronary artery bypass grafting. Ann Phys Rehabil Med. 2013; 56(2):85-101. [DOI:10.1016/j.rehab.2012.10.006] [PMID]
- [22] Czarkowska-Paczek B, Bartłomiejczyk I, Przybylski J. The serum levels of growth factors: PDGF, TGF- β . J Physiol Pharmacol. 2006; 57(2):189-97. http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/06_06/articles/03_article.html
- [23] Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: Benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. Circulation. 2000; 101(7):828-33. [DOI:10.1161/01.CIR.101.7.828] [PMID]
- [24] Bloor CM. Angiogenesis during exercise and training. Angiogenesis. 2005; 8(3):263-71. [DOI:10.1007/s10456-005-9013-x] [PMID]
- [25] Ghahramani M, Karbalaieifar S. The effect of interval training on cardiac angiogenesis capacity in rats with myocardial infarction. Rep Health Care. 2019; 5(1):9-16. http://jrhc.miau.ac.ir/article_3114.html
- [26] Smith DL, Fernhall B. Advanced cardiovascular exercise physiology. Champaign: Human Kinetics; 2011. https://books.google.com/books/about/Advanced_Cardiovascular_Exercise_Physiol.html?id=gBExM6v-XPcC
- [27] Ma L, Del Soldato P, Wallace JL. Divergent effects of new cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing: shifting the angiogenic balance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(20):13243-7. [DOI:10.1073/pnas.202392199] [PMID] [PMCID]
- [28] Luo J, Hu X, Zhang L, Li L, Zheng H, Li M, et al. Physical exercise regulates neural stem cells proliferation and migration via SDF-1 α /CXCR4 pathway in rats after ischemic stroke. Neurosci Lett. 2014; 578:203-8. [DOI:10.1016/j.neulet.2014.06.059] [PMID]
- [29] Rajabi H, Nasirinezhad F, Bapiran M, Ramezani F. [The effect of two weeks of severe periodic training on SDF-1 α protein, its receptor (CXCR4) and C-Kit in the heart of male rats (Persian)]. Armaghane Danesh. 2018; 23(3):317-33. <http://armaghanej.yums.ac.ir/article-1-2167-fa.html>

- [30] Seida A, Wada J, Kunitomi M, Tsuchiyama Y, Miyatake N, Fujii M, et al. Serum bFGF levels are reduced in Japanese overweight men and restored by a 6-month exercise education. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27(11):1325-31. [DOI:10.1038/sj.ijo.0802408] [PMID]
- [31] Karami S, Ramezani AR. [Adaptation in response of excitation and inhibition factors of angiogenesis after 4 weeks of progressive resistant training in sedentary men (Persian)]. *Horizon Med Sci*. 2016; 22(4):267-74. [DOI:10.18869/acadpub.hms.22.4.267]
- [32] Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation*. 2004; 109(2):220-6. [DOI:10.1161/01.CIR.000109141.48980.37] [PMID]
- [33] Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Jürgens K, Mische E, et al. P3461 Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation and enhances angiogenesis. *Eur Heart J*. 2003; 5(24):670. [DOI:10.1016/S0195-668X(03)96087-8]
- [34] Van Craenenbroeck EM, Beckers PJ, Possemiers NM, Wuyts K, Frederix G, Hoymans VY, et al. Exercise acutely reverses dysfunction of circulating angiogenic cells in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010; 31(15):1924-34. [DOI:10.1093/eurheartj/ehq058] [PMID]
- [35] Wong MLH, Prawira A, Kaye AH, Hovens CM. Tumour angiogenesis: Its mechanism and therapeutic implications in malignant gliomas. *J Clin Neurosci*. 2009; 16(9):1119-30. [DOI:10.1016/j.jocn.2009.02.009] [PMID]
- [36] Rüegg C, Hasmim M, Lejeune FJ, Alghisi GC. Antiangiogenic peptides and proteins: From experimental tools to clinical drugs. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1765(2):155-77. [DOI:10.1016/j.bbcan.2005.09.003] [PMID]
- [37] Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: Regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol*. 2001; 61(3):253-70. [DOI:10.1016/S0006-2952(00)00529-33] [PMID]
- [38] Fayette J, Soria J-C, Armand J-P. Use of angiogenesis inhibitors in tumour treatment. *Eur J Cancer*. 2005; 41(8):1109-16. [DOI:10.1016/j.ejca.2005.02.017] [PMID]
- [39] Dong X, Han ZC, Yang R. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 62(2):105-18. [DOI:10.1016/j.critrevonc.2006.11.006] [PMID]
- [40] Abdollahi A, Hlatky L, Huber PE. Endostatin: The logic of antiangiogenic therapy. *Drug Resist Updat*. 2005; 8(1-2):59-74. [DOI:10.1016/j.drup.2005.03.001] [PMID]
- [41] O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*. 1997; 88(2):277-85. [DOI:10.1016/S0092-8674(00)81848-6]
- [42] Wen W, Moses MA, Wiederschain D, Arbiser JL, Folkman J. The generation of endostatin is mediated by elastase. *Cancer Res*. 1999; 59(24):6052-6. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/59/24/6052>
- [43] Felbor U, Dreier L, Bryant RA, Ploegh HL, Olsen BR, Mothes W. Secreted cathepsin L generates endostatin from collagen XVIII. *EMBO J*. 2000; 19(6):1187-94. [DOI:10.1093/emboj/19.6.1187] [PMID] [PMCID]
- [44] Tan H, Yang S, Feng Y, Liu C, Cao J, Mu G, et al. Characterization and secondary structure analysis of endostatin covalently modified by polyethylene glycol and low molecular weight heparin. *J Biochem*. 2008; 144(2):207-13. [DOI:10.1093/jb/mvn060] [PMID]
- [45] Brixius K, Schoenberger S, Ladage D, Knigge H, Falkowski G, Hellmich M, et al. Long-term endurance exercise decreases antiangiogenic endostatin signalling in overweight men aged 50-60 years. *Br J Sports Med*. 2008; 42(2):126-9. [DOI:10.1136/bjism.2007.035188] [PMID]
- [46] Suhr F, Rosenwick C, Vassiliadis A, Bloch W, Brixius K. Regulation of extracellular matrix compounds involved in angiogenic processes in short- and long-track elite runners. *Scand J Med Sci Sports*. 2010; 20(3):441-8. [DOI:10.1111/j.1600-0838.2009.00960.x] [PMID]
- [47] Shadmehri S, Ahmadi M. The Effect of Concurrent Endurance and Resistance Exercise on Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Endostatin in Inactive Women. *Report of Health Care*. 2016; 2(1):38-45. http://jrhc.miau.ac.ir/article_2794.html
- [48] Rullman E, Rundqvist H, Wågsäter D, Fischer H, Eriksson P, Sundberg CJ, et al. A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2007; 102(6):2346-51. [DOI:10.1152/jappphysiol.00822.2006] [PMID]
- [49] Gu J-W, Gadonski G, Wang J, Makey I, Adair TH. Exercise increases endostatin in circulation of healthy volunteers. *BMC Physiol*. 2004; 4:2. [DOI:10.1186/1472-6793-4-2] [PMID] [PMCID]