A 12- week water aerobic exercise and atorvastatin effect on Changes of Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide in older men with cardiovascular diseases

Mohsen Davoodi[1], Maghsoud Peeri[2], Mohammad Ali Azarbayjani[1], Hassan Matin Homaee[1]

Background and Aim: The present study aimed at investigating the effect of a 12-week aerobic water exercise and atorvastatin on of Atrial Natriuretic Peptide (ANP) and Brain Natriuretic Peptide (BNP) changes in older men with cardiovascular diseases.

Materials and Methods: In the current study, 40 patients with cardiovascular disease, aged 50-65yrs, who were volunteers for the research were divided in to four equal groups including1.exercise, 2.exercise plus atorvastatin, 3.atorvastatin, and 4.control. Then, blood was taken before and after the interventions. Groups 1 and 2 performed the specific water aerobic exercise 3 times a week for 12 weeks. Group 3 took 20mg of atorvastatin daily under a physician Water aerobic exercise lasted 12 weeks, 3 periods a week, with intensity of 55-60% of heart-beat. Every week, due to overtax principle, 3.5 minutes was added to exercise period. In order to determine the difference between pre-test and post-test, dependent T was applied. Intergroup difference was determined through ANOVA using Tukey for post-test; ($P \leq 0.05$).

Results: ANOVA application revealed that mean of functional variables in pre-test compared to that of post-test was significantly different. Mean post-test of BNP in the four groups exercise, atorvastatin, exercise plus atorvastatin and control was P= 0.001, P=0.002, P=0.000, respectively. But mean post-test of ANP in the above mentioned groups was P=0.022, P=0.001, P=0.000, respectively.

Conclusion: Aerobic exercises together with daily taking of atorvastatin can have significant effects on decreasing natriuretic peptides and CVDs.

Key Words: ANP, BNP, Atorvastatin, Cardiovascular Disease.

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2017; 24 (Supplementary: Biochimistry & Metabolism): 10-21.

Received: February 12, 2017 ***Accepted: May 9, 2017***

[1]***Corresponding Author;*** *Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. Email: mpeeri@iauctb.ac.ir P.O. Box: 1465613111, Tehran, Iran. Tel: +9821 88562484 Fax:+982188074874*

[2] *Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

مقاله اصیل پژوهشی

تأثیر 12 هفته تمرین ورزشی منتخب در آب و مداخله داروی آتورواستاتین بر تغییرات پپتیدهای ناتریورتیک مردان دارای بیماری قلبی - عروقی

محسن داودی [1]، مقصود پیری [2]، محمدعلی آذربایجانی [1]، حسن متین همایی [1]

چکیده

زمینه و هدف: وضعیت پپتیدهای ناتریورتیک می‌تواند پیش‌بینی‌کننده بیماری قلبی- عروقی در افراد مسن باشد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر 12 هفته تمرین هوازی در آب بر تغییرات پپتیدهای ناتریورتیک مغزی (Brain Natriuretic Peptide: BNP) و دهلیزی (Atrial Natriuretic Peptide: ANP) مردان با بیماری قلبی- عروقی بود.

روش تحقیق: تعداد 40 نفر از بیماران قلبی- عروق کرونری شهر شیراز با دامنه سنی 65-50 سال به روش داوطلبانه و هدفمند انتخاب شدند. آزمودنی‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه 10 نفره شامل: 1) تمرین 2) تمرین و مصرف آتورواستاتین 3) آتورواستاتین 4) کنترل تقسیم شدند. سپس در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون، خون‌گیری انجام شد. گروه‌های 1و 2 به مدت 12 هفته برنامه تمرین منتخب هوازی در آب را انجام دادند، گروه آتورواستاتین، 20 میلی‌گرم به‌صورت روزانه دارو را طبق تجویز پزشک مصرف کردند. تمرین شامل 12 هفته و هر هفته 3 جلسه براساس طراحی تمرین منتخب هوازی در آب با شدت ثابت 60-55 درصد ضربان قلب هدف فعالیت کردند. هر هفته، سه و نیم دقیقه براساس اصل اضافه بار فزآینده تمرین اضافه شد. از آزمون T وابسته برای بررسی اختلاف پیش‌آزمون و پس‌آزمون، تفاوت بین گروهی از طریق تحلیل واریانس یک راهه ANOVA با پس آزمون Tukey استفاده شد ($P\leq 0/05$).

یافته‌ها: میانگین BNP چهار گروه آزمودنی‌ها در پس‌آزمون گروه‌های تمرین (P=0/001)، آتورواستاتین (P=0/002) و تمرین- آتورواستاتین (P=0/000) و میانگین ANP چهار گروه آزمودنی‌ها در پس‌آزمون گروه‌های تمرین (P=0/002)، آتورواستاتین (P=0/001) و تمرین- آتورواستاتین (P=0/000) که حداقل تغییرات در BNP به میزان 13/18 درصد و ANP به میزان 9/58 درصد مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: انجام تمرینات هوازی توأم با مصرف روزانه آتورواستاتین می‌تواند تأثیر قابل ملاحظه ای بر کاهش پپتیدهای ناتریورتیک بیماران قلبی عروقی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: آتورواستاتین، بیماران قلبی- عروقی، تمرین هوازی در آب، پپتیدهای ناتریورتیک مغزی (BNP) و دهلیزی (ANP)

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1396؛ 24؛ (ویژه‌نامه: بیوشیمی و متابولیسم): 10-21.

دریافت: 1395/11/24 **پذیرش: 1396/02/19**

*کدثبت کارآزمایی بالینی: IRCT2017060633030N2

[1] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران.

[۲] **نویسنده مسؤول؛** گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران.

آدرس: تهران- میدان صنعت- ابتدای خیابان ایران زمین- دانشگاه آزاد اسلامی تهران مرکزی- دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی- گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن:02188562484 نمابر: 02188074874 پست الکترونیکی:m.peeri@iauctb.ac.ir

مقدمه

بیماری‌های قلبی- عروقی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر به‌خصوص در کشورهای توسعه یافته است و هر ساله نزدیک به 40 درصد از مرگ و میرها در جهان را به خود اختصاص می‌دهند. به‌دلیل سبک زندگی غیرفعال، بیماری‌های قلبی- عروقی در چند دهه‌ی اخیر افزایش یافته است (1). قلب هورمون‌هایی تحت عنوان پپتیدهای ناتریوروتیک ترشح می‌کند که در کنترل هموستاز بدن و ارتباط آن‌ها با اختلالاتی از قبیل نارسایی قلبی، پرفشار خونی، اختلالات تیروئیدی، اختلالات روانی و چاقی نقش دارد (3،2). پپتیدهای ناتریورتیک مغزی (Brain Natriuretic Peptide: BNP) و دهلیزی (Atrial Natriuretic Peptide: ANP) به‌طور پیوسته از قلب ترشح می‌شوند؛ اما میزان آن‌ها در پاسخ به محرک‌های مناسب تغییر می‌کند و عوامل مختلفی در کنترل سنتز و ترشح آن‌ها نقش دارند. مطالعات نشان داده‌اند که کشش دیواره دهلیزی، محرک اصلی برای ترشح هورمون قلبی می‌باشد (3). ناتریوروتیک پپتیدها اثرات دیورتیک و گشادکنندگی عروقی دارند که منجر به کاهش حجم خون در گردش، کاهش فشار سرخرگی، کاهش فشار سیاهرگی مرکزی، و کاهش برون ده قلبی می‌شوند (3،2). مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که استاتین‌ها موجب کاهش قابل توجه فشار خون سیستولی زمان استراحت بیماران قلبی- عروقی شده است (4). با توجه به گزارش‌های منتشر شده، انجام تمرینات ورزشی پس از سکته قلبی به‌طور بالقوه اثرات مفید درمان با استاتین‌ها را مضاعف می‌نمایند. همچنین، ترکیب تمرین ورزشی و داروی آتورواستاتین می‌تواند تأثیر مثبت و مضاعفی بر ترکیب و پایداری پلاک‌های آترواسکروتیک داشته باشد (5). مکانیسم عمل استاتین‌ها به این صورت است که از طریق تنظیم درجه انقباض تون عروق کرونری، فرآیند خون‌رسانی را بهبود می‌بخشند (6). آتورواستاتین یکی از استاتین‌هایی است که مصرف آن باعث می‌شود تا ذخایر نیتریک اکساید (NO) افزایش یافته و عملکرد اندوتلیال عروق بهبود یابد (8-5). در حال حاضر مؤثرترین و رایج‌ترین درمان دارویی در کنترل و درمان چربی بالا، استفاده از استاتین‌ها می‌باشد (8،6،4). تأثیر تمرین به‌عنوان یک رفتار درمانی در پیشگیری از بیماری‌های قلبی- عروقی روشن است (8،6). استاتین‌ها به‌طور رایج در دنیا به‌عنوان داروهای کاهنده چربی، مؤثر توصیف شده‌اند که خطرات مرتبط با بیماری‌های قلبی- عروقی را کاهش می‌دهند. شایع‌ترین اثرات جانبی استاتین‌ها شامل: کرامپ عضلانی، درد، خستگی، ضعف و در مواردی نادر آتروفی و شکستگی‌هایی می‌باشد که منجر به مرگ می‌گردد. با این وجود، با تجویز تمرینات ورزشی می‌توان از این اثرات جانبی جلوگیری کرد (6-4). در مورد سابقه تعامل و تأثیر مضاعف تمرین ورزشی و داروی آتورواستاتین در بیماری‌های قلبی- عروقی می‌توان به مطالعه Moustardos و همکاران (2014) نیز اشاره کرد. آن‌ها گزارش کردند که ترکیب تمرین ورزشی و داروی آتورواستاتین می‌تواند تأثیر مثبت مضاعفی بر ترکیب و پایداری پلاک‌های آترواسکروتیک در موش‌ها داشته باشند (5). در بیماران مبتلا به سکته قلبی، سطح پپتیدهای ناتریورتیک مغزی متناسب با میزان اختلال در عملکرد بطن چپ و شدت برگشت دریچه میترال افزایش خواهد یافت. به‌طور معمول، محرک غالب برای کشش دیواره دهلیزی، ورزش و تمرینات بدنی است. هنگام تمرینات ورزشی، ANP از طریق مسیر cGMP موجب ورود چربی به واکنش‌های بتا اکسیداسیون بدن شده و نتیجه‌ی آن، کاهش فشار خون همراه با کاهش حساسیت عمل تنگ‌کننده‌های عروقی عضلات صاف عروق و تنظیم تعادل مایعات بدن است (11-9). برخی از مطالعات نشان می‌دهد میزان بالای پپتیدهای ناتریورتیک مغزی فعال یا غیرفعال در پلاسما می‌تواند به‌عنوان یک شاخص برای پیش‌بینی مرگ و میر در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی- عروقی در نظر گرفته شود (12،10،9). افزون بر این مشاهده شد در افراد مسن، بین تغییرات پپتیدهای ناتریورتیک مغزی و بیماری قلبی یک

ارتباط مستقیم وجود دارد و از آنجا که پپتیدهای ناتریورتیک مغزی با بالارفتن سن افزایش می‌یابد، اندازه‌گیری این هورمون در جهت پیش‌بینی بیماری‌های قلبی- عروقی در افراد مسن بسیار اهمیت دارد (9). BNP و nT-pro BNP بیومارکرهای مهمی جهت تشخیص و شناسایی یافته‌های کلینیکی بیماران قلبی- عروقی می‌باشند. به‌علاوه سطوح این هورمون‌ها با شاخص توده بدنی، کلسترول خون، چربی احشایی و انسولین سرم در ارتباط می‌باشند. آزادسازی پپتیدهای ناتریورتیک موجب افزایش لیپولیز در بافت‌های چربی انسانی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در هر دو بافت چربی و عضلات اسکلتی می‌شوند. همچنین، این پپتیدها موجب افزایش تنفس میتوکندریایی و بیوژنز میتوکندری در بافت‌های چربی سفید شده که منجر به افزایش انرژی مصرفی در انسان می‌شوند (13). مطالعات نشان می‌دهند که سطوح پلاسمایی ANP و BNP بلافاصله بعد از تمرین ورزشی استقامتی افزایش می‌یابند؛ اما سطوح BNP در بیماران، به‌طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم و ورزشکار می‌باشد (16-۹،۱۳). استفاده از استاتین‌ها نیاز به بررسی و پایش مداوم جهت جلوگیری از اثرات جانبی ایجادشده در افراد، دارد. میوپاتی و مشکلات عضلانی، عمده‌ترین فاکتور خطر اثرات جانبی در استفاده طولانی مدت از این نوع داروها می‌باشد (6،4). آتورواستاتین یک داروی استاتینی است که فعالیت آنزیم 3-هیدروکسی متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-COA) را مهار می‌کند. این آنزیم، سنتز موالونات (Mevalonate) که فرآیندی محدودکننده در بیوسنتز کلسترول است را کاتالیز می‌کند. کاهش کلسترول داخل سلولی منجر به افزایش جبرانی در برداشت کلسترول به‌وسیله‌ی گیرنده‌های لیپوپروتئین کم چگال (LDL) و کاهش کلسترول تام پلاسما می‌شود (8،6،4). نشان داده شده است که استفاده از داروهای استاتینی مانند اتورواستاتین دارای اثرات سودمندی بر عملکرد و تغییر شکل بطنی بعد از انفارکتوس تجربی میوکارد می‌باشد. این یافته احتمال اینکه استاتین در پیشگیری و درمان نارسایی قلبی کمک کننده باشد را افزایش می‌دهد. استاتین‌ها در دسترس بودن نیتریک اکساید اندوتلیالی را از طریق تسریع در تولید و پیشگیری از غیرفعال شدن آن توسط رادیکال‌های آزاد تقویت می‌کند. Toyama و همکاران (2012) نشان دادند که داروهای استاتینی در کاهش خطر رخدادهای قلبی- عروقی بسیار مؤثر هستند (8). سوالی که می‌بایست در این مطالعه به آن پاسخ داده شود این است که تمرین و آتورواستاتین به‌تنهایی و ترکیب آن‌ها چه تأثیری می‌تواند بر پپتیدهای ناتریورتیک و سایر عوامل مرتبط با خطرات قلبی- عروقی بیماران داشته باشد؟

روش تحقیق

در این مطالعه نیمه تجربی، بیماران قلبی- عروقی مرد دچار سندروم کرونری مراجعه‌کننده به درمانگاه‌ها و بیمارستان‌های شهر شیراز با سن 65-50 سال که دخانیات و الکل مصرف نمی‌کردند، مورد بررسی قرار گرفتند. جامعه آماری این پژوهش، 44 نفر بودند که به‌طور تصادفی و به روش نمونه‌گیری هدفمند و در دسترس انتخاب و براساس جدول اعداد تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. داشتن حداقل 30 درصد گرفتگی عروق و سابقه بستری در بیمارستان معیارهای ورود به مطالعه در نظر گرفته شد و معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل: رعایت‌نکردن توصیه‌های محققین، ایجاد مشکل حاد بیماری و یا عدم تمایل به ادامه مطالعه بود که تعداد چهار نفر از بیماران به همین دلایل از مطالعه خارج شدند. تغذیه و مصرف داروی هر چهار گروه طبق دستور کاردیولوژیست براساس راهنمای 2013 آنژین صدری مزمن پایدار، نارسایی قلبی (Guideline 2013Chronic Stable Angina, heart failure) صورت گرفت.

روش اندازه‌گیری متغیرهای وابسته: پس از 12 ساعت ناشتایی مقدار 5 سی‌سی خون توسط کارشناس

پرستاری از ورید بازویی بیماران گرفته و در لوله آزمایش ریخته شد. نمونه‌های خونی جهت اندازه‌گیری‌های بعدی بلافاصله به آزمایشگاه بیمارستان منتقل شد و تحت فرآیند فریز قرار گرفتند. پپتیدهای ناتریورتیک مغزی (BNP) و پپتیدهای ناتریورتیک دهلیزی (ANP) به روش آزمایشگاهی الایزا اندازه‌گیری و در دستگاه الایزا ریدر با کیت هایی با نام تجاری OpsysMR با حساسیت 10 ng/mg ساخت شرکت داینکس آمریکا، مراحل اجرای کار بصورت زیر انجام شد. در این پژوهش بیماران قلبی- عروقی به چهار گروه مساوی: 1) تمرین، 2) آتورواستاتین، 3) تمرین و آتورواستاتین و 4) گروه کنترل تقسیم و همتاسازی شدند و دو مرحله‌ی خون‌گیری پیش‌آزمون و پس‌آزمون از هر چهار گروه انجام شد. البته تعداد آزمودنی‌ها در ابتدا 44 نفر بودند که با انصراف 2 نفر از گروه‌های تمرین و تمرین و آتورواستاتین، 2 نفر دیگر نیز از گروه‌های کنترل و آتورواستاتین از فرآیند مطالعه توسط محقق در جهت همگن‌سازی آماری، تعداد نمونه‌ها به 40 نفر رسیدند. از تمامی آزمودنی‌ها خواسته شد قبل از خون‌گیری ناشتا باشند. گروه‌های تمرین و تمرین و آتورواستاتین به مدت 12 هفته و هر هفته 3 جلسه، برنامه تمرین هوازی در آب را براساس طراحی تمرین انجام دادند. گروه آتورواستاتین، روزانه یک عدد قرص 20 میلی‌گرم آتورواستاتین مصرف می‌کردند و در هیچ برنامه‌ی منظم ورزشی شرکت نمی‌کردند. برای گروه کنترل هیچ‌گونه تمرینی در نظر گرفته نشد و از آن‌ها خواسته شد آتورواستاتین مصرف نکنند و در طول دوره پژوهش فعالیت بدنی انجام ندهند. پس از اتمام دوره تمرین، خون‌گیری همانند شرایط ابتدای آزمایش صورت گرفت.

پروتکل تمرین: در هر جلسه تمرین، بیماران به مدت 10 دقیقه گرم می‌کردند، سپس تمرین اصلی را انجام می‌دادند و در نهایت بیماران 5 دقیقه سرد می‌کردند که گرم‌کردن و سردکردن بیماران به‌وسیله‌ی دویدن، راه‌رفتن و حرکات نرمشی در عمق نیم متری آب صورت گرفت. تمرین اصلی به این ترتیب بود که آزمودنی‌ها به مدت 12هفته و هر هفته 3 جلسه در استخر با طراحی اصل تنوع تمرین (روزهای شنبه کار با توپ (شبیه‌سازی واترپولو)، دوشنبه راه‌رفتن سریع در عمق 1/5 متری آب و چهارشنبه نیز شنای کرال سینه و دویدن در عمق نیم‌متری آب) انجام شد. در هفته اول برنامه تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت 15 دقیقه با 60-55 درصد ضربان قلب هدف فعالیت کردند. سپس هر هفته، 3 دقیقه به زمان تمرین اضافه شد (جدول 1). فشار تمرین تا هفته آخر از لحاظ ضربان قلب ثابت بود؛ اما مدت زمان تمرین در هفته دوازدهم به 50 دقیقه رسید. در تمام طول تمرین، پزشک متخصص قلب در محل حضور داشتند و ضربان قلب و عملکرد بیماران را تحت نظر قرار دادند.

جدول 1- برنامه تمرینی مورد استفاده در این مطالعه

هفته	تکرار	شدت ضربان بیشینه	زمان
اول	3 بار در هفته	60-55 درصد	10 دقیقه گرم‌کردن 15 دقیقه فعالیت 5 دقیقه سردکردن
سوم	3 بار در هفته	60-55 درصد	10 دقیقه گرم‌کردن 23 دقیقه فعالیت 5 دقیقه سردکردن
ششم	3 بار در هفته	60-55 درصد	10 دقیقه گرم‌کردن 32 دقیقه فعالیت 5 دقیقه سردکردن
نهم	3 بار در هفته	60-55 درصد	10 دقیقه گرم‌کردن 41 دقیقه فعالیت 5 دقیقه سردکردن
دوازدهم	3 بار در هفته	60-55 درصد	10 دقیقه گرم‌کردن 50 دقیقه فعالیت 5 دقیقه سردکردن

شدت تمرین: ضربان قلب در طول مدت پژوهش ثابت و زمان تمرین هر هفته حدود 3/5 دقیقه اضافه گردید. اساس فرمول، ضربان قلب بود که با استفاده از ضربان‌سنج پولار طی تمرین بیشینه محاسبه شد.

نحوه مصرف داروی آتورواستاتین: گروه آزمایش

دوم، علاوه بر تمرین با هماهنگی و طبق دستور پزشک معالج، روزانه یک عدد قرص 20 میلی‌گرم آتورواستاتین مصرف نمودند. گروه آزمایش سوم فقط طبق دستور پزشک معالج روزانه یک عدد قرص 20 میلی‌گرم آتورواستاتین مصرف می‌کردند و در هیچ فعالیت ورزشی منظمی شرکت نمی‌کردند.

روش‌های جمع‌آوری اطلاعات: قد آزمودنی‌ها، ایستاده و در حالتی که سه نقطه از بدن (شانه، باسن، پاشنه) با دیوار در تماس باشد اندازه‌گیری گردید. وزن آزمودنی‌ها بدون کفش و با حداقل لباس اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (Body Mass Index: BMI)، براساس فرمول وزن تقسیم بر مجذور قد (بر حسب متر مربع) محاسبه گردید. اندازه‌گیری فشار خون و ضربان قلب از بازوی راست آزمودنی‌ها با دستگاه دیجیتال توسط پزشک در وضعیت نشسته و بعد از 5 دقیقه استراحت به‌طوری که آرنج آزمودنی در راستای قلب روی میز قرار داشت، اندازه‌گیری شد. نحوه خون‌گیری متغیرهای مطالعه حاضر بعد از 12 ساعت ناشتایی و در دو مرحله؛ یعنی پیش از شروع تمرینات و بعد از 12 هفته تمرین هوازی در آب از همه گروه‌ها صورت گرفت. در مرحله اول، برای انجام خون‌گیری از آزمودنی‌ها خواسته شد تا دو روز قبل از خون‌گیری هیچ فعالیت ورزشی انجام ندهند. سپس از آن‌ها در حالت نشسته و در وضعیت استراحت، 5 سی‌سی خون از ورید بازویی بین ساعت 8 تا 9 صبح گرفته شد. در مرحله دوم پس از اتمام دوره تمرین از آخرین جلسه آن، خون‌گیری به‌عمل آمد.

روش تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات جمع‌آوری‌شده بر اساس میانگین و انحراف معیار ارائه شد. برای آزمون فرضیه‌های مطالعه از روش‌های آماری استنباطی شامل: آزمون شاپیرووِیلک جهت بررسی طبیعی‌بودن توزیع داده‌ها در هر گروه استفاده گردید. به‌منظور مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون‌ها در داخل گروه از آزمون ANOVA استفاده شد. بررسی اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها با کمک آزمون تعقیبی Tukey صورت گرفت. نتایج به‌دست آمده فوق با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 22 و در سطح معناداری $P\leq0/05$ تجزیه و تحلیل شدند.

ملاحظات اخلاقی: این مطالعه با کد ثبت شماره: IRCT2017060633030N2 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران ثبت گردید. در ابتدای این تحقیق تمام آزمودنی‌ها پس از اطلاع کامل آزمودنی‌ها از پروتکل تمرین و خطرات و مشکلات احتمالی این پژوهش، از هریک از آزمودنی‌ها رضایت‌نامه کتبی دریافت شد. کلیه آزمودنی‌ها مختار بودند که در هر مرحله از پژوهش که تمایل داشتند، انصراف دهند. شایان ذکر است که مراقبت‌های لازم پزشکی و بهداشتی در حین خون‌گیری و مراحل تمرین صورت گرفت.

یافته‌ها

این مطالعه روی 40 بیمار مرد مبتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی در چهار گروه 10 نفره (گروه تمرین، تمرین و آتوروستاتین، آتوروستاتین و کنترل) انجام شد. با توجه به نتایج به‌دست آمده، تفاوت معنی‌داری در میانگین سن ($P=0/72$) و BMI آزمودنی‌ها ($P=0/72$) در چهار گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید (جدول 2).

در چهار گروه مورد مطالعه، میانگین شاخص BNP قبل از مداخله، تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد ($P=0/92$)؛ اما پس از مداخله، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد. در واقع این تفاوت بین تمام گروه‌ها با گروه کنترل ($P<0/001$)، همچنین گروه تمرین با تمرین و آتوروستاتین ($P=0/03$) و گروه تمرین و آتوروستاتین با گروه آتوروستاتین ($P<0/001$) تفاوت معنی‌داری را نشان داد. همچنین در سه گروه مداخله، میانگین BNP بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله کاهش آماری معنی‌داری مشاهده گردید (جدول 3).

میانگین شاخص ANP نیز نشان داد که قبل از مداخله تفاوت آماری معنی‌داری در چهار گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید ($P=0/72$)؛ اما بعد از مداخله این تفاوت در بین چهار

گروه معنی‌دار شد. نتایج آزمون Tukey نشان داد که تفاوت بین گروه تمرین با تمرین و آتوروستاتین (P=0/003)، گروه آتوروستاتین با گروه کنترل (P=0/001) و گروه تمرین و آتوروستاتین با گروه کنترل (P=0/004) معنی‌دار بودند.

همچنین در سه گروه مداخله، میانگین شاخص ANP بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله کاهش معنی‌داری را نشان داد (جدول 4).

جدول 2- مقایسه میانگین سن و BMI در چهار گروه مورد مطالعه

نام متغیّر	گروه مورد مطالعه				سطح معنی‌داری آزمون ANOVA
	تمرین (N=10) (انحراف معیار±میانگین)	تمرین و آتوروستاتین (N=10) (انحراف معیار±میانگین)	آتوروستاتین (N=10) (انحراف معیار±میانگین)	کنترل (N=10) (انحراف‌معیار±میانگین)	
سن (سال)	57/6±5/3	56/8±5/95	55/9±6	54/8±5/6	0/72
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	24/7±1/51	24/7±2/2	26/4±2/1	26/5±2	0/07

جدول 3- مقایسه میانگین BNP (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) قبل و بعد از مداخله در چهار گروه مورد مطالعه

گروه مورد مطالعه	زمان		سطح معنی‌داری آزمون T زوج‌شده
	قبل از مداخله (N=10) (انحراف‌معیار±میانگین)	بعد از مداخله (N=10) (انحراف‌معیار±میانگین)	
گروه تمرین	104/6±6/3	90/8±6/1	<0/001
گروه تمرین و آتوروستاتین	103/9±9	81/9±7/2	<0/001
گروه آتوروستاتین	105/5±7/6	94/6±5/4	<0/002
گروه کنترل	106/3±8/6	105/3±8/6	<0/36
سطح معنی‌داری آزمون ANOVA	<0/92	<0/001	-

جدول 4- مقایسه میانگین ANP (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) قبل و بعد از مداخله در چهار گروه مورد مطالعه

گروه مورد مطالعه	زمان		سطح معنی‌داری آزمون T زوج‌شده
	قبل از مداخله (N=10) (انحراف‌معیار±میانگین)	بعد از مداخله (N=10) (انحراف‌معیار±میانگین)	
گروه تمرین 1	82/9±5/4	74/9±4/2	0/001
گروه تمرین و آتوروستاتین 2	85/4±6/4	64/6±4/7	<0/001
گروه آتوروستاتین 3	83/7±6/8	70/7±6/7	0/001
گروه کنترل 4	82/1±7/3	80/5±7/7	0/096
سطح معنی‌داری آزمون ANOVA	0/71	<0/001	-

بحث

در این مطالعه، تمرین و مصرف 20 میلی‌گرم روزانه آتورواستاتین نقش مضاعفی در بهبود شاخص‌های قلبی- عروقی مثل: کاهش فشار خون، کاهش سطوح ناتریورتیک پپتیدهای خون بیماران به‌عنوان یک سازگاری مثبت طی 12 هفته تمرین داشته است. هرچند که در مطالعات انسانی کنترل دقیق تغذیه نمونه‌ها کار بسیار دشواری بوده؛ اما به‌طور کلی در مقایسه با مطالعات حیوانی از جهت تعمیم‌پذیری، اولویت بیشتری برای نتایج بهتر و عملی‌تر دارد. این مطالعه از جمله مطالعات کمیابی بوده که روی نمونه‌های انسانی و در استخر آب صورت گرفته و نقش تمرین‌درمانی و آب‌درمانی برای کمک به درمان و بازتوانی بیماران بررسی شده است. مطالعات نشان داده‌اند که انجام تمرینات ورزشی پس از سکته قلبی به‌طور بالقوه اثرات مفید درمان با استاتین‌ها را مضاعف می‌نماید. همچنین، ترکیب تمرین ورزشی و داروی آتورواستاتین می‌تواند تأثیر مثبت و مضاعفی بر ترکیب و پایداری پلاک‌های آترواسکروتیک داشته باشد. مکانیسم عمل استاتین‌ها به این صورت است که از طریق تنظیم تون عروق کرونری، فرآیند خون‌رسانی را بهبود می‌بخشند. آنچه که نتایج متفاوتی را در این مطالعات به ما نشان داد، تفاوت دوز مصرفی استاتین‌ها و نوع تمرین ورزشی بکاررفته جهت آزمودنی‌ها می‌باشد که ممکن است بر نتایج اثرگذار باشند. تمرینات ورزشی به‌عنوان عامل محیطی و هورمون ANP به‌عنوان عامل درونی در تعیین حجم مایعات و فشار خون، تنظیم سدیم و الکترولیت‌های بدن، کنترل سیستم قلبی- عروقی و دمای بدن نقش مهمی بر عهده دارند (19-17). تمرینات ورزشی سبب افزایش هورمون‌های کورتیزول و به ویژه آلدسترون می‌شوند و شاید به‌علت افزایش مشخص در استروئیدهای آدرنوکورتیکال و به‌طور پیوسته با فعال‌سازی سپتوآدرنال حتی موجب وضعیت ضدادراری شوند؛ ولی ANP ممکن است بر تنظیم مایعاتی همچون انتقال مایعات از فضای داخلی به فضای خارج عروقی تأثیرگذار باشد (20). گیرنده‌های مربوط به پپتیدهای ادرار در غدد عرق انسان، ممکن است نقش معنادار این پپتیدها را در تنظیم دمای مرکزی و هموستاز بدن نشان دهند (10،9). یافته‌های مطالعه حاضر در خصوص پپتیدهای ناتریورتیک مغزی با نتایج حاصل از مطالعات Frazzle W و همکاران (2008)، Nilsson و همکاران (2010) و بردبار و همکاران (2012) همسو می‌باشد (19و 21). بردبار و همکاران (2012) دریافتند که 8 هفته تمرین هوازی سبب کاهش پپتیدهای ناتریورتیک مغزی می‌گردد. آن‌ها 12 مرد میانسال 50 تا 60 ساله بدون بیماری خاص را به دو گروه تمرین مقاومتی و هوازی تقسیم کردند و به مدت 8 هفته تمرین دادند. نتایج حاکی از کاهش در میزان پپتیدهای ناتریورتیک مغزی بود. برخی از محققین در مقایسه‌ی سطوح استراحتی ANP بین افراد تمرین کرده استقامتی و بی‌تمرینی، تفاوتی را مشاهده نکردند (21). با این وجود، برخی بررسی‌ها حاکی از کاهش سطوح ANP در نتیجه‌ی تمرین هوازی است (16،21،9). مطالعاتی که کاهش سطوح ANP را گزارش کرده‌اند تأثیر تمرین را در افراد دارای اختلالات قلبی- عروقی مورد بررسی قرار داده‌اند. از آنجا که سطوح استراحتی ANP در این بیماران به‌دلیل افزایش پس بار قلبی، بالا می‌باشد؛ بنابراین انجام تمرین احتمالاً از راه تعدیل این فشار، موجب کاهش سطوح ANP می‌شود (9). اکثر مطالعات در زمینه‌ی تأثیر تمرین بر سطوح BNP روی افراد دارای اختلال قلبی- عروقی انجام شده است. به‌طور مثال Anderson و همکاران (2006)، تأثیر 5 ماه تمرین ترکیبی (استقامتی- مقاومتی) بر سطوح استراحتی BNP بیماران با نارسایی احتقانی قلب را بدون تغییر گزارش کردند که با نتایج مطالعه حاضر مغایرت دارد. با این وجود شیخیان و همکاران (2009) کاهش سطوح BNP را در نتیجه 8 هفته تمرین مشاهده نمودند (9). نکته قابل توجه در مطالعه Conrad و همکاران(2004)، نوع تمرین و اختلالات قلبی آزمودنی‌ها می‌باشد که به‌دلیل افزایش فشار قلبی- عروقی، دارای سطوح بالای هورمون BNP بودند. احتمالاً تمرین با

کاهش قطر پایان سیستولی به همراه کاهش ابعاد پایان دیاستولی بطن چپ منجر به کاهش فشار دیواره در طی دیاستول و در نهایت کاهش NT- BNP شود (22). عامل دیگری که متعاقب تمرین هوازی می‌تواند در کاهش BNP مؤثر باشد افزایش تعداد گیرنده‌های هورمونی است (16) که به نوبه خود منجر به افزایش اتصال BNP و در نهایت کاهش آن در خون می‌گردد. تمامی سازوکارهای فوق به تمرینات استقامتی نسبت داده شده‌اند. لازم به ذکر است که در این مطالعه، تغییرات ابعاد قلبی و گیرنده‌های هورمونی اندازه‌گیری نشده‌اند. نتایج مطالعه Conraads و همکاران(2004) روی بیماران قلبی تمرین نشان دادکه NT-proBNP و BNP بعد از یک دوره ترکیب تمرین مقاومتی و هوازی در بیماران با نارسایی قلبی کاهش می‌یابد. افزایش در حداکثر اکسیژن مصرفی با کاهش در میزان NT- proBNP وBNP به‌طور معنی‌داری همبستگی داشته و نیز ضربان قلب استراحت کاهش یافت. آن‌ها همچنین نتیجه گرفتند که ممکن است کاهش NT- proBNP و BNP در بیماران تمرین‌کرده به‌دلیل بهبود عملکرد سیستولیک قلبی، توقف فعالیت سمپاتیکی و بهبود در اکسیژن‌دار شدن بافت باشد (22). کاهش در سطوح نوراپی‌نفرین پلاسما ممکن است توسط میزان مثبت تعادل خودکار به‌وسیله فعالیت بدنی ایجاد شده توضیح داده شود (24،23). تمرین ورزشی منظم علاوه بر لیپولیز و افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی (VO2max)، می‌تواند موجب کاهش اثرات جانبی این داروها از جمله میوپاتی و کرامپ‌های عضلانی گردد (25-۲۳،۲۱). در مورد سابقه تعامل و تأثیر مضاعف تمرین ورزشی و داروی آتورواستاتین در بیماری‌های قلبی- عروقی می‌توان به مطالعه Moustardos و همکاران (2014) نیز اشاره کرد. آنها گزارش کردند که ترکیب تمرین ورزشی و داروی آتورواستاتین، می‌تواند تأثیر مثبت مضاعفی بر ترکیب و پایداری پلاک‌های آترواسکروتیک در موش‌ها داشته باشد **(5)**. آنچه از مطالعه حاضر و دیگر مطالعات استنباط می‌شود، تأثیر تمرین‌های ورزشی و مداخله‌ی مصرف داروی آتورواستاتین بر کاهش ANP، BNP و به‌دنبال آن کاهش بیماری‌های قلبی- عروقی و بهبود عملکرد این اندام می‌باشد. البته عوامل بسیاری بر کاهش و یا افزایش این شاخص‌ها مؤثر هستند که بسیاری از آن‌ها در کنترل محقق نیست و بسیاری نیاز به تحقیق دارند تا اثرات تعاملی آن‌ها بر این شاخص‌ها مشخص گردد. آتورواستاتین یکی از استاتین‌هایی می‌باشد که مصرف آن باعث می‌شود تا ذخایر نیتریک اکساید (NO) افزایش یافته و عملکرد اندوتلیال عروق بهبود یابد. در حال حاضر مؤثرترین و رایج‌ترین درمان دارویی در کنترل و درمان چربی بالا، استفاده از استاتین‌ها می‌باشد. با این حال و از آنجایی که مصرف طولانی مدت و دوز بالای آتورواستاتین موجب آتروفی عضلانی می‌شود که عوارض جانبی (SideEffect) استفاده از این داروها محسوب می‌شود؛ بنابراین ممکن است انجام تمرین‌های ورزشی منظم موجب جلوگیری از آتروفی عضلانی و خنثی‌کردن عوارض جانبی این داروها شود (۴،۵). البته کسب نتایج متفاوت می‌تواند به‌دلیل تفاوت در شدت، مدت و نوع فعالیت‌های ورزشی باشد. در مطالعه کنونی که به‌طور ویژه از طراحی تمرین در آب استفاده شده است، خود نیز می‌تواند نوعی بازتوانی جسمی و روانی برای بیماران محسوب شود.

محدودیت‌هایی در این مطالعه وجود داشته که از کنترل محقق خارج بوده است و ممکن است بر نتایج مطالعه اثرگذار باشد. مطالعه به‌صورت انسانی بود که در نتیجه، احساسات و مسائل روحی و روانی شرکت‌کننده‌ها، دمای محیط، سطح آمادگی جسمانی بیماران و سایر عواملی از این قبیل خارج از کنترل محقق می‌باشند. یکی از محدودیت‌های دیگر مطالعه حاضر، عدم کنترل تغذیه آزمودنی در هر چهار گروه بود که در اینجا از پرسشنامه کنترل تغذیه نیز استفاده شد.

نتیجه‌گیری

می‌توان گفت که 12 هفته تمرین هوازی در آب و

مصرف روزانه یک عدد قرص 20 میلی‌گرم آتورواستاتین تأثیر معنی‌داری بر بهبود متغیرهای قلبی- عروقی ایجاد می‌کند که در گروه تمرین و آتورواستاتین تأثیر معنی‌دارتری نسبت به گروه‌های تمرین و آتورواستاتین به‌تنهایی داشته است و بیشترین تأثیر را بر بهبود شاخص‌های قلبی- عروقی بیماران ایجاد کرده است؛ بنابراین پیشنهاد می‌شود تمرینات هوازی منتخب در آب را با شدت‌ها و دستگاه‌های ورزشی متنوع جهت استفاده در آب و زمان‌های متفاوت نسبت به مطالعه حاضر مورد بررسی قرار داد. با توجه به اینکه فعالیت‌های ورزشی می‌تواند بر ANP و BNP بیماران قلبی- عروقی مؤثر باشد، در مطالعه‌ای مشابه با مطالعه حاضر از تمرینات مقاومتی و یا ترکیبی استفاده شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از رساله دکتری تخصصی (PhD) محقق بوده است؛ بدین‌وسیله از اساتید راهنما و مشاور، شرکت‌کنندگان در مطالعه و تمامی بیماران و کسانی که ما را در این مطالعه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع:

1- Perk J, De De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Europ Heart J. 2012; 33(13): 1635-701.

2- Ahmadizad S, Zahediasl S, Sajadi SM, Ibrahim K, Bassami M. Effect of twelve weeks of resistance training on the resting level of cardiac and related hormones in healthy men. Physio Pharmacol. 2012; 15(4): 517-26. [Persian]

3- Hamasaki H. The effect of exercise on Natriuretic peptide in individuals whitout health failure. Sportr. 2016; 4(2): 32.

4- Abdi H, Azamian Jazi A, Hafezi MR, Khaksari M, Shamsaei N. The combined effect of endurance training and different doses of atorvastatin on structural deformation of the heart after myocardial infarction in rats. Knowl Health J. 2016; 11(1): 32-40. [Persian]

5- Moustardos P, Kadaglou NP, Katsimpoulas M, Kapelouzou A, Kostomitsopoulos N, Karayannacos PE, et al. The complementary effects of atorvastatin and exercise treatment on the composition and stability of the atherosclerotic plaques in Apo-E Knockout mice. PLOS One. 2014; 9(9): e108240.

6- Zaleski AL, Mentch ML, Pescatello LS, Taylor BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of Atorvastatin on resting and peak exercise blood pressure among normotensive men and women. Cholesterol. 2014; 2014: 720507.

7- Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Iwasaki Y, Sumida H, Tanaka T, et al. Combination treatment of rosuvastatin or atorvastatin, with regular exercise improves arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. PloS One. 2012; 7(7): e41369.

8- Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. Circulation. 2003; 108(12): 1481-6.

9- Shahin HS, Bigi MB, Aslani A, Daryanoosh F. Effect of professional exercises on brain natriuretic peptide. Int Cardivasc Res J. 2009; 3(4): 213-6.

10- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol. 2002; 40(5): 976-82.

11- Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. Europ J Heart Fail. 2003; 5(5): 599-606.

12- Christenson RH, Azzazy HM, Duh SH, Maynard S, Seliger SL. Impact of increased body mass index on accuracy of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP for diagnosis of decompensated heart failure and prediction of all-cause mortality. Clin Chem. 2010; 56(4): 633-41.

13- Alimohammadi M. Nt-pro BNP newest biomarker for heart failure. Diagn Lab J. 2013; 96: 36-8. [Persian]

14- Raizada A, Bhandari S, Khan MA, Singh HV, Thomas S, Sarabhai V, Singh N, et al. Brain type natriuretic peptide (BNP)—A marker of new millennium in diagnosis of congestive heart failure. Indian J Clin Biochem. 2007; 22(1): 4-9.

15- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. Circulation. 2004; 109(5): 594-600.

16- Giallauria F, Lucci R, De Lorenzo A, D'agostino M, Del Forno D, Vigorito C. Favourable effects of exercise training on N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels in elderly patients after acute myocardial infarction. Age Ageing. 2006; 35(6): 601-7.

17- Geny B, Saini J, Mettauer B, Lampert E, Piquard F, Follenius M, et al. Effect of short-term endurance training on exercise capacity, haemodynamics and atrial natriuretic peptide secretion in heart transplant recipients. Europ J Appl Physiol Occup Physiol. 1996; 73(3): 259-66.

18- Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, Haschke M, Herrmann W, Kindermann W. Independent elevations of N-terminal pro–brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. Am Heart J. 2005; 150(6): 1128-34.

19- Scharhag J, Meyer T, Auracher M, Müller M, Herrmann M, Gabriel H, et al. Exercise-induced increases in NT-proBNP are not related to the exercise-induced immune response. Br J Sports Med. 2008; 42(5): 383-5.

20- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2007; 50(25): 2357-68.

21- Bordbar S, Rahimi E, Ahmadi N, Bigi MA, Aslani A. Effect of endurance and strength exercise on release of brain natriuretic peptide. J Cardiovasc Dis Res. 2012; 3(1): 22-5.

22- Conraads VM, Beckers P, Vaes J, Martin M, Van Hoof V, De Maeyer C, et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. Europ Heart J. 2004; 25(20): 1797-805.

23- Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. Horm Metab Res. 1999; 31(9): 487-98.

24- Kragelund C, Gr?nning B, K?ber L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro–B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. N Engl J Med. 2005; 352(7): 666-75.

25- J?nsd?ttir S, Andersen KK, Sigur?sson AF, Sigur?sson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. Europ J Heart Fail. 2006; 8(1): 97-101.