

## **Efficacy of the Moderate Intensity Aerobic training on Heart Rate Variability (HRV) in Patients with the Type-2 Diabetic Neuropathy**

**Elaheh Piralaiy<sup>1\*</sup> , Marefat Siahkuhian<sup>2</sup>, Saeed Nikokheslat<sup>1</sup>, Lotfali Bolboli<sup>2</sup>, Naser Aslan Abadi<sup>3</sup>, Mahboub Sheikhalizadeh<sup>4</sup>, Saeed Fathollahi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>4</sup>Department of Physical Education and Sport Sciences, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran

\*Corresponding author; E-mail: epiralaiy@yahoo.com

Received: 15 August 2017      Accepted: 21 August 2017      First Published online: 4 July 2019

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 August- September; 41(3):44-52

### **Abstract**

**Background:** Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a common diabetes complication. Damage of the autonomic nerves distributed in the heart and blood vessels in patients with diabetes may result in CAN and increase their risk of death. Therefore, CAN prevention is of considerable important for these patients. The purpose of this study was to determine the effect of moderate aerobic exercise on heart rate variability (HRV) in type 2 diabetic neuropathy patients.

**Methods:** In this quasi-experimental clinical trial study, 23 men with diabetic neuropathy were randomly placed at two groups: aerobic training (n=11) and control (n=12). Aerobic training was accomplished for 12 weeks (3 sessions per week, intensity 50%-80% of the reserved heart rate, duration of each session 25-45 min). Heart rate variability of patients was recorded for 20 min at rest and in the supine position before and after 12 weeks of aerobic training.

**Results:** In aerobic training group, time domain parameters contains SDNN and rMSSD were significantly increased after exercise compared to pre test values. Also in frequency domain parameters, HF was significantly increased and LF/HF ratio was significantly decreased. But in LF parameter was not observed any significantly different. In the control group was not significantly change in time domain and frequency domain parameters. Analysis of inter -group differences showed that changes in all time domain and frequency-domain parameters values (except for the LF Power parameter) in the exercise groups were significantly different from those in the control group.

**Conclusion:** It seems that moderate intensity aerobic training improved the function of the cardiac autonomic system and hence, improved cardiac rhythm and eventually increased HRV in diabetic neuropathy patients.

**Keyword:** Aerobic Training, Type-2 Diabetes, Heart Rate Variability (HRV).

**How to cite this article:** Piralaiy E, Siahkuhian M, Nikokheslat S, Bolboli L, Aslan Abadi N, Sheikhalizadeh M, Fathollahi S. [Efficacy of the Moderate Intensity Aerobic training on Heart Rate Variability (HRV) in Patients with the Type-2 Diabetic Neuropathy]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 August- September; 41(3):44-52. Persian.

## مقاله پژوهشی

## تاثیر تمرینات هوازی با شدت متوسط بر تغییر پذیری ضربان قلب (HRV) در بیماران دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی

الهه پیرعلایی<sup>۱\*</sup>، معرفت سیاه کوهیان<sup>۲</sup>، سعید نیکوخصلت<sup>۱</sup>، لطفعلی بلبلی<sup>۱</sup>، ناصر اصلان آبادی<sup>۲</sup>، محبوب شیخعلی زاده<sup>۳</sup>، سعید فتح الهی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه آموزشی فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup> گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران  
<sup>۳</sup> گروه قلب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۴</sup> گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران  
 \* نویسنده مسئول: ایمیل epiralaui@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۶/۵/۲۴ پذیرش: ۱۳۹۶/۵/۳۰ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۴/۱۳  
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. مرداد و شهریور ۱۳۹۸؛ ۴۱(۳): ۴۴-۵۲

## چکیده

**زمینه:** نوروپاتی اتونوم قلبی عروقی (CAN) یک عارضه شایع در دیابت می‌باشد. آسیب اعصاب اتونوم توزیع شده در قلب و عروق خونی در بیماران دیابتی، ممکن است منجر به CAN و افزایش خطر مرگ در آنها شود. بنابراین پیشگیری از CAN برای بیماران دیابتی اهمیت قابل توجهی دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرینات ورزشی هوازی با شدت متوسط بر تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) در بیماران دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی بود.  
**روش کار:** در این کارآزمایی بالینی نیمه تجربی، ۲۳ مرد دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی به طور تصادفی به دو گروه تمرینی (۱۱ نفر) و کنترل (۱۲ نفر) تقسیم شدند. تمرین هوازی به مدت دوازده هفته (سه جلسه تمرین در هفته با شدت ۵۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب ذخیره، به مدت ۲۵ تا ۴۵ دقیقه در هر جلسه) اجرا شد. تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) بیماران، توسط دستگاه هولترمانیتورینگ در حالت استراحت و خوابیده به پشت برای ۲۰ دقیقه، قبل و بعد از ۱۲ هفته تمرینات هوازی اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** در گروه تمرینی، پارامترهای زمان محور شامل SDNN و rMSSD بعد از اتمام دوره تمرینی افزایش معناداری نسبت به مقادیر قبل از تمرین داشتند. همچنین از پارامترهای فرکانس محور، HF به طور معنی‌داری افزایش یافته بود و نسبت LF/HF به طور معناداری کاهش یافته بود، ولی در پارامتر LF تفاوت معناداری مشاهده نشد. در گروه کنترل پارامترهای زمان محور و فرکانس محور تغییر معناداری نداشتند. نتایج تحلیل تفاوت‌های بین گروهی نیز نشان داد که کلیه مقادیر پارامترهای زمان محور و فرکانس محور (به غیر از پارامتر LF Power) گروه‌های تمرینی با گروه کنترل تفاوت معناداری داشت.  
**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند از طریق بهبود عملکرد سیستم اتونوم قلبی منجر به بهبودی ریتم‌های قلبی و در نهایت افزایش تغییرپذیری ضربان قلب در بیماران دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی شود.

**کلید واژه‌ها:** تمرین هوازی، دیابت نوع ۲، تغییر پذیری ضربان قلب (HRV).

**نحوه استناد به این مقاله:** پیرعلایی ا، سیاه کوهیان م، نیکوخصلت س، بلبلی ل، اصلان آبادی ن، شیخعلی زاده م، فتح الهی س. تاثیر تمرینات هوازی با شدت متوسط بر تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) در بیماران دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۳): ۴۴-۵۲

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

معناداری از مرگ‌های قلبی ناگهانی است (۱۵، ۱۶). ورزش و فعالیت بدنی منظم به عنوان یک روش مفید برای کنترل دیابت نوع ۲ و بهبود تغییرپذیری ضربان قلب مطرح می‌باشد (۱۷). تمرینات ورزشی عملکرد قلبی را از طریق مهار عملکرد اعصاب سمپاتیک و فعال کردن سیستم عصبی پاراسمپاتیک بهبود بخشیده (۱۸) و منجر به تعادل در عملکرد سیستم عصبی اتونوم می‌شود (۱۹). علی رغم اهمیت تغییرپذیری ضربان قلب به عنوان یک ابزار پیش آگهی در ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی به خصوص در بیماران دیابتی و تاثیری که تمرینات ورزشی می‌تواند در بهبود HRV داشته باشد، مطالعاتی که تاثیر ورزش بر تغییرپذیری ضربان قلب را در بیماران دیابتی به خصوص بیماران دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی مورد بررسی قرار دهد، بسیار کمیاب می‌باشد و بویژه در داخل کشور مطالعاتی در این زمینه انجام نپذیرفته است. در خصوص تحقیقات خارجی، نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات منظم ورزشی باعث افزایش پارامترهای تغییرپذیری ضربان قلب و در نتیجه بهبود HRV در بیماران دیابتی می‌شود (۲۰ و ۲۱ و ۲۲). از سوی دیگر نتایج برخی مطالعات، حاکی از آن است که اگرچه تمرینات منظم ورزشی باعث افزایش مقادیر پارامترهای HRV می‌شود، ولی این افزایش در پارامترها معنادار نبود (۱)، بنابراین با توجه به عدم تشابه نتایج مطالعات مختلف و خلاء تحقیقاتی در این خصوص در داخل کشور، ضروری به نظر می‌رسد مطالعه‌ای در خصوص تاثیر تمرینات ورزشی بر تغییرپذیری ضربان قلب انجام پذیرد. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر، بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرینات هوازی با شدت متوسط بر تغییر پذیری ضربان قلب (HRV) در بیماران دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی و فراهم کردن اطلاعات پایه اثرات درمانی و پیشگیرانه ورزش بر CAN می‌باشد.

## روش کار

مطالعه حاضر از نوع نیمه تجربی و به صورت مداخله‌ای شامل گروه آزمایش و کنترل با پیش آزمون و پس آزمون بود. آزمودنی‌های تحقیق را مردان ۶۷-۳۵ ساله مبتلا به دیابت شهر تبریز که طی فراخوانی داوطلب شرکت در طرح تحقیقاتی حاضر بودند، تشکیل داد. پس از آن که شرایط اولیه ورود به تحقیق شامل سابقه دیابت بیش از ۵ سال، عدم ابتلا به بیماری قلبی و عروقی، ریوی، اسکلتی و عضلانی و سرطان، عدم فعالیت ورزشی روزانه، عدم منع پزشکی از ورزش و HbA1c بین ۶/۶ تا ۱۲ درصد بیماران محرز شد، افراد واجد شرایط برای تشخیص ابتلای آنها به نوروپاتی محیطی، به بیمارستان

دیابت ملیتوس نوعی بیماری متابولیک است که در نتیجه اختلال در عملکرد سلول‌های بتا پانکراس و مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود که عوارض مختلفی را به دنبال دارد (۱). مقاومت به انسولین نقش کلیدی در تشدید (گسترش) دیابت نوع ۲ داشته و ممکن است باعث دیس لیپیدیمی (وجود لیپیدهای غیرطبیعی در خون) و هایپرشنش و در نتیجه افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی شود (۲). علاوه بر آن، آسیب اعصاب اتونوم توزیع شده در قلب و عروق خونی در بیماران دیابتی، ممکن است منجر به نوروپاتی اتونوم قلبی عروقی (Cardiovascular Autonomic Neuropathy (CAN) و افزایش خطر مرگ در آنها شود (۳). بنابراین پیشگیری از CAN برای بیماران دیابتی اهمیت قابل توجهی دارد. در بیماران مبتلا به دیابت، علایم تحت بالینی CAN در ۲۰-۳۰ درصد موارد قابل تشخیص بوده و معمولاً زمانی تشخیص داده می‌شود که بیمار دچار عارضه نوروپاتی شده است (۴) و به دلیل تشخیص دیر هنگام CAN درصد مرگ و میر بیماران بالا و در حدود ۵۶-۲۷ درصد است (۵). بنابراین در بیماران دیابتی CAN نیازمند یک تشخیص زود هنگام می‌باشد که لازمه آن استفاده از شاخص تغییرپذیری ضربان قلب Heart Rate Variability (HRV) است به طوری که با تشخیص به موقع و با بهبود کنترل قندخون می‌توان از CAN پیشگیری کرد (۶). تغییرپذیری ضربان قلب به عنوان شاخصی غیرتهاجمی، عملی و تکرارپذیر از عملکرد و سطح فعالیت سیستم عصبی اتونوم قلبی است (۷) که دلالت بر تغییرات ضربه به ضربه در زمان ضربان‌های متوالی قلب داشته (۸) و کاهش در آن با ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی در ارتباط است (۹). تغییرپذیری ضربان قلب یک ابزار قدرتمند در بررسی نحوه تعدیل‌گری اتونوم قلبی بوده و نشانگر تعادل بین سیستم‌های عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک می‌باشد (۸). مطالعات نشان داده‌اند که تغییرپذیری ضربان قلب در افرادی که دارای سبک زندگی غیرفعال دارند و در افرادی که دارای بیماری‌های قلبی عروقی، ایمنی و متابولیک هستند، کاهش می‌یابد (۱۱) که در بسیاری از این بیماری‌ها کاهش تغییرپذیری ضربان قلب پیشگویی بر مرگ‌های ناگهانی است (۱۱، ۱۲). بیماری دیابت باعث ایجاد اختلال در تعادل سیستم عصبی اتونوم می‌شود، به طوری که بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به افراد سالم، کاهش قابل توجهی در تغییرپذیری ضربان قلب را نشان می‌دهند (۱۳) و این کاهش منجر به پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی و دیس فانکشن متابولیکی می‌شود (۱۴). بویژه مشخص شده است که کاهش بیشتر مساوی یک ( $\geq 1$ ) در پارامترهای HRV پیشگوکننده

داده شد و از آنها خواسته شد تا رژیم غذایی قبل از خونگیری اول را ثبت کنند و در روز قبل از جلسه خونگیری نهایی (بعد از دوره تمرینی)، همان رژیم غذایی یا مشابه آن را پیروی کنند. قبل از شروع پروتکل اصلی تحقیق به منظور آشنایی با تمرینات، آزمودنی‌ها دو هفته تمرین هوازی با شدت ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره را ۳ جلسه در هفته به مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه انجام دادند. سپس دوره اصلی تمرینات هوازی شامل ۳ جلسه تمرین در هفته و به مدت ۱۲ هفته آغاز شد. برنامه شامل ۱۵ دقیقه گرم کردن (شامل حرکات کششی و فعالیت سبک)، ۲۵ تا ۴۵ دقیقه فعالیت اصلی (با شدت ۷۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه) و ۱۰ دقیقه سرد کردن (حرکات کششی) بود. در ابتدای تمرینات، شدت تمرین ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه و مدت آن نیز ۲۵ دقیقه بود که با گذشت هفته‌های تمرینی هم شدت و هم مدت زمان تمرین افزوده شد (۲۳). (جدول ۱). شدت تمرینات با استفاده از دستگاه ضربان‌سنج پلار ساخت فنلاند تنظیم شد (در محدوده  $\pm 5$  ضربه خطا از ضربان قلب محاسبه شده). اندازه‌گیری تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) آزمودنی‌ها قبل از ظهرها و در بازه زمانی ۱۱-۷ صبح و به صورت ناشتا در یک اتاق نیمه تاریک و ساکت با دمای ۲۶-۲۱ در حالت خوابیده به پشت انجام گرفت. از آزمودنی‌ها خواسته شد تا ۲۴ ساعت قبل از اندازه‌گیری فعالیت سنگین و ورزش نداشته باشند. طی ۱۲ ساعت قبل از اندازه‌گیری از مصرف هر گونه مواد کافئین دار و سیگار منع شدند و از آزمودنی‌ها خواسته شد تا شب قبل از اندازه‌گیری حداقل ۸ ساعت خواب شبانه را داشته باشند. همچنین از آزمودنی‌ها خواسته شد با وسیله نقلیه در آزمایشگاه حضور یابند و صبح روز اندازه‌گیری از پیاده‌روی یا دویدن خودداری نمایند. قبل از آغاز ثبت رکوردهای ضربان قلب، برای حفظ حالت پایدار بدن ابتدا آزمودنی‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در حالت خوابیده به پشت استراحت کردند، سپس ضربان قلب آزمودنی‌ها (فواصل R-R) به مدت ۲۰ دقیقه توسط دستگاه هولترمانیتورینگ قلب ثبت شد (۱۱). برای این کار از دستگاه هولترمانیتورینگ مدل VX3+ کمپانی DMS آمریکا به همراه نرم افزار Full Option استفاده شد. هفت الکتروود ثبت ECG به قسمت جلویی قفسه سینه آزمودنی‌ها وصل شده و بعد از ثبت ECG توسط هولتر، داده‌ها برای اندازه‌گیری HRV به نرم افزار منتقل شد. برای تفسیر تغییرات HRV از آنالیز پارامترهای زمان محور و فرکانس محور استفاده گردید. پارامترهای فرکانس محور شامل امواج با فرکانس بالا (HF: 0.15-0.5 HZ) که به طور عمده منعکس‌کننده فعالیت عصب پاراسمپاتیک است، امواج با فرکانس پایین (LF: 0.04-0.15 HZ) که به طور عمده نشان

معرفی شدند و معاینات مربوطه توسط ابزارهای کلینیکی در بیمارستان به عمل آمد و بعد از مشخص شدن ابتلای بیماران به عارضه نوروپاتی محیطی، از میان داوطلبان، ۳۰ بیمار دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی وارد پژوهش شدند. سپس آزمودنی‌ها از لحاظ سلامتی قلبی به وسیله تست ورزش مورد ارزیابی قرار گرفته و افرادی که دارای هر نوع عارضه قلبی بودند (بیماری کرونری قلبی، آریتمی و نارسایی قلبی حاد) از تحقیق حذف شدند (۲ نفر) که نهایتاً ۲۸ مرد دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی که از نظر تست ورزش سالم بودند و امکان شرکت در فعالیت ورزشی را داشتند به عنوان آزمودنی‌های نهایی انتخاب شدند. معیارهای خروج از تحقیق شامل عدم توانایی از اجرای تمرینات، عدم پیروی از برنامه‌های ورزشی ارائه شده در گروه تجربی و حضور نامنظم در تمرینات و ابتلا به بیماری‌های قلبی، ریوی، سرطان و عصبی-عضلانی شدید بود. این تحقیق از کمیته تحقیقات انسانی دانشگاه علوم پزشکی دارای تاییدیه اخلاقی (کد اخلاقی طرح IR.TBZMED.REC.1395.754) بود و فرم رضایت‌نامه کتبی و فرم آمادگی شرکت داوطلبانه از کلیه بیماران دریافت شد. سپس آزمودنی‌ها به طور تصادفی به دو گروه تمرینی (۱۳ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) تقسیم شدند. گروه تمرینی بعد از گذراندن دو هفته مرحله آشنایی با تمرینات وارد دوره ۱۲ هفته‌ای تمرینات هوازی با سه جلسه در هفته شدند. ابتدا آزمودنی‌ها طی دو جلسه حضور در آزمایشگاه از لحاظ عوامل آنتروپومتریک (قد، وزن، شاخص توده بدن و درصد چربی) مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای اندازه‌گیری قد از دستگاه قدسنج سکا مدل ۷۶۹ آلمان با تقریب یک میلی‌متر، وزن بدن آزمودنی‌ها با کاموشیتا (Kamoshita) با تقریب ۰/۱ کیلوگرم و برای اندازه‌گیری ترکیب بدن از دستگاه Inbody 230 استفاده شد. از ۲۸ داوطلب شرکت‌کننده در پژوهش حاضر، ۵ نفر در مراحل مختلف مطالعه به دلایل مختلف شخصی انصراف دادند که در نهایت ۲۳ نفر موفق به تکمیل دوره تمرینی شدند. برای بدست آوردن نمونه‌های خونی، آزمودنی‌ها، یک‌بار در ابتدای مطالعه و یک بار هم ۴۸ ساعت بعد از اتمام آخرین جلسه ۱۲ هفته‌ای تمرینات هوازی، صبحگاه به صورت ناشتا (۱۲ ساعت) در ساعت مقرر در آزمایشگاه حاضر شده و هر بار ۱۰ سی سی خون از ورید آنتی‌کوبیتال در وضعیت نشسته توسط متخصص آزمایشگاه گرفته شد و مقادیر غلظت قندخون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و پروفایل چربی (تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL و LDL) اندازه‌گیری و برای مقایسه ثبت شد. جهت همسان‌سازی رژیم غذایی در روزهای قبل از خونگیری، در جلسه اول برگه یادآمد غذایی به آزمودنی‌ها

برابر  $30/14 \pm 3/65$  کیلوگرم بر مترمربع و میانگین نسبت دور کمر به باسن برابر  $0/95 \pm 0/03$  سانتی متر بود (جدول ۱). نتایج بدست آمده نشان داد که تغییرات درون گروهی ترکیب بدن آزمودنی‌های گروه تمرینی شامل وزن، شاخص توده بدنی، درصد چربی و نسبت دور کمر به باسن و HbA1c بعد از گذراندن ۱۲ هفته دوره تمرینی کاهش معنی‌داری نسبت به قبل از ورزش آنها داشت ( $P < 0/05$ ). این در حالی بود که در گروه تمرینی بعد از کامل کردن دوره ورزشی، میزان گلوکز خون ناشتا و پروفایل چربی (تری گلیسرید، کلسترول، HDL، LDL) نسبت به قبل از ورزش تفاوت معناداری نداشته و یا کمی افزایش یافته بود. بعلاوه نتایج تغییرات درون گروهی شاخص توده بدنی و کلسترول افزایش معناداری نشان دادند ( $P < 0/05$ )، بقیه شاخص‌های آنترپومتریک و بیوشیمیایی خون تفاوت معناداری نداشت ( $P > 0/05$ ) (جدول ۲).

دهنده فعالیت عصب سمپاتیک و همچنین پس روی در فعالیت عصب پاراسمپاتیک است و نسبت LF/HF که تعادل اتونوم را نشان می‌دهد می‌باشند و پارامترهای زمان محور مورد استفاده شامل انحراف استاندارد تمامی فواصل نرمال The standard deviation of all normal R-R (SDNN)R-R (intervals) و جذر میانگین مربع تفاوت‌های متوالی (rMSSD) Root Mean Square Successive Differences می‌باشند (۱۲). برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. برای مقایسه تفاوت‌های درون گروهی از تحلیل واریانس اندازه‌گیری مکرر و در ادامه از تحلیل t وابسته و برای بررسی تفاوت‌های بین گروهی از روش t مستقل استفاده گردید.

### یافته‌ها

میانگین سن آزمودنی‌ها به ترتیب برابر  $55/24 \pm 8/12$  سال بود و میانگین قد و وزن بیماران به ترتیب  $171/85 \pm 6/98$  و  $89/54 \pm 13/81$  بود. میانگین شاخص توده بدن (BMI) آنها

جدول ۱: ویژگی‌های آنترپومتریک آزمودنی‌ها

گروه های مورد مطالعه	تعداد	سن (سال)	قد (سانتیمتر)	وزن (کیلوگرم)	شاخص توده بدن	سابقه بیماری
تمرینی	۱۱	۵۷/۵۴ ± ۵/۴۳	۱۷۴/۱۴ ± ۶/۴۰	۹۱/۷۵ ± ۱۳/۸۹	۳۰/۳۹ ± ۳/۳۶	۱۴/۲۷ ± ۷/۵۴
کنترل	۱۲	۵۳/۱۷ ± ۹/۶۳	۱۷۰/۳۸ ± ۶/۹۰	۹۱/۷۹ ± ۱۶/۲۴	۳۰/۹۳ ± ۵/۱۲	۱۲/۳۳ ± ۵/۶۵

جدول ۲: تغییر در شاخص های ترکیب بدن و بیوشیمیایی

نتیجه آزمون	انحراف استاندارد ± میانگین		گروه ها	متغیرها
	قبل از تمرین	بعد از تمرین		
* ۰/۰۴۸	۹۱/۷۵ ± ۱۳/۸۹	۸۹/۶۹ ± ۱۲/۸۰	تمرینی	وزن (کیلوگرم)
۰/۷۲۹	۹۱/۷۹ ± ۱۶/۲۴	۹۱/۵۴ ± ۱۷/۲۳	کنترل	
** ۰/۰۰۱	۳۳/۴۸ ± ۴/۲۶	۲۶/۲۵ ± ۶/۳۳	تمرینی	درصد چربی
۰/۵۸۲	۳۰/۸۶ ± ۵/۶۵	۳۰/۳۰ ± ۶/۶۷	کنترل	
** ۰/۰۰۵	۰/۹۶ ± ۰/۰۳۳	۰/۹۴ ± ۰/۰۳۷	تمرینی	نسبت دور کمر به دور باسن
** ۰/۰۰۶	۰/۹۴ ± ۰/۰۳۵	۰/۹۵ ± ۰/۰۳۷	کنترل	
۰/۱۶۶	۳۰/۳۹ ± ۳/۳۶	۲۹/۴۵ ± ۳/۲۱*	تمرینی	شاخص توده بدنی (BMI) (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۰۰۱	۳۰/۹۳ ± ۵/۱۲	۳۱/۲۹ ± ۵/۳۲	کنترل	
۰/۶۴۹	۱۴۲/۶۴ ± ۳۹/۴۸	۱۴۸ ± ۴۰/۷۶	تمرینی	گلوکز خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۷۴۰	۱۵۶/۷۵ ± ۵۵/۵۷	۱۴۹/۷۵ ± ۶۱/۵۹	کنترل	
* ۰/۰۱۴	۷/۱۲ ± ۱/۱۷	۶/۲۹ ± ۰/۷۹	تمرینی	HbA1C (درصد)
۰/۰۵۵	۷/۲۶ ± ۱/۰۱	۶/۸۲ ± ۱/۱۴	کنترل	
۰/۰۹۴	۱۳۶/۲۷ ± ۴۱/۸۵	۱۵۴/۹۱ ± ۵۲/۲۱	تمرینی	کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)
* ۰/۰۲۳	۱۳۷/۳۳ ± ۳۴/۱۲	۱۷۱/۲۵ ± ۶۱/۳۷	کنترل	
۰/۲۲۵	۱۷۰/۶۳ ± ۸۱/۵۶	۲۱۰/۶۴ ± ۱۲۵/۲۴	تمرینی	تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۲۲۲	۲۰۵/۴۲ ± ۱۸۵/۰۹	۳۲۱/۹۲ ± ۴۸۹/۳۶	کنترل	
۰/۲۸۸	۶۹/۵۴ ± ۲۹	۷۵/۸۷ ± ۲۷/۰۸	تمرینی	LDL (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۸۹۹	۷۶/۲۷ ± ۲۳/۱۹	۷۷/۰۵ ± ۲۱/۰۲	کنترل	
۰/۹۱۴	۳۸/۳۶ ± ۶/۶۸	۳۸/۱۸ ± ۵/۶۹	تمرینی	HDL (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۴۳۰	۳۲/۸۳ ± ۹/۷۹	۳۱/۹۲ ± ۸/۰۶	کنترل	

\* P < 0/01

\* P < 0/05

جدول ۳: نتایج آزمون تحلیل واریانس برای بررسی پارامترها با لحاظ کردن تاثیر عاملی گروه

پارامترها	ارزش لامبدا ویلکز	مقدار F	P زمان	P زمان <sup>x</sup> گروه
SDNN	۰/۴۰۹ ۰/۵۶۲	۱۴/۵۶ ۱۶/۳۷	۰/۰۰۱**	۰/۰۰۱**
rMSSD	۰/۷۳۷ ۰/۷۵۵	۷/۵۱ ۶/۸۱	۰/۰۱۲*	۰/۰۱۶*
LF Power	۰/۹۴۵ ۱/۰۰	۱/۲۳ ۰/۰۰۰	۰/۲۷۹	۰/۹۹۳
HF Power	۰/۱۷۶ ۰/۲۲۵	۹۸/۰۸ ۷۲/۴۰	۰/۰۰۱**	۰/۰۰۱**
LF/HF Ratio	۰/۰۳۶ ۰/۸۰۴	۰/۷۸۵ ۵/۱۱	۰/۳۸۶	۰/۰۳۵*

\*\*\*P < ۰/۰۰۱; \*\*P < ۰/۰۱; \*P < ۰/۰۵

جدول ۴: میانگین و انحراف استاندارد تغییرات درون گروهی و بین گروهی پارامترهای HRV

پارامترها	گروه های مورد مطالعه	قبل از تمرین	بعد از تمرین	P درون گروهی	P بین گروهی
(SDNN (ms	تمرینی کنترل	۳۷/۴۰±۱۵/۷۳	۴۹±۱۴/۱۵	۰/۸۶۰	۰/۰۰۱**
rMSSD (ms	تمرینی کنترل	۱۶/۸۰±۷/۷۳	۲۳/۷۰±۷/۶۶	۰/۹۳۳	۰/۰۰۱**
(LF Power (ms <sup>2</sup>	تمرینی کنترل	۴۲۳/۸۵±۴۷۵/۱۶	۴۹۵/۴۷±۴۲۷/۵۴	۰/۶۲۳	۰/۹۹۳
(HF Power (ms <sup>2</sup>	تمرینی کنترل	۷۶/۴۱±۶۳/۳۵	۲۹۵/۹۸±۶۹/۰۰	۰/۳۳۹	۰/۰۰۱**
LF/HF Ratio	تمرینی کنترل	۵/۰۴±۲/۶۶	۳/۶۰±۳/۴۰	۰/۴۰۷	۰/۰۰۱**
		۴/۹۵±۳/۵۹	۷/۲۸±۱۲/۴۳	۰/۴۳۴	۰/۰۳۵*

داده‌های جدول به صورت انحراف استاندارد ± میانگین در هر گروه بیان شده‌اند.

P < ۰/۰۱      P < ۰/۰۵

دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی بود. با توجه به آسیب‌پذیر بودن سیستم اعصاب اتونوم در برابر عدم تعادل بین اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک توزیع شده به قلب و عروق، و متعاقب آن مستعد بودن بیماران دیابتی برای ابتلا به CAN. در نتیجه پارامترهای زمان محور HRV شامل SDNN و rMSSD (فعالیت اعصاب پاراسمپاتیک) در بیماران دیابتی نسبت به افراد عادی کاهش می‌یابد (۲۴). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در مردان دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی تمرین کرده بعد از گذراندن ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط، از پارامترهای زمان محور HRV، هر دو پارامتر SDNN و rMSSD، افزایش معنی‌داری نسبت به دوره قبل از مطالعه داشتند (P < ۰/۰۱)؛ در حالی که در مقادیر پارامترهای زمان محور گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. همچنین مقادیر پارامترهای SDNN و rMSSD در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری دارد. نتایج تحقیق حاضر با نتایج مطالعات Goit و همکاران (۲۰۱۴) که نشان داده‌اند تمرینات ورزشی باعث بهبود پارامترهای زمان محور SDNN و rMSSD شده است (۲۵)، همخوانی دارد. SDNN به عنوان حامل قویترین اطلاعات پیش‌آگهی در بیماری‌های قلبی (۲۵)، نشان‌دهنده فعالیت کلی سیستم عصبی اتونوم و rMSSD منعکس‌کننده تنظیم کلی اتونوم با اجزاء پاراسمپاتیک است

با توجه نتایج آزمون تحلیل واریانس اندازه‌گیری مکرر در مورد مقایسه داده‌های پیش‌آزمون و پس‌آزمون تغییرات پارامترهای زمان محور (SDNN و rMSSD) و فرکانس محور (HF Power) و LF/HF Ratio با لحاظ کردن تاثیر عاملی گروه (شامل گروه کنترل و گروه تمرین) معنادار بود (جدول ۳)، در نتیجه لازم است تا بررسی‌های بیشتری انجام شود. بنابراین در ادامه مقادیر پارامترها در طول مداخله با استفاده از آزمون t وابسته به طور درون گروهی مقایسه شده‌اند که نتایج آن در جدول ۴ ذکر گردیده است. نتایج نشان داد تمامی پارامترهای زمان محور و فرکانس محور HRV به جز LF در گروه تمرینی به طور معنی‌داری افزایش یافته بود. اگرچه پارامتر LF افزایش داشت ولی معنادار نبود. این در حالی بود که در گروه کنترل این پارامترها یا تغییر معنی‌داری نداشته یا کاهش یافته بود. نتایج تحلیل تفاوت‌های بین گروهی نیز نشان داد که در کلیه پارامترهای مورد بررسی (به غیر از پارامتر LF Power) بین گروه تمرینی با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود دارد (جدول ۴).

## بحث

هدف از مطالعه حاضر، بررسی تاثیر ۱۲ هفته تمرینات هوازی با شدت متوسط بر تغییرپذیری ضربان قلب (HRV) در بیماران

قلبی دارد (۲۰). مطالعات نشان داده است که تمرینات ورزشی باعث بهبود فراهمی زیستی NO و عملکرد آندوتلیال می‌شود (۲۱). میانجی دوم، آنژیوتانسین II، یک مهارکننده شناخته شده فعالیت واگ قلبی است (۲۲). ورزشکاران و افراد تمرین کرده نسبت به غیر ورزشکاران و افراد بی‌تمرین، کمترین سطح فعالیت رنین پلاسما و در نتیجه کمترین سطح آنژیوتانسین II را نشان داده‌اند (۳۰). با این وجود مشخص شدن مکانیسم دقیق نحوه اثر تمرینات ورزشی بر HRV و اتونوم قلبی نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

### نتیجه‌گیری

در نتیجه‌گیری می‌توان گفت که ۱۲ هفته تمرینات منظم هوازی در بیماران دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی از طریق افزایش تون واگی قلبی و کاهش اثر سمپاتیک قلبی منجر به بهبود معنادار در عملکرد اتونوم قلبی عروقی و HRV می‌شود. به علاوه یافته‌های تحقیق حاضر بیان می‌کند که سه بار در هفته تمرین هوازی با شدت متوسط برای بیماران دیابتی بی‌خطر بوده و می‌تواند به عنوان یک ابزار کمک درمانی در روند مدیریت این بیماری باشد.

### قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری تخصصی خانم الهه پیرعلائی در رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی-گرایش قلب و عروق و تنفس در دانشگاه محقق اردبیلی می‌باشد. معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی دستگاه هولتر مانیتورینگ مورد استفاده در این پژوهش را خریداری کرد و در اختیار محقق قرار داد. بدین وسیله از حمایت معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی تشکر و قدردانی می‌نمایم. همچنین از همه کسانی که مستقیم یا غیر مستقیم در انجام این پژوهش همکاری کرده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

**ملاحظات اخلاقی:** پروتکل مورد مطالعه در کمیته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، استان آذربایجان شرقی به شماره مرجع IR.TBZMED.REC.1395.754 به تایید رسیده است.

**منابع مالی:** منابع مالی ندارد.

**منافع متقابل:** مولف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

**مشارکت مولفان:** اپ و م س و همکاران. طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشت. همچنین همه نویسندگان مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده‌اند.

(۱۲ و ۲۶). افزایش SDNN به معنای افزایش در انحراف استاندارد فواصل نرمال R-R و به عبارت دیگر افزایش در تغییرپذیری ضربان-های قلب و افزایش rMSSD به معنای مداخله بیشتر پاراسمپاتیک بوده در نتیجه نشان‌دهنده کارآمدی سیستم عصبی اتونوم در پاسخ به شرایط متغیر محیطی است. به عبارت دیگر آنالیز زمان محور HRV نشان‌دهنده افزایش فعالیت پاراسمپاتیک در بیماران دیابتی در پاسخ به تمرینات ورزشی می‌باشد (۲۵). همچنین نتایج پژوهش Kang و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات ترکیبی (هوازی و قدرتی) بر پارامترهای SDNN و rMSSD تاثیر معناداری ندارد (۱) که با نتیجه تحقیق حاضر ناهمخوان می‌باشد. احتمالاً علت ناهمخوانی مربوط به متفاوت بودن شدت و مدت تمرین و همچنین متفاوت بودن آزمودنی‌ها باشد. همچنین در مطالعه حاضر، تحلیل تغییرات درون گروهی داده‌های فرکانس محور HRV نشان داد که در مردان دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی، مداخله ورزشی باعث افزایش معناداری در پارامتر HF Power، کاهش معناداری در نسبت LF/HF و عدم تفاوت معنادار در پارامتر LF Power شد. همچنین افزایش مقادیر HF Power و نسبت LF/HF گروه تمرینی با گروه کنترل معنادار می‌باشد. به طور کلی HF منعکس‌کننده فعالیت پاراسمپاتیک، LF منعکس‌کننده فعالیت سیستم‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک (۲۷) و نسبت LF/HF بیان‌کننده تعادل سمپاتوواگال می‌باشد (۲۶). از آنجایی که در بیماران دیابتی HRV با افزایش میانجیگری سمپاتیک و پس روی پاراسمپاتیک کاهش می‌یابد در نتیجه تغییر در پارامترهای HRV آنها با افزایش پارامتر LF و نسبت LF/HF و کاهش پارامتر HF همراه است (۳ و ۱۶). هسو و همکاران (۲۰۱۵) در تحقیقات خود نشان دادند که فعالیت ورزشی از طریق افزایش در تون واگ و تنظیم تعادل سمپاتوواگال، تاثیر قابل توجهی بر بهبود HRV بیماران قلبی دارد. نتایج پژوهش حاضر با نتایج پژوهش‌های Hsu و همکاران (۲۰۱۵)، Goit و همکاران (۲۰۱۴) و Ricca-Mallada و همکاران (۲۰۱۲) همخوانی دارد (۲۵ و ۲۸ و ۲۹). مکانیسمی که توسط آن تمرینات ورزشی باعث بهبود HRV می‌شود هنوز به طور کامل شناخته نشده است. اما احتمال می‌رود که تمرینات ورزشی از طریق افزایش تون واگی و کاهش اثر سمپاتیک قلبی باعث بهبود HRV می‌شود (۱۲ و ۱۹) که با نتایج پژوهش حاضر نیز همخوانی دارد. تصور بر این است که در افزایش تون واگی قلب در پاسخ به تمرینات ورزشی حداقل دو میانجی نقش ایفا می‌کنند که عبارتند از: نیتریک اکساید (NO) و آنژیوتانسین II احتمال می‌رود که NO اثر مستقیمی بر تون واگی قلب و اثر غیرمستقیمی بر اعصاب سمپاتیک

## References

- Kang S J, Ko K J, Baek U H. Effects of 12 weeks combined aerobic and resistance exercise on heart rate variability in type 2 diabetes mellitus patients. *J Phys Ther Sci* 2016; **28**(7): 2088-2093. doi: 10.1589/jpts.28.2088
- Ginsberg H N. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; **106**(4): 453-458. doi: 10.1172/JCI10762
- Vinik A I, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; **115**(3): 387-397. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
- Stella P, Ellis D, Maser R E, Orchard T J. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *J Diabetes Complicat* 2000; **14**(1):1-6. doi: 10.1016/S1056-8727(00)00054-4
- Ewing D J, Campbell I W, Clarke B F. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *QJM* 1980; **49**(193): 95-108. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067610
- Jacob G, Costa F, Biaggioni I. Spectrum of autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26**(7): 2174-2180. doi: 10.2337/diacare.26.7.2174
- Billman G E. Heart rate variability – a Historical Perspective. *Front Physiol* 2011; **2**(86): 1-13. 10.3389/fphys.2011.00086
- Freeman J V, Dewey F E, Hadley D M, Myers J, Froelicher V F. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; **48**(5): 342-62. doi: 10.1016/j.pcad.2005.11.003
- Van Boven A J, Jukema J W, Haaksma J, Zwinderman A H, Crijns H J, Lie K I. Depressed heart rate variability is associated with events in patients with stable coronary artery disease and preserved left ventricular function. REGRESS Study Group. *AM Heart J* 1998; **35**(4): 571-576. doi: 10.1016/S0002-8703(98)70269-8
- Zuern C S, Barthel P, Bauer A. Heart rate turbulence as risk-predictor after myocardial infarction. *Front Physiol* 2011; **2**(99): 1-8. doi: 10.3389/fphys.2011.00099
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; **93**: 1043-1065. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043
- Routledge F S, Campbell T S, McFetridge-Durdle J A, Bacon S L. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010; **26**(6): 303-312. doi: 10.1016/S0828-282X(10)70395-0
- Keyl C, Lemberger P, Palitzsch K D, Hochmuth K, Liebold A, Hobbhahn J. Cardiovascular autonomic dysfunction and hemodynamic response to anesthetic induction in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Anesth Analg* 1999; **88**(5): 985-991. doi: 10.1213/00000539-199905000-00004
- Liao D, Carnethon M, Evans G W, Cascio W E, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* 2002; **51**(12): 3524-3531. doi: 10.2337/diabetes.51.12.3524
- Bilchick K C, Fetcs B, Djoukeng R, Fisher S G, Fletcher R D, Singh S N, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002; **90**(1): 24-28. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02380-9
- Kienzle M G, Ferguson D W, Birkett C L, Myers G A, Berg W J, Mariano D J. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; **69**(8): 761-767. doi: 10.1016/0002-9149(92)90502-P
- Sanz C, Gautier J F, Hanaire H. Physical exercise for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2010; **36**(5): 346-351. doi: 10.1016/j.diabet.2010.06.001
- Rosenwinkel E T, Bloomfield D M, Arwady M A, Goldsmith R L. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2001; **19**(3): 369-387. doi: 10.1016/S0733-8651(05)70223-X
- Carter J B, Banister E W, Blaber A P. The effect of age and gender on heart rate variability after endurance training. *Med Sci Sport Exer* 2003; **35**(8): 1333-1340. doi: 10.1249/01.MSS.0000079046.01763.8F
- Chowdhary S, Townend J N. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. *Clin Sci* 1999; **97**(1): 5-17. doi: 10.1042/cs0970005
- Kingwell B A. Nitric oxide as a metabolic regulator during exercise: effects of training in health and disease. *Clin Exp Pharmacol P* 2000; **27**(4): 239-250. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03232.x
- Townend J N, al-Ani M, West J N, Littler W A, Coote J H. Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. *Hypertension* 1995; **25**(6): 1270-1275. doi: 10.1161/01.HYP.25.6.1270
- Sigal R J, Kenny G P, Boule N J, Wells G A, Prud'homme D, Fortier M, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2007; **147**(6): 357-369. doi: 10.7326/0003-4819-147-6-2007-09180-00005



24. Lishner M, Akselrod S, Avi V M, Oz O, Divon M, Ravid M. Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *J Autonom Nerv Syst* 1987; **19**(2): 119-125. doi: 10.1016/0165-1838 (87)90005-1
25. Goit R K, Paudel B H, Khadka R, Roy R K, Shrewastwa M K. Mild-to-moderate intensity exercise improves cardiac autonomic drive in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2014; **5**(6): 722-727. doi: 10.1111/jdi.12238
26. Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handbook of Clinical Neurology* 2013; **117**(3): 379-393. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6
27. Moak J P, Goldstein D S, Eldadah B A, Saleem A, Holmes C, Pechnik S, et al. Supine low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm* 2007; **4**(12): 1523-1529. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.07.019
28. Hsu CHY, Hsieh P L, Hsiao SHF, Chien M Y. Effects of Exercise Training on Autonomic Function in Chronic Heart Failure: Systematic Review. *Bio Med Res Int* 2015; **2015**: 1-8. doi: 10.1155/2015/591708
29. Ricca-Mallada R, Migliaro E R, Piskorski J, Guzik P. Exercise training slows down heart rate and improves deceleration and acceleration capacity in patients with heart failure. *J Electrocardiol* 2012; **45**(3): 214-219. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.01.002
30. Fagard R, Grauwels R, Groeseneken D, Lijnen P, Staessen J, Vanhees L, et al. Plasma levels of renin, angiotensin II, and 6-ketoprostaglandin F1 alpha in endurance athletes. *J Appl Physiol* 1985; **59**(3): 947-952.