

Effect of a period of combined and interval training on C Reactive protein and galactin levels in coronary heart disease

Sahar Avazpour^{1*}, Javad Nemati¹, Majid Dejbakht²

1- Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shiraz University, Shiraz, Iran.

2. School of Nursing, Gerash School of Medical Sciences, Gerash, Iran.

Received: June 21, 2021; Accepted: December 25, 2021

Abstract

Background and Aim: Immobility and movement restrictions are the cause of many diseases, including cardiovascular disease. Cardiovascular diseases are among the diseases related to inactivity and the main cause of death in the world. One of the main factors in the prevention and treatment of these diseases is to do sports activities. Since choosing the right exercise program for these patients is of great importance and limited researches have been done in this field; Therefore, the aim of this research was to investigate the effect of a period combined and intermittent exercises on the levels of C-reactive protein and galectin in cardiac patients.

Methods: During this clinical trial, 36 cardiovascular patients (with an average age of 55.14 ± 1.4 , weight 78.6 ± 5.1 and body mass index 27.81 ± 33) were voluntarily selected and after matching, the sample were placed in 3 groups: combined training group (n=13), interval training group (n=12) and control group (n=11). Inclusion criteria included lack of functional capacity less than 5 met, not having tachycardia and bradycardia and injection fraction was higher than 30. Exit criteria also included doctor's diagnosis and unwillingness to continue the activity. The protocol of the combined training group included performing aerobic continuous training 2-3 times a week without performing interval training during the first 4 weeks, then performing aerobic continuous training 2 times a week and performing intermittent training once a week during the second 4 weeks. The protocol of the interval training group included performing interval training 2-3 times a week during the first 4 weeks and performing interval training 3 times a week during the second 4 weeks. Blood samples were taken 24 hours before the first training session and 48 hours after the last training session (in the same conditions for all three groups). Data analysis was done using dependent t statistical program, covariance (ANCOVA) and Post Hoc (Sheffe test) at a significance level of $P < 0.05$.

Results: Findings: The implementation of combined exercises and interval training has a significant effect on the reduction of C-reactive protein serum levels in combined exercise by 1.59 ± 0.11 , $P < 0.05$, in interval training by 1.03 ± 0.08 , $P < 0.001$ showed. Also, the number of changes in galectin-3 in combined training was 4.51 ± 0.28 , $P < 0.005$, in intermittent training it was 2.32 ± 0.14 , $P < 0.004$ compared to the control group with values of $0/034 \pm 0/002$, $P < 0/316$ was observed. In inter-group comparison with analysis of covariance, the inter-group changes for C-reactive protein were 1.38 ± 0.15 , $P < 0.001$ and for galectin-3 it was 1.05 ± 0.11 , $P < 0.001$.

Conclusion: It is likely that combined exercises and intermittent exercise are effective in reducing the serum levels of C-reactive protein and galectin-3 in cardiovascular patients, and causes a further decrease in the levels of these two inflammatory indicators (high levels of which are a sign of cardiovascular diseases). As a result, according to the specific results, it is likely that combined training is more effective in reducing the risk factors of heart disease than intermittent training. And it can be prescribed to improve the health of heart patients.

Keywords: Combined training; Interval training; Aerobic training; C Reactive protein; galectin-3; Cardiovascular patients.

Please cite this article as: Avazpour S, Nemati J, Dejbakht M. Effect of a period of combined and interval training on C Reactive protein and galactin levels in coronary heart disease. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2022;46(2):40-49.

*Corresponding Author: Sahar Avazpour; Email: s.avazpour.98@gmail.com

بررسی تأثیر یک دوره تمرین‌های ترکیبی و تناوبی بر میزان پروتئین واکنشگر C و گالکتین بیماران قلبی

سحر عوض پور^{۱*}، جواد نعمتی^۱، مجید دژبخت^۲

۱- دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

۲- دانشکده پرستاری، دانشکده علوم پزشکی گراش، گراش، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۳۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۰۴

خلاصه

سابقه و هدف: بی‌حرکی و محدودیت‌های حرکتی عامل بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی عروقی است. بیماری‌های قلبی-عروقی در رأس بیماری‌های مرتبط با بی‌حرکی و عامل اصلی مرگ و میر در جهان هستند. یکی از عوامل اصلی پیشگیری و درمان این بیماری‌ها، انجام فعالیت‌های ورزشی است. از آنجایی که انتخاب برنامه تمرینی مناسب برای این بیماران از اهمیت بالایی برخوردار است و پژوهش‌های محدودی در این زمینه انجام شده است؛ از این رو هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر یک دوره تمرینات ترکیبی و تناوبی بر میزان پروتئین واکنشگر C و گالکتین بیماران قلبی بوده است.

روش کار: طی این کار آزمایشی بالینی، ۳۶ بیمار قلبی عروقی (با میانگین سن $55/14 \pm 1/4$ ، وزن $78/6 \pm 5/1$ و شاخص توده بدنی $27/81 \pm 2/33$) داوطلبانه انتخاب شدند و پس از مشابه سازی، نمونه‌ها در ۳ گروه قرار گرفتند: گروه تمرین ترکیبی ($n=13$)، گروه تمرین تناوبی ($n=12$) و گروه کنترل ($n=11$). معیارهای ورود شامل عدم ظرفیت عملکردی کمتر از ۵ مت، نداشتن تاکی کاردی و برادی کاردی و کسر تزریقی بالاتر از ۳۰ بود. معیارهای خروج نیز شامل تشخیص پزشک و عدم تمایل به تداوم فعالیت بود. پروتکل گروه تمرین ترکیبی شامل اجرای ۲-۳ بار در هفته تمرین تداومی هوازی بدون اجرای تمرینات تناوبی طی ۴ هفته اول و سپس اجرای ۲ بار در هفته تمرین تداومی هوازی و اجرای یک بار در هفته تمرین تناوبی طی ۴ هفته دوم بود. پروتکل گروه تمرین تناوبی شامل اجرای ۲-۳ بار در هفته تمرین تناوبی طی ۴ هفته اول و اجرای ۳ بار در هفته تمرین تناوبی طی ۴ هفته دوم بود. نمونه‌های خونی ۲۴ ساعت قبل از اولین جلسه تمرین و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین (در شرایط یکسان برای هر سه گروه) گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از برنامه آماری t وابسته، کوواریانس (ANCOVA) و Post Hoc (آزمون شفه) در سطح معناداری $P < 0/05$ انجام شد.

یافته‌ها: اجرای تمرینات ترکیبی و تمرین تناوبی، تأثیر معناداری بر کاهش مقادیر سرمی پروتئین واکنشگر C در تمرین ترکیبی به میزان $0/11 \pm 1/59$ ، $P < 0/05$ ، در تمرین تناوبی به میزان $0/08 \pm 1/03$ ، $P < 0/001$ را نشان داد. همچنین میزان تغییرات گالکتین-۳ در تمرین ترکیبی به میزان $0/28 \pm 4/51$ ، $P < 0/005$ ، در تمرین تناوبی به میزان $0/14 \pm 2/32$ ، $P < 0/004$ در مقایسه با گروه کنترل با مقادیر $0/02 \pm 0/34$ ، $P < 0/316$ مشاهده شد. در مقایسه بین گروهی با آزمون تحلیل کوواریانس تغییرات بین گروهی برای پروتئین واکنشگر C، $0/15 \pm 1/38$ ، $P < 0/001$ و برای گالکتین-۳ به میزان $0/11 \pm 1/05$ ، $P < 0/001$ بود.

نتیجه‌گیری: احتمال می‌رود تمرینات ترکیبی و تمرین تناوبی بر کاهش مقادیر سرمی پروتئین واکنشگر C و گالکتین-۳ بیماران قلبی عروقی مؤثر باشند، و باعث کاهش بیشتر مقادیر این دو شاخص التهابی (که مقادیر بالای آنها نشانه بیماری‌های قلبی عروقی است) می‌شود. در نتیجه با توجه به نتایج حاصل، احتمال می‌رود تمرین ترکیبی در کاهش فاکتورهای خطر بیماری قلبی مؤثر تر از تمرین تناوبی باشد. و بتوان آن را برای بهبود وضعیت سلامتی بیماران قلبی تجویز کرد.

واژگان کلیدی: تمرین ترکیبی، تمرین تناوبی، تمرین هوازی، پروتئین واکنشگر C، گالکتین-۳، بیماران قلبی-عروقی.

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Avazpour S, Nemati J, Dejbakht M. Effect of a period of combined and interval training on C Reactive protein and galactin levels in coronary heart disease. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2022;46(2):40-49.

*نویسنده مسئول مکاتبات: سحر عوض پور؛ آدرس پست الکترونیکی: s.avazpour.98@gmail.com

مقدمه

بی‌حرکی و محدودیت‌های حرکتی عامل بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی- عروقی است (۱). بیماری‌های قلبی- عروقی در رأس بیماری‌های مرتبط با بی‌حرکی هستند. بیماری‌های قلبی- عروقی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جهان است که حدود ۵۶ درصد کل مرگ‌ومیر را به خود اختصاص می‌دهند (۲، ۳). برای تشخیص گرفتگی عروق کرونر علاوه بر اکوکاردیوگرافی، فاکتورهای التهابی نیز بررسی می‌شوند. یکی از این فاکتورهای التهابی بررسی شده، پروتئین واکنشگر C است. پروتئین واکنشگر C نام پروتئینی پنتامری حلقوی سنتز شونده در کبد در پاسخ به فاکتورهای آزاد شده از ماکروفاژ و سلول چربی است که در موارد التهابی به دنبال گرفتگی عروق کرونر در خون افزایش می‌یابد (۴، ۵). در شرایط گرفتگی عروق کرونر، پروتئین واکنشگر C در خون آزاد می‌شود که در حالت طبیعی به میزان بسیار کم در پلاسما موجود است. یکی از فاکتورهای التهابی دیگری که به تازگی در پژوهش‌ها ارزیابی شده، میزان گالکتین-۳ است. گالکتین-۳ یک گالاکتوزید بتا متصل به لکتین است که از ماکروفاژهای فعال ترشح می‌شود (۷، ۶). غلظت گالکتین-۳ در قلب سالم کم است اما بیان ژن آن در هایپرتروفی ناشی از نارسایی قلبی افزایش می‌یابد زیرا گالکتین-۳ می‌تواند سبب مرگ سلولی شود (۸). از این رو افزایش سطح گالکتین-۳ در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی اهمیت و ارزش ویژه‌ای دارد (۹). مطالعه‌های مختلفی در ارتباط با فاکتورهای التهابی درگیر در بیماری‌های قلبی انجام شده است. در پژوهشی که توسط Schroeder و همکاران (۲۰۱۹) انجام شده بود، به بررسی و مقایسه اثر ۱۲ هفته تمرین هوازی، مقاومتی و ترکیبی (هوازی و مقاومتی) بر ۲۹ مرد بیمار قلبی پرداختند. آن‌ها بیان کردند که هر دو برنامه تمرینی سبب افزایش معنادار ظرفیت هوازی و تغییرهای معناداری در اکوکاردیوگرافی شده‌اند. همچنین هر سه برنامه تمرینی سبب کاهش قابل توجهی در عامل‌های خطر قلبی- عروقی شدند (۳). در مطالعه‌ای که توسط Billbue و همکاران (۲۰۱۷) انجام شده بود، چنین گزارش کردند که ۴۰ جلسه تمرین هوازی تداومی سبب کاهش میزان گالکتین-۳ در بیماران قلبی شد (۱۰). در مطالعه دیگری

که توسط Khajeian و همکاران (۲۰۱۷) انجام شده بود، به این نتیجه رسیدند که اثربخشی فعالیت ورزشی به میزان سطوح عوامل پیش فیبروزی و التهاب‌زا بستگی دارد به گونه‌ای که ۱۲ هفته فعالیت استقامتی و قدرتی سبب افزایش VO_{2peak} در افرادی که سطح گالکتین-۳ زیر میانگین داشته‌اند شده است در حالی که افرادی که سطوح گالکتین-۳ بالایی داشتند این اثربخشی را تجربه نکرده‌اند. اگرچه مقایسه پاسخ هر دو نوع پروتکل تمرینی تفاوت معناداری را نشان نداد (۱۱). در پژوهشی دیگر، Kim و همکاران (۲۰۱۸) مدت شش سال مطالعه، به بررسی همسویی افزایش سطوح هموسیستئین و CRP با افزایش خطر سندرم متابولیسیم پرداختند (۳۱۷۰ نفر در این پژوهش شرکت داشتند). در بررسی‌های آن‌ها دو عامل شاخص توده بدنی و سطوح پلاسمایی هموسیستئین و CRP در ایجاد سندرم متابولیک دخالت دارند (۶). یکی از عوامل کمک‌کننده به کاهش فاکتورهای التهابی بیماران قلبی، انجام فعالیت‌های ورزشی است. فعالیت‌های ورزشی روش‌های درمانی کم هزینه و کاربردی هستند که فعال‌کننده مسیرهای تجزیه انرژی و گسترش مصرف آن (تسهیل‌کننده مسیر سلامتی) هستند. در رابطه با نوع تمرین‌های ورزشی و دستاورد حاصل از آن‌ها در برنامه توانبخشی ورزشی نیز تاکنون مطالعه‌های بسیار متعدد انجام شده است در حالی که برنامه‌های تمرینی برای بیماران نارسایی قلبی بیشتر بر تمرین‌های استقامتی (با شدت ۷۵-۵۰ درصد VO_{2peak}) از جمله پیاده‌روی متمرکز شده است. شواهد رو به رشدی نشان می‌دهد تمرین‌های تناوبی با شدت زیاد (HIIT) می‌توانند به عنوان یک جایگزین موثر تمرین‌های استقامتی مرسوم عمل کنند به طوری که سازگاری‌های فیزیولوژیکی، عملکرد ورزشی و عوامل وابسته به سلامت به طور مشابه و حتی برتر در افراد سالم و بیمار را به ارمغان می‌آورند (۱۲). HIIT بیشتر به جلسه‌های تکراری با فعالیت‌های تناوبی به نسبت کوتاه گفته می‌شود که با شدت تمام یا شدتی نزدیک به VO_{2peak} اجرا می‌شود. با توجه به شدت تمرین‌ها، اجرای HIIT ممکن است از چند ثانیه تا چندین دقیقه طول بکشد که وهله‌های گوناگون به وسیله چند دقیقه استراحت یا فعالیت با شدت کم از هم جدا می‌شوند (۱۳، ۱۲). تمرین‌های ترکیبی هم به تمرین‌هایی گفته

² High Intensity Interval training¹ C-reactive protein

این پژوهش در بیمارستان امیرالمؤمنین شهرستان گراش استان فارس از تاریخ ۱۳۹۸/۱۱/۲۵ تا ۱۳۹۹/۱/۲۵ شمسی (پروتکل اصلی اجرایی آن) انجام شده است.

روش کار

این پژوهش از نوع کارآزمایی بالینی، با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون، با گروه کنترل است. جامعه آماری این پژوهش تمامی بیمارانی بودند که برای انجام بررسی‌های پزشکی به بیمارستان‌های لارستان مراجعه کرده بودند. روش نمونه‌گیری این گونه بود که براساس سن، شاخص توده بدنی، و شدت بیماری شرکت‌کنندگان بلوک بندی و مچ شدند، سپس به صورت تصادفی در سه گروه قرار گرفتند. تعداد نمونه‌ها نیز بر اساس مقاله‌های مشابه داخلی و خارجی تعیین شد (۱۰، ۲). معیارهای ورود به پژوهش شامل داشتن کسر تزریقی بالاتر از ۳۰، نداشتن تاکی کاردی و برادی‌کاردی و نبود ظرفیت عملکردی کمتر از پنج مت بود. معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل: نبود تمایل به تداوم فعالیت توسط شرکت‌کنندگان و تشخیص پزشک بود. پس از انجام ارزیابی‌های بالینی اولیه توسط پزشک متخصص، اطلاعات و آگاهی‌های لازم درباره چگونگی انجام پژوهش و مراحل آن به آزمودنی‌ها داده شد و از آن‌ها رضایت‌نامه آگاهانه کتبی برای حضور در پژوهش گرفته شد. آزمودنی‌ها شش ماه پیش از اجرای آزمون در هیچ برنامه تمرینی منظمی شرکت نکرده بودند. یک هفته پیش از شروع تمرین‌ها، ارزیابی‌های اولیه شامل تعیین وزن، قد، شاخص توده بدنی (BMI)، فشارخون سیستولی، فشار خون دیاستولی و VO_{2max} انجام شد. در نهایت ۳۶ نفر (مرد، میانگین سن 44.1 ± 11.4) از آن‌ها که واجد شرایط بودند و منع حرکتی نداشتند پس از همسان‌سازی در سه گروه تمرین ترکیبی، HIIT و گروه کنترل قرار گرفتند. از بیماران خواسته شد تا رژیم غذایی خود را در پژوهش مطابق با پیش از آغاز پژوهش ادامه دهند و از ایجاد محدودیت کالری و یا دریافت کالری بیش از شرایط تغذیه‌ای طبیعی‌شان خودداری کنند. به دلیل کمتر از ۱۰۰ بودن تعداد نمونه‌ها، نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک انجام شد.

می‌شود که در یک بازه زمانی مشخص، مدل‌های تمرینی مختلف به صورت موازی یا مجزا (پس از پایان یک دوره تمرینی، دوره تمرینی بعد شروع می‌شود) اجرا می‌شوند. در این پژوهش برنامه تمرین ترکیبی شامل تمرین تداومی هوازی و تمرین HIIT است (در بخش پروتکل تمرینی به وضوح توضیح داده شده است). مدت زمان اجرای تمرین‌ها یکی از مشکلات اصلی است که بیماران را از اجرای برنامه‌های منظم تمرینی باز می‌دارد. تمرینات HIIT به دلیل تاثیر مثبتش در مدت زمان کمتر و درک ماهیت لذت‌بخشی این نوع تمرین‌ها، در دهه اخیر مورد اقبال واقع شده است (۱۴). اما با این وجود بیشترین بازدهی یک برنامه تمرینی بر کاهش زمان تمرین ارجحیت دارد و ما را بر آن می‌دارد که با بررسی برنامه‌های تمرینی به صورت مجزا و ترکیبی در پی دستیابی به بهترین پروتکل تجویزی برای بیماران باشیم. با بررسی پژوهش‌های انجام شده مشخص می‌شود با وجود شواهدی از اثربخش بودن احتمالی تمرین‌های HIIT و تداومی هوازی در بیماران، مطالعه‌های اندک و محدودی به بررسی و مقایسه اثر پروتکل‌های ترکیبی (HIIT و تداومی هوازی) و HIIT بر فاکتورهای التهابی خطرزای بیماران قلبی-عروقی (گالکتین-۳ و CRP) پرداخته‌اند و از طرفی به خاطر کمبود پژوهش‌ها در زمینه ارائه و تجویز پروتکل مناسب در روند بهبود بیماران و بازگرداندن آن‌ها به شرایط مطلوب جسمی و روانی پس از بیماری ما را بر آن می‌دارد تا در پی بررسی و مقایسه برنامه‌های تمرینی مختلف برای دست یافتن به یک برنامه تمرینی با حداکثر بازدهی و حداقل احتمال خطر برای بیماران باشیم. انتخاب و تعیین نوع پروتکل تمرینی و تأثیر آن بر عوامل خطرزا به احتمال می‌تواند یکی از راهکارهای بلندمدت در پیشگیری از بروز مشکلات قلبی-عروقی و عوارض ناشی از آن و ارتقای سطح سلامت و بهداشت عمومی جامعه و کاهش هزینه‌های درمانی بیماری‌های قلبی-عروقی شود. بنابراین در نبود شواهد و اطلاعات علمی کافی این سؤال به وجود می‌آید که آیا بین تأثیر دو نوع پروتکل تمرینی HIIT و ترکیبی بر مقادیر پلاسمایی گالکتین-۳ و CRP بیماران قلبی-عروقی تفاوت معناداری وجود دارد؟ و اینکه چه پروتکلی بیشترین کارایی و تأثیرگذاری را روی این فاکتورها خواهد داشت؟

از نرم‌افزار SPSS ورژن ۱۶ تجزیه و تحلیل شدند. از برنامه‌های آماری t زوجی برای بررسی تغییرهای درون گروهی و ANCOVA برای بررسی تغییرهای بین گروهی استفاده شد (جدول ۲). آزمون تعقیبی شفه نیز برای تعیین نقطه معناداری به کار برده شد. سطح معناداری نیز $P < 0/05$ در نظر گرفته شد. برای سنجش فشارخون سیستولی و دیاستولی از دستگاه فشارسنج دیجیتالی (با بستن بر بازوی بیماران) زینت مدل ZTH-5001، ساخت کشور آلمان استفاده شد.

در ارتباط با نحوه سنجش VO_{2peak} می‌توان گفت که همزمان با اجرای پروتکل تمرینی بروس (آزمون راه رفتن و دویدن روی تردمیل)، گازهای تنفسی با دستگاه گاز آنالیزور سنجیده شدند. در بیماران به دلیل محدودیت‌هایی که وجود دارد امکان دستیابی به VO_{2max} وجود ندارد و برای محاسبه شدت فعالیت، VO_{2peak} را می‌سنجند.

برای نشان دادن دستیابی به VO_{2peak} ، باید اکسیژن مصرفی بر خلاف افزایش بار فعالیت به فلات رسیده باشد و تغییر نکند. همچنین نسبت تبادل تنفسی باید بیشتر از $1/15$ و میزان RPE (درک فشار) بیشتر از ۱۷ باشد و خستگی ارادی اتفاق بیفتد (همه این داده‌ها روی مانیتور مشترک تردمیل و گاز آنالیزور قابل مشاهده است).

یافته‌ها

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد پس از همگن شدن گروه‌ها، تغییرهای پروتئین واکنشگر C پس از اجرای هشت هفته تمرین ترکیبی و تمرین HIIT به صورت معناداری کاهش بود، اما در گروه کنترل تغییرهای معناداری در مقادیر پروتئین واکنشگر C مشاهده نشد (جدول ۲).

همچنین تغییرهای گالکتین-۳ در دو گروه تمرینی در حد معناداری کاهش بود، اما در گروه کنترل تغییرهای معناداری در مقادیر گالکتین-۳ مشاهده نشد (جدول ۲). همچنین در مقایسه بین گروهی اختلاف معناداری در تغییرهای پروتئین واکنشگر C و گالکتین-۳ بین دو گروه تمرینی مشاهده شد که نشانگر برتری تمرین ترکیبی در کاهش این دو شاخص بوده است (جدول ۳).

پروتکل تمرینی: قبل از شروع فعالیت به مدت پنج دقیقه هر کدام از گروه‌های تمرینی خود را با استفاده از تمرین‌های کششی و دوی نرم گرم کردند.

برنامه تمرین ترکیبی شامل: اجرای ۲-۳ بار در هفته تمرین تناوبی هوازی (۲۰-۲۵ دقیقه دویدن روی تردمیل با شدت ۵۰ تا ۷۰ درصد VO_{2peak}) بدون اجرای تمرین‌های HIIT در چهار هفته اول و سپس اجرای دو بار در هفته تمرین هوازی تناوبی (۲۵-۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل با شدت ۵۰-۷۰ درصد VO_{2peak}) و اجرای یک بار در هفته تمرین HIIT (۲۰-۲۵ دقیقه دویدن روی تردمیل با شدت ۷۰-۱۰۰ درصد VO_{2peak} با نسبت فعالیت به استراحت ۱۵ ثانیه به یک دقیقه) در چهار هفته دوم بود. برنامه تمرین HIIT شامل اجرای ۲-۳ بار در هفته تمرین HIIT شامل ۱۵-۲۰ دقیقه دویدن روی تردمیل با شدت ۱۰۰-۷۰ درصد VO_{2peak} با نسبت فعالیت به استراحت ۱۵ ثانیه به یک دقیقه در چهار هفته اول و اجرای سه بار در هفته تمرین HIIT (۲۰-۲۵ دقیقه دویدن روی تردمیل با شدت ۷۰-۱۰۰ درصد VO_{2peak} با نسبت فعالیت به استراحت ۱۵ ثانیه به یک دقیقه) در چهار هفته دوم بود.

در انتهای هر جلسه تمرین آزمودنی‌ها به مدت پنج دقیقه عملیات سرد کردن را انجام می‌دادند (۱۶).

سنجش متغیرهای پژوهش: ۲۴ ساعت پیش از شروع برنامه تمرینی و ۴۸ ساعت پس از پایان برنامه تمرینی رأس ساعت ۸ صبح خون‌گیری انجام شد. برای اندازه‌گیری تغییرهای شاخص‌های گالکتین-۳ و CRP، مقدار دو میلی‌لیتر خون در لوله‌های ونوجکت فاقد ماده ضد انعقاد ریخته شد و به مدت ۱۵ دقیقه با ۳۵۰۰ دور در دقیقه برای جداسازی سرم، سانتریفیوژ شد. سرم جداسازی شده در دمای ۷۲- درجه سانتی‌گراد برای سنجش متغیرهای بیوشیمیایی منجمد و نگهداری شد.

سطوح سرمی پروتئین واکنشگر C (ضریب تغییرهای $1/5$ میکرومول در لیتر و حساسیت یک میلی‌گرم درصد) و گالکتین-۳ (ضریب تغییرهای $1/5$ میکرومول در لیتر و حساسیت سه میلی‌گرم درصد) به روش الیزا با کیت crystal days با ضریب تغییرات $1/5$ میکرومول در لیتر، ساخت کشور چین، طبق راهنمای شرکت سازنده (شانگهای)^۱ انجام شد. داده‌ها با استفاده

¹ Shanghai

جدول ۱- ویژگی‌های فردی بر حسب گروه‌ها (سن، وزن، شاخص توده بدنی، فشارخون سیستولی (SBP)، فشار خون دیاستولی (DBP) و

VO _{2max}		تمرین HIIT		کنترل		گروه
ترکیبی (هوازی و تناوبی شدید)		تمرین HIIT		کنترل		متغیر
بعد	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	
-	۵۶/۵±۲/۰۱	-	۵۴/۶±۳/۷۰	-	۵۷/۸±۳/۴	سن (سال)
۷۲/۷±۴/۴	۷۶/۷±۴/۴	۷۷/۰±۵/۴	۷۹/۹±۹/۷	۷۸/۹±۲/۸	۷۹/۲±۵/۸	وزن (کیلوگرم)
۲۶/۰±۰/۷	۲۷/۴±۰/۸۹	۲۷/۶±۱/۴	۲۸/۳±۱/۴	۲۹/۶±۳/۳	۲۸۷/۷±۵/۱	شاخص توده بدنی
۱۱۶/۱۱±۸/۱۰	۱۲۰/۸۶±۲/۰۳	۱۲۳/۶۵±۳/۶۸	۱۲۴/۵۴±۷/۱۱	۱۲۱/۸۹±۷/۴۲	۱۲۱/۴۴±۷/۱۸	SBP (mm Hg)
۷۷/۶۲±۴/۵۰	۷۸/۵۲±۵/۰۱	۷۸/۸۰±۴/۶۲	۷۸/۹۴±۶/۱۸	۸۰/۱۹±۵/۱۲	۷۹/۹۷±۴/۶۸	DBP (mm Hg)
۳۴/۹۵±۸/۶	۲۸/۴۵±۷/۸	۳۱/۰۳±۵/۱	۲۹/۱۲±۷/۲	۲۸/۱۵±۴/۴	۲۸/۳۹±۹/۹	VO _{2max}

سطح معناداری، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

جدول ۲- میزان پروتئین واکنشگر C و گالکتین-۳ بر حسب زمان بررسی به تفکیک گروه‌ها

متغیرها	گروه‌ها	پیش آزمون	پس آزمون	میزان تغییر	درصد تغییر
CRP (mg/l)	کنترل	۲/۰۲±۰/۵۳	۲/۰۲±۰/۵۰	۰	۰/۰۰۱
	HIIT	۲/۰۲±۰/۳۴	۱/۰۱±۰/۲۷	-۱/۰۳	-۵۰/۷۳
	ترکیبی	۲/۱۳±۰/۳۸	۰/۵۳±۰/۱	-۱/۵۹	-۷۵/۱۲
گالکتین-۳ (pg/ml)	کنترل	۲۹/۴±۱/۴۹	۲۹/۸۷±۱/۶۸	۰/۴۷	۱/۵۹
	HIIT	۳۰/۰±۱/۸۹	۲۷/۶۸±۲/۰۷	-۲/۳۲	-۷/۷۳
	ترکیبی	۳۰/۰۷±۱/۰۹	۲۵/۵۶±۰/۸۳	-۴/۵۱	-۱۴/۹۹

سطح معناداری، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

جدول ۳- نتایج تغییرهای بین گروهی پروتئین واکنشگر C و گالکتین-۳

مقایسه بین گروهی	متغیرها	میانگین	انحراف معیار
تمرین ترکیبی در مقایسه با تمرین تناوبی	CRP	۱/۳۸	۰/۱۵
	گالکتین-۳	۱/۰۵	۰/۱۱

سطح معناداری، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر در ارتباط با بررسی تغییرهای پروتئین واکنشگر C، نشان داد که هشت هفته تمرین ترکیبی و تمرین

HIIT سبب تغییر معناداری در پروتئین واکنشگر C بیماران قلبی به ترتیب به میزان $۱/۱۱ \pm ۰/۵۹$ ، $P < 0/05$ و $۰/۰۸ \pm ۱/۰۳$ ، $P < 0/001$ شد در حالی که در بیماران گروه کنترل که در هیچ‌گونه فعالیت ورزشی شرکت نکرده بودند، تغییر معناداری مشاهده نشد. همچنین محاسبه‌های آماری اختلاف معناداری را بین دو گروه تمرینی (برتری تمرین‌های ترکیبی نسبت به تمرین‌های تناوبی) نشان دادند، $۱/۱۵ \pm ۱/۳۸$ ، $P < 0/001$. به احتمال دلیل برتری تمرین‌های ترکیبی در تغییرهای بیشتر پروتئین واکنشگر C این باشد که کبد برای ترشح CRP، هم به واسطه تغییرهای عامل‌های التهاب‌زای متأثر از فعالیت تحت تأثیر قرار می‌گیرد و هم به طور مستقیم متأثر از فعالیت است. به گونه‌ای که مشاهده شده، آنزیم‌های تجزیه‌کننده چربی مترشح از کبد، بدون تغییر در عامل‌های التهاب‌زا، مقادیر و فعالیت‌شان

مصرفی می‌شوند (۲۵، ۲۶). با افزایش انرژی مصرفی آنزیم‌های تنظیم‌کننده چربی و شاخص‌های التهابی خون سیر نزولی خواهند داشت که در نهایت منجر به بهبود وضعیت سلامتی افراد به ویژه بیماران قلبی خواهد شد (۲۷). فعالیت ورزشی منظم سبب افزایش بایوژنز میتوکندریایی و به دنبال آن سبب افزایش اکسیداسیون لیپیدها می‌شود (۲۸، ۲۹). که به دنبال آن سطوح شاخص‌های التهاب‌زا و التهابی (پروتئین واکنشگر C و گالکتین) مترشح از کبد و سایر ارگان‌های بدن کاهش می‌یابد. به دنبال کاهش شاخص‌های التهابی، گشادکننده‌های عروقی مقادیرشان در سطح خون افزایش می‌یابد که در نهایت خون‌رسانی دوباره به ارگان‌های مختلف بدن به ویژه قلب بهبود می‌یابد. تمرین‌های ترکیبی در مقایسه با تمرین‌های تناوبی، این مسیر فعال‌سازی را از دو مسیر متفاوت تقویت می‌کنند که خود سبب بازدهی بیشتر آن‌ها نسبت به تمرین‌های تناوبی می‌شود (۳۰، ۳۱). هر کدام از پژوهش‌های انجام شده در حوضه مطالعه روی بیماران، در پی دستیابی به بهترین پروتکل تمرینی با کوتاه‌ترین زمان و بیشترین بازدهی هستند. احتمال می‌رود یکی از مکانیزم‌های پیشنهادی دیگر برای بازدهی بیشتر این تمرین‌ها، اثرگذاری بیشتر آن‌ها بر اعصاب سمپاتیک و پاراسمپادیک باشد که با قرار گرفتن تمرین‌ها با مسیر فعال‌سازی متفاوت در کنار هم، میزان فعال‌سازی اعصاب سمپاتیک را کاهش داده و از طرف دیگر با افزایش فعالیت اعصاب پاراسمپاتیک برای افزایش سوخت و ساز عصبی و ایجاد انبساط عروقی و مهار ترشح فاکتورهای التهابی (پروتئین واکنشگر C و گالکتین) عمل می‌کند (۱۸، ۲۰). با ایجاد سیر نزولی در شاخص‌های التهابی از جمله پروتئین واکنشگر C و گالکتین-۳ در بیماران قلبی-عروقی می‌توان روند توسعه بهبودی بیماران را تسریع کرد. فعالیت‌های ورزشی با شدت و مدت مناسب در این راستا عملکرد مناسب و قابل قبولی از خود نشان داده‌اند. می‌توان در کنار دارودرمانی، با تجویز فعالیت ورزشی متناسب با سطح فعالیت بیمار روند بهبودی و بازبایی سلامتی را تسریع کرد. از این رو انجام پژوهش‌های بیشتر برای ارزیابی پروتکل‌ها و نمونه‌های تمرینی مختلف و در نتیجه دستیابی به بهترین روش تمرینی متناسب با وضعیت و سطح بیماری بیماران ضروری است. با توجه به حساس بودن شرایط بیماران قلبی، نیاز به تکرار مطالعه‌ها و پژوهش‌ها و گسترش آن‌ها در حوزه‌های مرتبط با

به دنبال فعالیت‌های ترکیبی افزایش یافته است. از این رو با کاهش مقادیر چربی بدن، شرایط التهابی و عامل‌های مرتبط با آن از جمله CRP، مقادیرشان کاهش می‌یابد. چندین پژوهش نتایج‌شان همراستا با پژوهش ما بود (۱۹، ۱۷). اما برخی پژوهش‌ها نتایج متفاوتی داشتند (۲۱، ۳). شاید شدت کمتر تمرین‌های این دو پژوهش دلیل معنادار نشدن تغییرهای پروتئین واکنشگر C بین دو گروه تمرینی باشد. همچنین هشت هفته تمرین ترکیبی و تمرین HIIT سبب تغییر معناداری در پروتئین واکنشگر C بیماران قلبی به ترتیب به میزان $0/28 \pm$ و $0/005, 4/51$ و $0/14 \pm 0/001, 2/32$ شد در حالی که در بیماران گروه کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد. محاسبه‌های آماری هم اختلاف معنادار تغییرهای گالکتین-۳ را بین دو گروه تمرینی (برتری تمرین‌های ترکیبی نسبت به تمرین‌های تناوبی) نشان دادند، $0/11 \pm 1/05$ ، $P < 0/001$. Billebeau (۲۰۱۷)، Lok (۲۰۱۰)، Chow (۲۰۱۷) و همکاران‌شان به نتایج مشابهی با پژوهش ما رسیدند (۲۷، ۲۵، ۱۰). اما برخی از پژوهش‌ها نتایج‌شان خلاف پژوهش ما بود (۲۱، ۹). دلیل این ناهم‌سویی می‌تواند نمونه‌های بررسی شده در هر دو پژوهش باشد (در دو پژوهش ناهم‌سو، نمونه‌ها افراد سالم بودند، ولی در پژوهش ما نمونه‌ها بیمار قلبی هستند). در وضعیت طبیعی، در بیماران قلبی-عروقی سطوح پلاسمایی گالکتین بیش از افراد سالم و یا دارای اضافه وزن است و از آنجا که هر چه سطح پیش از فعالیت عامل‌های التهابی بیشتر باشد، تأثیرپذیری آن از فعالیت بیشتر است (۲۲، ۲۰، ۱۶). در نتیجه سطح اولیه کمتر گالکتین منجر به تأثیرپذیری کمتر می‌شود (۲۳). در ارتباط با برنامه‌های تمرینی مختلف می‌توان گفت که شدت و مدت این برنامه‌ها می‌تواند اصلی‌ترین عامل تعیین‌کننده کیفیت بخشی آن‌ها باشد. هنگام تجویز پروتکل تمرینی، باید به سطح آمادگی جسمانی و درجه بیماری افراد توجه ویژه‌ای شود (۲۴). در اکثر پژوهش‌های همراستا با مطالعه ما، شدت فعالیت در حد متوسط و با توجه به درجه بیماری افراد انتخاب شده بود. همچنین فعالیت‌های ترکیبی نسبت به یک نوع تمرین ویژه نتایج قابل قبول‌تری داشتند. از این رو می‌توان گفت که شاید تمرین‌های ترکیبی (حاوی تمرین‌های هوازی و با شدت زیاد) از طریق فعال‌سازی و تقویت هر دو مسیر گلیکولیزی (بی‌هوازی) و مسیر چرخه کربس، سبب افزایش بیشتر انرژی

تشکر و قدردانی

با تقدیر از کلیه بیماران قلبی- عروقی مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های امیرالمؤمنین علی(ع) گراش و امام رضای لارستان که ما را در اجرای این پژوهش همراهی کردند. همچنین کمال تشکر را از مدیر بیمارستان امیرالمؤمنین گراش دارا می‌باشیم که ما را در پیشبرد این پژوهش یاری کردند. این مقاله مستخرج از رساله دکترای تخصصی سحر عوض پور با شماره ثبت ۲۶۹۱۷۷۵ در دانشکده علوم تربیتی دانشگاه شیراز می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

کد اخلاق این پژوهش از دانشکده علوم پزشکی گراش اخذ شده است (IR.GERUMS.REC.1399/013).

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافی را گزارش نکرده‌اند.

سلامتی این بیماران احساس می‌شود. در مجموع، با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر ممکن است اجرای هشت هفته تمرین ترکیبی و HIIT از نظر زمانی یک عامل کارآمد و یک شیوه تمرینی مناسب برای کاهش غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C و گالکتین-۳ در بیماران قلبی- عروقی باشد. همچنین با توجه به پاسخ‌دهی بیشتر تمرین‌های ترکیبی نسبت به تمرین‌های HIIT در کاهش سطوح فاکتورهای التهابی، یافته‌های این پژوهش تمرین‌های ترکیبی را تمرین‌هایی مناسب‌تر و کاربردی‌تر (در کاهش شاخص‌های التهابی درگیر در بیماری‌های ویروسی و قلبی- عروقی) پیشنهاد می‌کند. از جمله محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به فراهم نبودن شرایط و زمینه بررسی فعالیت گیرنده‌های پروتئین واکنشگر C و گالکتین-۳ در سطح سلولی، نبودکنترل دقیق فعالیت‌های خارج از پژوهش و نداشتن کنترل دقیق بر میزان و کیفیت خواب و غذای شرکت‌کنندگان اشاره کرد.

از جمله مزایای این پژوهش می‌توان به کمک برای دستیابی به بهترین پروتکل‌های تمرینی با حداکثر کارایی و کوتاه‌ترین زمان ممکن برای بیماران قلبی- عروقی و همچنین کمک به پیشبرد علوم در حوزه‌های سلامتی و تندرستی بیماران قلبی- عروقی اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

در نهایت به نظر می‌رسد که اجرای هشت هفته تمرین ترکیبی و HIIT یک شیوه تمرینی مناسب برای کاهش غلظت سرمی پروتئین واکنشگر C و گالکتین-۳ در بیماران قلبی- عروقی باشد. با توجه به نتایج حاصل از پژوهش حاضر می‌توان گفت که تمرین‌های ترکیبی در مقایسه با تمرین‌های HIIT پروتکل تمرینی مؤثرتری برای کاهش شاخص‌های خطر بیماران قلبی- عروقی (شاخص‌های التهابی) هستند و می‌توان آن‌ها را برای بیماران به صورت ویژه تجویز کرد. نتایج این پژوهش نشان داد که هشت هفته تمرین ترکیبی و HIIT سبب کاهش پروتئین واکنشگر C و گالکتین-۳ در بیماران قلبی- عروقی شده است. در نهایت چنین به نظر می‌رسد که ترکیب این دو برنامه تمرینی کارآمد می‌تواند در کاهش عامل‌های خطر بیماران قلبی- عروقی اثربخش باشد و این اثربخشی می‌تواند از هر کدام از این برنامه‌های تمرینی به صورت مجزا مؤثرتر باشد.

References

- 1- Alshdaifat E, Sindiani A, Khasawneh W, Abu-Azzam O, Qarqash A, Abushukair H, Obeidat N. The impact of COVID-19 pandemic on training and mental health of residents: a cross-sectional study. *BMC medical education*. 2021 Dec;21(1):1-0.
- 2- Avazpour S, Fazell Kalkhoran J, Mohseni F. Effect of 12 weeks of resistance training on serum, vaspin and chemerin in obese middle-aged women. *Asian journal of sports medicine*. 2020 Mar 31;11(1).
- 3- Schroeder EC, Franke WD, Sharp RL, Lee DC. Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease risk factors: A randomized controlled trial. *PloS one*. 2019 Jan 7;14(1):e0210292.
- 4- Meijers WC, van der Velde AR, Muller Kobold AC, Dijk-Brouwer J, Wu AH, Jaffe A, de Boer RA. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. *European journal of heart failure*. 2017 Mar;19(3):357-65.
- 5- Di Napoli M, Slevin M, Popa-Wagner A, Singh P, Lattanzi S, Divani AA. Monomeric C-reactive protein and cerebral hemorrhage: from bench to bedside. *Frontiers in immunology*. 2018 Sep 11;9:1921.
- 6- Kim J, Pyo S, Yoon DW, Lee S, Lim JY, Heo JS, Lee S, Shin C. The co-existence of elevated high sensitivity C-reactive protein and homocysteine levels is associated with increased risk of metabolic syndrome: A 6-year follow-up study. *PloS one*. 2018 Oct 23;13(10):e0206157.
- 7- Zheng G, Qiu P, Xia R, Lin H, Ye B, Tao J, Chen L. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019 Apr 26;11:98.
- 8- Ilhan GA, Kanlioglu C, Arslan G, Yildizhan B, Pekin T. Galectin-3 as a novel biomarker in women with PCOS. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018 Oct;298(4):821-5.
- 9- Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *International journal of molecular medicine*. 2018 Feb 1;41(2):599-614.
- 10- Billebeau G, Vodovar N, Sadoune M, Launay JM, Beauvais F, Cohen-Solal A. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *European journal of preventive cardiology*. 2017 Jul 1;24(11):1127-35.
- 11- Khajeian N, Moghadasi M. Effect of 8 weeks regular endurance training on galectin-3 changes after a strenuous aerobic exercise. *Journal of Physical Activity and Hormones*. 2017 Sep 1;1(3):29-38.
- 12- Khammassi M, Ouerghi N, Hadj-Taieb S, Feki M, Thivel D, Bouassida A. Impact of a 12-week high-intensity interval training without caloric restriction on body composition and lipid profile in sedentary healthy overweight/obese youth. *Journal of exercise rehabilitation*. 2018 Feb;14(1):118.
- 13- Avazpour S, Fazell Kalkhoran J, Avazpour K, Mohseni F. The Effect of Two Types of High-Intensity Interval Training on Serum Value of GH and IGF-1 in Overweight Nurses.
- 14- Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, Wahba A, Løvø KT, Gullikstad LR, Bye A, Skogvoll E, Wisløff U, Slørdahl SA. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *American heart journal*. 2009 Dec 1;158(6):1031-7.
- 15- Gist NH, Fedewa MV, Dishman RK, Cureton KJ. Sprint interval training effects on aerobic capacity: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2014 Feb;44(2):269-79.
- 16- Ribeiro PA, Boidin M, Juneau M, Nigam A, Gayda M. High-intensity interval training in patients with coronary heart disease: prescription models and perspectives. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2017 Jan 1;60(1):50-7.
- 17- Zheng G, Qiu P, Xia R, Lin H, Ye B, Tao J, Chen L. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019 Apr 26;11:98.
- 18- Pearson MJ, King N, Smart NA. Effect of exercise therapy on established and emerging circulating biomarkers in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2018 Jul 1;5(2):e000819.

- 19- Price FG. The effects of high-intensity interval training on Division I college 800/1500m runner's performance. Mississippi State University; 2017.
- 20- Bhatti R, Shaikh DM. The effect of exercise on blood parameters. *Pakistan Journal of physiology*. 2007 Dec 31;3(2).
- 21- Mogharnasi M, TaheriChadorneshin H, Abbasi-Deloei N. Effect of exercise training type on plasma levels of vaspin, nesfatin-1, and high-sensitivity C-reactive protein in overweight and obese women. *Obesity medicine*. 2019 Mar 1;13:34-8.
- 22- Pearson MJ, Smart NA. Exercise therapy and autonomic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart failure reviews*. 2018 Jan;23(1):91-108.
- 23- Senthong V, Kirsop JL, Tang WW. Clinical phenotyping of heart failure with biomarkers: current and future perspectives. *Current heart failure reports*. 2017 Apr 1;14(2):106-16.
- 24- Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunological reviews*. 2009 Jul;230(1):160-71.
- 25- Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clinical research in cardiology*. 2010 May;99(5):323-8.
- 26- Caniglia JL, Guda MR, Asuthkar S, Tsung AJ, Velpula KK. A potential role for Galectin-3 inhibitors in the treatment of COVID-19. *PeerJ*. 2020 Jun 15;8:e9392.
- 27- Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, De Boer RA, Felker GM, Fonarow GC, Greenberg B, Januzzi Jr JL, Kiernan MS, Liu PP. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017 May 30;135(22):e1054-91.
- 28- van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian A, Muntendam P, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circulation: Heart Failure*. 2013 Mar;6(2):219-26.
- 29- Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Azzolini M, Plebani M, Rossi GP. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015 Mar;35(3):725-32.
- 30- Hara A, Niwa M, Noguchi K, Kanayama T, Niwa A, Matsuo M, Hatano Y, Tomita H. Galectin-3 as a next-generation biomarker for detecting early stage of various diseases. *Biomolecules*. 2020 Mar;10(3):389.
- 31- Gong M, Cheung A, Wang QS, Li G, Goudis CA, Bazoukis G, Lip GY, Baranchuk A, Korantzopoulos P, Letsas KP, Tse G. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020 Mar;34(3):e23104.