

Effects of 12 Weeks of Aerobic Exercise (High-Intensity Interval Training or Moderate-Intensity Continuous Training) with and without Blood Flow Restriction on Anthropometric Indices in Women with Cardiotoxicity after Breast Cancer Treatment

Adimi S¹, Azarbayjani MA^{1*}, Naderi N², Alizadehasl A³

¹Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

²Department of Heart Failure and Transplantation, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran

³Department of Echocardiography, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran

Receive: 8/11/2021
Accepted: 26/1/2022

*Corresponding Author:
m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

Ethics Approval:
IR.RHC.REC.1398.010

Abstract

Introduction: Cardiotoxicity is an unavoidable complication after chemotherapy. The present study investigated the effect of 12 weeks of aerobic exercise (high-intensity interval training or moderate-intensity continuous training) with and without blood flow restriction on some anthropometric indices in women with breast cancer who had chemotherapy-induced cardiotoxicity.

Methods: Twenty breast cancer patients with cardiotoxicity participated in this study (age: 21-34 years and body mass index: 26-57 kg/m²). Patients were randomly divided into groups of high-intensity interval training, moderate-intensity continuous aerobic exercise, high-intensity interval training with limited blood flow, and moderate-intensity aerobic training with limited blood flow. Patients then received the interventions for 12 weeks, three sessions per week. Before and after the intervention, data related to patients' anthropometric indices were collected using a body composition analyzer (X-CONTACT 356) and analyzed using a MANCOVA test.

Results: Weight, body mass index and final score of the body analyzer in the high-intensity interval training group with restricted blood flow improved significantly compared with the groups without restricting blood flow ($P < 0.05$). High-intensity interval training and restriction of blood flow reduced the percentage of body fat and age-appropriate body, increased muscle tissue, and the waist to hip ratio compared with moderate-intensity continuous training ($P < 0.05$). Basal metabolic rate was not affected by exercise type but increased with blood flow restriction ($P < 0.05$).

Conclusion: The present study suggests the use of a combination of physical activity and restriction of blood flow as a solution for the recovery of breast cancer patients with treatment-related cardiotoxicity (in the case of the components of the present study).

Keywords: Aerobic Exercise, Restriction of Blood Flow, Anthropometric Indices, Breast Cancer, Cardiotoxicity

Introduction

Today, breast cancer is very common, and cardiotoxicity is one of the most important unavoidable complications of chemotherapy. Because of early detection and advanced targeted therapy, the number of breast cancer survivors has increased significantly. However, they are exposed to the inevitable side effects of chemotherapy and anthracycline-induced cardiotoxicity (1-4). A solid body of evidence links obesity and physical inactivity to chronic inflammation in cancer prevention and control (5). On the other hand, exercise training is considered a trend in adjuvant treatments for patients with cardiotoxicity. Aerobic exercise training may improve the cardiovascular function of breast cancer survivors with cardiotoxicity. Today, restricting blood flow is a novel therapeutic method that is based on the partial blood flow restriction (BFR) on the limbs (6) that positively affects cardiorespiratory fitness and body weight of breast cancer survivors. The aim of this study was to determine the effects of 12 weeks of aerobic exercise (high-intensity interval training or moderate-intensity continuous training) with and without blood flow restriction on some anthropometric indices in women with cardiotoxicity after breast cancer treatment.

Materials & Methods

Twenty breast cancer patients (age: 21-34 years and body mass index: 26-57 kg/m²)

with cardiotoxicity who had been referred to Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center for cardiac rehabilitation participated in this study.

Patients were randomly (1:1:1:1, n = 5 per group) assigned to high-intensity interval training (HIIT), moderate-intensity continuous training (MIT), high-intensity interval training with blood flow restriction (HIIT+BFR), and moderate-intensity aerobic training with blood flow restriction (MIT+BFR) groups. All participants performed the exercise protocols on a treadmill 3 days per week for 12 weeks.

Before and after the intervention, data on body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), percent body fat (BF%), skeletal muscle mass (SMM) were collected using a body analyzer (X-CONTACT 356).

Multivariate analysis of covariance (MANCOVA) was used to compare the results ($\alpha = 0.05$).

Results

BMI, WHR, percent body fat, and SMM significantly improved in the HIIT+BFR group compared with the groups without blood flow restriction ($P < 0.05$). HIIT+BFR reduced the percentage of body fat and age-appropriate body, increased SMM, and decreased WHR compared with the MIT group ($P < 0.05$). Basal metabolic rate was not affected by exercise type but increased with the restriction of blood flow ($P < 0.05$) (Figure 1).

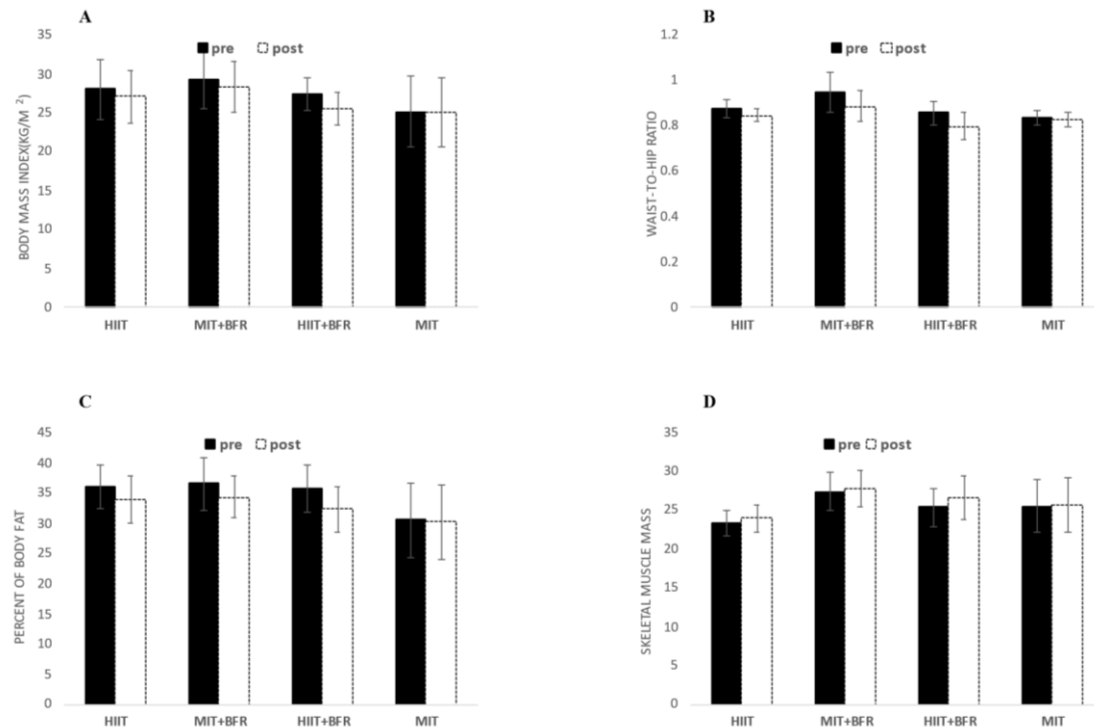


Figure 1: The effect of 12 weeks of aerobic exercise (high-intensity interval training or moderate-intensity continuous training) with and without blood flow restriction on A: body mass index, B: waist to hip ratio, C: percent body fat, and D: skeletal muscle mass in women with cardiotoxicity after breast cancer treatment

Note: For body mass index: HIIT+BFR vs HIIT ($p=0.041$), HIIT+BFR vs MIT ($p=0.001$); for WHR: significant difference between HIIT+BFR and MIT ($p=0.043$); for BF%: significant difference between HIIT+BFR and MIT ($p=0.003$); and for SMM: significant difference between HIIT+BFR and MIT ($p=0.003$)

Discussion

The main finding of present study was that HIIT+BFR exercise may cause favorable changes in some anthropometric indices in women with cardiotoxicity after breast cancer treatment. In addition, the physical parameters of body analyzer such as weight and BMI of the cardiotoxic patients in the HIIT+BFR group changed significantly compared with the groups without BFR, but there was no significant difference between MIT+BFR and HIIT+BFR group. HIIT+BFR reduced the percentage of body fat and increased muscle tissue and WHR compared with MIT. These favorable changes in body composition may be especially beneficial for obese/overweight women who suffer from cardiotoxicity after cancer treatment.

In recent years, exercise interventions have been suggested as an effective way to compensate for cardiotoxicity complication. Some studies apply low- to moderate-intensity continuous aerobic exercise protocols (7,8). In this trial, we found that a high-intensity exercise protocol with blood flow restriction is also safe and feasible for breast cancer survivors with cardiotoxicity. In addition, this type of exercise can improve body composition and aerobic capacity of participants undergoing chemotherapy. Although there is a lack of evidence on the effects of HIIT+BFR in cancer survivors, some studies have proposed that vigorous exercise may reduce the risk of cancer and also improve the survival of cancer patients.

The results confirm that the HIIT+BFR protocol is beneficial to breast cancer survivors through improvements in body composition indices (BMI, WHR, BF%, SMM).

Conclusion

In summary, it seems that the difference between the groups is more related to the

HIIT with restriction of blood flow. Therefore, regardless of the type of exercise, the present study suggests the use of a combination of HIIT with BFR as a way to make positive changes in anthropometric indices in breast cancer patients with treatment-induced cardiotoxicity.

References

1. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends in cardiovascular medicine*. 2020;30(1):22-8.
2. Beaudry RI, Kirkham AA, Thompson RB, Grenier JG, Mackey JR, Haykowsky MJ. Exercise Intolerance in Anthracycline Treated Breast Cancer Survivors: The Role of Skeletal Muscle Bioenergetics, Oxygenation, and Composition. *The Oncologist*. 2020; 25(5): e852-e60.
3. Overstreet B, Kirkman D, Qualters WK, Kerrigan D, Haykowsky MJ, Tweet MS, et al . Rethinking Rehabilitation: A Review of Patient Populations WHO can Benefit FROM Cardiac Rehabilitation. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2021; 41(6):389-99.
4. Hakim H, Samadikhah J, Alizadehasl A, Azarfarin R. Chronobiological rhythms in onset of massive pulmonary embolism in Iranian population. *Middle East J Anesthesiol*. 2009; 20:369-75.
5. Spei M-E, Samoli E, Bravi F, La Vecchia C, Bamia C, Benetou V. Physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. *The Breast*. 2019;44:144-52.
6. da Cunha Nascimento D, Petriz B, da Cunha Oliveira S, Vieira DCL, Funghetto SS, Silva AO, et al. Effects of blood flow restriction exercise on hemostasis: a systematic review of randomized and non-randomized trials. *International Journal of General Medicine*. 2019; 12:91.
7. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, ones LW, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21):e997-e1012.
8. Howden EJ, Bigaran A, Beaudry R, Fraser S, Selig S, Foulkes S, et al. Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients. *European journal of preventive cardiology*. 2019; 26(3):305-15.

تأثیر دوازده هفته تمرین هوازی (اینتروال شدید یا مداوم با شدت متوسط) با و بدون محدودیت جریان خون بر برخی شاخص‌های آنروپومتریک زنان کاردیوتوکسیک پس از درمان سرطان پستان

سارا ادیمی^۱، محمدعلی آذربایجانی^{۱*}، نسیم نادری^۲، آذین علیزاده اصل^۳

^۱گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

^۲گروه نارسایی و پیوند قلب، مرکز آموزشی تحقیقاتی درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم

پزشکی ایران، تهران، ایران

^۳گروه اکوکاردیوگرافی، مرکز آموزشی تحقیقاتی درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی

ایران، تهران، ایران

چکیده

تاریخ ارسال: ۱۴۰۰/۱۱/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۱۹

* نویسنده مسئول:

m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

مقدمه: سمیت قلبی (کاردیوتوکسیسیتی) از عوارض غیراجتناب پس از شیمی‌درمانی است. پژوهش حاضر به بررسی اثر دوازده هفته تمرین هوازی (اینتروال شدید یا مداوم با شدت متوسط) با و بدون محدودیت جریان خون بر برخی شاخص‌های آنروپومتریک زنان کاردیوتوکسیک پس از درمان سرطان پستان پرداخته است.

روش بررسی: ۲۰ بیمار دارای کاردیوتوکسیسیتی پس از سرطان پستان در این مطالعه شرکت نمودند (سن: ۲۱ الی ۳۴ سال و شاخص توده بدن: ۲۶ الی ۵۷ کیلوگرم بر متر مربع). بیماران به‌طور تصادفی به گروه‌های تمرین اینتروال شدید، تمرین مداوم هوازی با شدت متوسط، تمرین اینتروال شدید به‌همراه محدودیت جریان خون و تمرین هوازی با شدت متوسط به‌همراه محدودیت جریان خون تقسیم شدند. بیماران سپس مداخلات را به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته دریافت نمودند. قبل و پس از اعمال مداخله، داده‌های مربوط به شاخص‌های آنروپومتریک بیماران، با استفاده از دستگاه آنالیز بدن (X-CONTACT 356) جمع‌آوری و با استفاده از آزمون منکوا مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: وزن، شاخص توده بدن و امتیاز نهایی دستگاه آنالیز بدن در گروه تمرین اینتروال شدید به‌همراه محدودیت جریان خون به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه‌های بدون ایجاد محدودیت جریان خون بهبود یافته است ($P < 0.05$) اما با گروه تمرین هوازی با شدت متوسط به‌همراه محدودیت جریان خون تفاوت معنی‌داری نداشته است ($P > 0.05$). تمرین اینتروال شدید و ایجاد محدودیت در جریان خون باعث کاهش درصد چربی بدن و افزایش بافت عضلانی و نسبت دور کمر به لگن نسبت به تمرین مداوم با شدت متوسط شدند ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر استفاده از ترکیب فعالیت بدنی و ایجاد محدودیت در جریان خون را به‌عنوان راهکاری جهت بهبودی بیماران کاردیوتوکسیستی (در مورد مؤلفه‌های مطالعه حاضر) ناشی از سرطان پستان پیشنهاد می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، محدودیت جریان خون، شاخص‌های آنروپومتریک، سرطان پستان، کاردیوتوکسیسیتی

مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان به‌شمار می‌آید و امروزه میزان بروز آن در حال افزایش است (۱). اگرچه این سرطان در مردان هم به وجود می‌آید اما شیوع بالای آن در زنان بسیار نگران‌کننده است (۲، ۳). عوامل مختلفی در ایجاد سرطان پستان دخیل هستند. برخی از عوامل مانند عوامل ژنتیکی و بالا رفتن سن در اختیار انسان نیست؛ اما بسیاری از عوامل مرتبط با این سرطان مانند چاقی، رژیم غذایی و فعالیت بدنی، قابل کنترل است و با یک سبک زندگی مناسب خطر ابتلا کاهش پیدا می‌کند (۴). نشان داده شده است که رعایت عوامل مربوط به سبک زندگی نه تنها در پیشگیری از ابتلا بلکه در حین ابتلا و پس از درمان سرطان، اثرات مثبت فیزیولوژیک را به دنبال دارد.

در حال حاضر شیمی‌درمانی مؤثرترین راه مقابله با سرطان پستان است (۵، ۶). به هر حال این روش دارای عوارض اجتناب‌ناپذیری به‌واسطه استفاده مزمین از داروهای شیمیایی است. آنتراسایکلین‌ها^۱ از داروهای مؤثر در درمان سرطان پستان هستند. اگرچه این داروها بیمار را از مرگ به‌واسطه سرطان نجات می‌دهد اما باعث ایجاد عارضه‌ای به نام سمیت قلبی (کاردیوتوکسیسیتی) می‌شوند (۷-۹). از دیگر عوارض دارویی درمان سرطان پستان، یائسگی زودرس و عدم تعادل سطوح هورمونی مانند سطح استروژن و پروژسترون در این بیماران از همسالان خود پایین‌تر است. کاهش سطح هورمون‌های استروژن و پروژسترون در بیماران مبتلا به سرطان سینه در مقایسه با همسالان خود است. در نتیجه سلول‌های چربی مورد هدف برای تولید استروژن قرار می‌گیرند و منابع انرژی برای حفظ سطح گلوکز به چربی و ایجاد تغییرات فیزیولوژیک و آنترپومتری^۲ نامطلوب در بیمار می‌شود (۱۰-۱۳). وزن، شاخص توده بدن، چربی بدن بخصوص چربی در ناحیه شکم و پایین تنه، بافت عضله اسکلتی و

نسبت کمر به لگن از شاخص‌های مهمی هستند که ممکن است به‌واسطه کاردیوتوکسیسیتی تحت تأثیر قرار بگیرند (۱۴).

از طرفی چاقی و به دنبال آن فشارخون بالا، دیابت نوع ۲ و اختلالات متابولیکی خود یکی از علل اصلی نارسایی قلبی و مرگ و میر مبتلایان به سرطان پستان در مقایسه با همسالان خود است. بر همین اساس بررسی شاخص‌های آنترپومتریکی و کنترل و حفظ تعادل شاخص‌های آن جهت کاهش نارسایی قلبی و مرگ و میر در بیماران مبتلا به سرطان پستان ضروری به‌نظر می‌رسد و یکی از روش‌های کنترل شاخص‌های آنترپومتریکی برنامه مدون و سازمان یافته توانبخشی قلبی و انجام تمرینات ورزشی طراحی شده بر اساس شرایط بدنی و عملکرد قلبی-عروقی این بیماران است (۱۵-۲۱). نتایج مطالعات نشان می‌دهد فعالیت بدنی از طریق کاهش جریان خون به بافت سرطانی باعث کوچک شدن توده سرطانی می‌شود (۲۲، ۲۳). همچنین فعالیت بدنی از طریق ایجاد اثرات مثبت فیزیولوژیک در قسمت‌های مختلف بدن، باعث بهبود شرایط بیمار سرطانی می‌شود (۲۴). نقش مثبت فعالیت بدنی در به حداقل رساندن خطر کاردیوتوکسیسیتی توسط مطالعات پیشین نشان داده شده است (۲۵-۳۰). فعالیت بدنی می‌تواند منجر به بهبود اثرات منفی استفاده از آنتراسایکلین‌ها بر شاخص‌های آنترپومتریکی و متابولیک بیماران شود (۳۱-۳۳). مطالعات پیشین انجام تمرینات توانبخشی همراه با محدودیت جریان خون در اندام‌ها نیز همانند فعالیت بدنی باعث ایجاد پاسخ فیزیولوژیک در بدن شده و این پاسخ‌ها سازگاری‌های مثبت فیزیولوژیک را در سطحی جدید^۳ به وجود می‌آورد (۳۴، ۳۵). نتایج مطالعات نشان می‌دهد که روش ایجاد محدودیت در جریان خون با استفاده از بستن کاف، همانند تمرینات بدنی منظم اثرات فیزیولوژیک مثبت را به همراه دارد و باعث تقویت سیستم ایمنی در بیماران می‌شود (۳۶، ۳۷). کاتسو^۴

³ Homeostasis⁴ Kaatsu¹ Anthracyclines² Anthropometric

روشی است که امروزه استفاده از آن در ایجاد محدودیت جریان خون رایج است. در این شیوه تمرینی (با استفاده از کاف) در مسیر جریان خون، جریان خون سیاهرگی محدودیت ایجاد می شود و تا حدودی تمرین شبیه سازی می گردد (۳۸).

هرچند به طور کلی تمرینات بدنی باعث بهبود شرایط بیماران سرطانی (۲۵، ۲۶) و کاهش عوارض دارویی آنها می شود (۳۹-۴۱)، اما تفاوت هایی در سازگاری های ایجاد شده توسط انواع فعالیت بدنی وجود دارد (۴۲)؛ تاکنون مطالعه ای اثر ایجاد محدودیت در جریان خون را در بیماران کاردیوتوکسیک پس از درمان سرطان پستان بررسی نکرده است و فقط مطالعات این موضوع را در افراد سالم مورد بررسی قرار داده اند (۴۰، ۴۳-۴۵). از طرفی، ترکیب تمرینات ورزشی و اعمال محدودیت جریان خون نسبت به استفاده از یک مداخله به تنهایی، ممکن است الگوهای متفاوتی از سازگاری ها را به وجود آورند؛ بنابراین پژوهش حاضر تأثیر یک دوره تمرین هوازی (اینتروال شدید یا مداوم با شدت متوسط) با و بدون محدودیت جریان خون بر شاخص های آنتروپومتریک منتخب (شاخص توده بدن، دور کمر به لگن، درصد چربی، بافت عضله اسکلتی و امتیاز نهایی داده شده به فرد توسط دستگاه آنالیز بدن) زنان کاردیوتوکسیک پس از درمان سرطان پستان را بررسی خواهد نمود.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر دارای تأییدیه اخلاقی با کد IR.RHC.REC.1398.010 از مرکز کمیته اخلاق در پژوهش مرکز آموزشی تحقیقاتی درمانی قلب و عروق شهید رجایی است. همچنین این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی (IRCT) با کد IRCT20200412047045N1 ثبت گردیده است. همچنین به آزمودنی های واجد شرایط در این مطالعه اطلاعات لازم در خصوص مشارکت آنها داده شد و هریک از آنها فرم رضایت نامه شرکت در مطالعه را امضا نمودند.

در مطالعه حاضر نمونه ها به صورت تصادفی یک سوکور در ۴ گروه قرار گرفتند و جهت محاسبه حجم نمونه و جلوگیری از خطای نوع ۲، داده های اصلی مطالعه با روش آماری Post-hoc power calculator و نرم افزار G*Power مورد آنالیز قرار گرفت. با ۲۰ نمونه (۵ بیمار در هر یک از ۴ گروه)، توان آماری داده ها بین ۰/۹۷۵-۰/۹۹۹ به دست آمد و از روش تصادفی سازی ساده جهت گروه بندی آزمودنی ها و از کدها به جای نام آزمودنی ها استفاده شد. پژوهشگران و شرکت کنندگان در مطالعه قادر به پیش بینی نوع مداخله دریافتی نبودند. شرایط اجرای پروتکل برای همه بیماران یکسان بود و همه بیماران در زمان اجرای پروتکل کاف تمرینی داشتند ولی فقط کاف تمرینی گروه محدودیت جریان خون اعمال فشار می کرد. از بین زنان مراجعه کننده با سابقه سرطان پستان به بخش کاردیوانکولوژی مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی ۵۶ بیمار کاردیوتوکسیک که شرایط ورود به مطالعه را بر اساس تشخیص پزشک متخصص قلب و عروق و طبق یافته های اکوکاردیوگرافی داشتند، جهت شرکت در طرح تحقیقاتی ارجاع داده شدند، شرایط و نحوه اجرای مطالعه برای بیماران توضیح داده شد، از بین بیماران ۲۰ بیمار فرم رضایتمندی را امضا کرده و به صورت داوطلبانه در مطالعه حاضر شرکت نمودند.

ملاک های ورود به این مطالعه شامل بیماران مبتلا به سرطان پستان، سن زیر ۶۵ سال، در فاز دوم بازتوانی قلبی، بدون مشکل قلبی عروقی قبل از شیمی درمانی، درمان با داروی آنتراسیکلین، کسر جهشی^۵ بیشتر یا مساوی ۴۰ و کمتر یا مساوی ۵۰، اجازه متخصص قلب و عروق بود. همچنین عدم توانایی در انجام تمرینات، بروز علائم نارسایی قلبی شدید، هر نوع آسیب دیدگی، غیبت بیش از یک هفته در تمرینات و عود علائم سرطان پستان به عنوان ملاک های خروج در نظر گرفته شد. برای کنترل عوامل مخدوش گر، کلیه ارزیابی های بیماران در توسط یک

⁵ Ejection Fraction (EF)

نوار گردان در بازه‌هایی با شدت ۶۰ - ۷۰ و ۸۰ - ۹۰ درصد حداکثر ضربان قلب ذخیره بود. برای آزمودنی‌ها در گروه‌های ترکیبی، علاوه بر تمرین محدودیت جریان خون اعمال شد.

همه گروه‌ها مداخلات را به‌صورت کاملاً نظارت شده توسط متخصص توان‌بخشی و فیزیولوژی و مانیتورینگ ضربان قلب از طریق ضربان سنج پلار ۱۰، ۳ جلسه در هفته به مدت ۱۲ هفته، در مرکز بازتوانی قلبی مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی انجام دادند و داده‌های اولیه و داده‌ها پس از ۱۲ هفته مداخله توسط متخصص آمار زیستی مورد بررسی و آنالیز قرار گرفت علاوه بر مداخلات اعمال شده توسط محقق، همه شرکت‌کنندگان در دوره مورد مطالعه الگوی زندگی عادی خود را حفظ نموده و درمان دارویی خود را زیر نظر پزشک متخصص ادامه دادند. جزئیات برنامه تمرینی در جدول شماره ۱ آورده شده است.

ابزارهای اندازه‌گیری

قبل و پس از اعمال ۱۲ هفته مداخله، با رعایت شرایط استاندارد تست توسط بیماران و آزمونگر، شاخص‌های منتخب مطالعه (شاخص توده بدن، دور کمر به لگن، درصد چربی، بافت عضله اسکلتی و امتیاز نهایی داده شده به فرد توسط دستگاه آنالیز بدن)، با استفاده از دستگاه آنالیز بدن (X-CONTACT 356) توسط یکی از همکاران تحقیق (بدون اطلاع از نام گروه و پروتکل تمرینی) جمع‌آوری شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

جهت تعیین نرمالیتی داده‌ها از آزمون شاپیروویک استفاده شد. از آنجایی که در این مطالعه از ۴ گروه مقادیر پیامدهای مورد مطالعه در پیش‌آزمون و پس‌آزمون سنجیده شده است، جهت تعیین اثر خالص مداخلات ارائه شده با استفاده از تحلیل مانکوا (MANCOVA) استفاده شد. این آزمون اثر پیش‌آزمون برای مقادیر پس‌آزمون را مهار نموده و مناسب‌ترین مدل آماری برای طرح‌های داری پیش‌آزمون است.

فرد و یک دستگاه و همچنین مداخلات تمرینی همه بیماران در یک بازه زمانی و در یک فضا ثابت انجام شد.

بیماران به‌طور تصادفی به ۴ گروه شامل (۱) گروه‌های تمرین اینتروال شدید، (۲) تمرین مداوم هوازی با شدت متوسط، (۳) تمرین اینتروال شدید به‌همراه محدودیت جریان خون و (۴) تمرین هوازی با شدت متوسط به‌همراه محدودیت جریان خون تقسیم شدند. آن‌ها مداخلات را به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته، دریافت نمودند.

در این مطالعه ایجاد محدودیت در گردش خون با استفاده از دستگاه کاتسو (مدل کاتسو مستر^۶، ساخت کشور ژاپن)، از طریق بستن کاف‌های استاندارد و اعمال فشار بر اساس انجام تست‌های اولیه اندازه‌گیری فشار موثر همراه با تمرین اینتروال شدید و تمرین مداوم هوازی با شدت متوسط و به‌عنوان مداخلات اصلی در نظر گرفته شدند. تمرینات هوازی با استفاده از نوارگردان اجرا شدند. محدودیت جریان خون در گروه تمرین هوازی با شدت متوسط همراه با محدودیت جریان خون (۱۰۰٪) و در گروه تمرین اینتروال شدید همراه با محدودیت جریان خون (۶۰٪) واحد بهینه استاندارد کاتسو (SKU) اجرا شد. جریان خون در گروه‌های مورد مطالعه، با استفاده از دستگاه کاتسو و از طریق بستن کاف در بالای ران‌ها و اعمال فشار (پس از اندازه‌گیری میزان فشار پایه و بیشترین میزان فشار بر اساس تست‌های استاندارد برای هر شخص)، به‌صورت نسبی محدود شد. هنگامی که کاف بر روی اندام به‌طور صحیح و با فشار مناسب قرار داده شود، جریان خون به سمت سرخرگ و خارج سیاهرگ محدود شده و عروق عضله در قسمت پایین دستی کاف متورم می‌شوند.

آزمودنی‌های گروه مداوم هوازی، برنامه بازتوانی استاندارد در فاز دوم توان‌بخشی بیماران قلبی (۴۶)، شامل تمرینات هوازی پیوسته با شدت متوسط (تا محدوده ۶۰-۷۰٪ ضربان قلب ذخیره) را روی نوار گردان انجام دادند. برنامه تمرین اینتروال شدید هوازی شامل دویدن تناوبی روی

⁶ KAATSU Master

جدول ۱: جزئیات اعمال مداخلات در گروه های مختلف پژوهش

گروه	گرم کردن / سرد کردن	هفته اول تا چهارم	هفته چهارم تا هشتم	هفته هشتم تا دوازدهم
تمرین اینتروال شدید هوازی	روش اجرا (تردمیل)	۳ دقیقه: ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۳ دقیقه: ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۳ دقیقه: ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه
	راه رفتن	۲ دقیقه: ۸۰ تا ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۲ دقیقه: ۸۰ تا ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۲ دقیقه: ۸۰ تا ۹۰ درصد ضربان قلب بیشینه
	مدت (دقیقه)	۲ تکرار	۳ تکرار	۴ تکرار
		۱۰	۱۵	۲۰
تمرین مداوم هوازی با شدت متوسط به همراه محدودیت جریان خون	روش اجرا (تردمیل)	۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه
	کاتسوسایکل	BFR(Optimal SKU)	BFR(Optimal SKU)	BFR(Optimal SKU)
	مدت (دقیقه)	۱۰	۱۵	۲۰
تمرین اینتروال شدید هوازی به همراه محدودیت جریان خون	روش اجرا (تردمیل)	۳ دقیقه: ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۳ دقیقه: ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۳ دقیقه: ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه
	کاتسوسایکل	BFR(SKU %۶۰)	BFR(SKU %۶۰)	BFR(SKU %۶۰)
	مدت (دقیقه)	۲ تکرار	۳ تکرار	۴ تکرار
		۱۰	۱۵	۲۰
تمرین مداوم هوازی با شدت متوسط	تردمیل	۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه	۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه
	راه رفتن	۱۰	۱۵	۲۰
	مدت (دقیقه)	۱۰	۱۵	۲۰

($P=0.001$)، درصد چربی بدن^۸ ($P=0.001$) و بافت عضلانی اسکلتی^۹ ($P=0.001$)، داشت و به عنوان عامل مخدوشگر مهار شد.

پس از تعدیل میانگین نمرات پس آزمون به وسیله حذف اثر پیش آزمون مشخص شد، پس از ۱۲ هفته مداخله بین میانگین متغیر وزن در گروه ها تفاوت معناداری وجود دارد ($F=10.92, P=0.001, \eta=0.686$). وزن گروه تمرین اینتروال شدید با محدودیت گردش خون به طور معناداری کمتر از گروه تمرین اینتروال شدید ($P=0.015$) و گروه تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=0.001$) بود، اما تفاوت معناداری با گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون ($P=0.179$) نداشت.

در صورت مشاهده تفاوت معنادار بین گروه ها، جهت تعیین منشأ تفاوت از آزمون پیگیری بن فرونی استفاده شد. همچنین اندازه اثر (η) نیز گزارش شد. سطح معناداری برای تمامی محاسبات $P<0.05$ در نظر گرفته شد. محاسبات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ اجرا شد.

یافته ها

مشخصات اولیه آزمودنی ها شامل سن، قد، وزن و شاخص توده بدن، ۲۰ بیمار مورد مطالعه در گروه های مختلف در جدول ۲ آورده شده است. عامل پیش آزمون اثر معناداری بر وزن ($P=0.001$)، شاخص توده بدن ($P=0.001$)، نسبت دور کمر به لگن^۷

^۸ Percent of Body Fat (BF%)

^۹ Skeletal Muscle Mass (SMM)

^۷ Waist-to-hip Ratio (WHR)

جدول ۲: مشخصات آزمودنی‌ها در بدو ورود به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه داده‌ها به شکل میانگین $\pm$ انحراف استاندارد گزارش شده

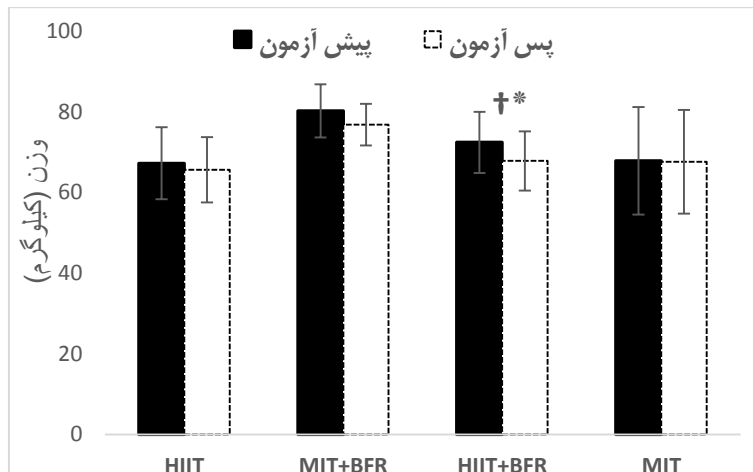
نام گروه	سن	قد	وزن	شاخص توده بدن Body Mass Index (BMI)
تمرین اینتروال شدید	$50/40 \pm 8/44$	$155/20 \pm 30/70$	$67/20 \pm 8/92$	$32/92 \pm 23/6$
تمرین هوازی به همراه محدودیت جریان خون	$48/20 \pm 4/46$	$165/60 \pm 6/87$	$80/20 \pm 6/61$	$34/14 \pm 24/2$
تمرین اینتروال شدید به همراه محدودیت جریان خون	$41/60 \pm 9/76$	$162/20 \pm 5/11$	$72/40 \pm 7/57$	$30/05 \pm 24/8$
تمرین مداوم هوازی	$37/80 \pm 11/77$	$163/80 \pm 6/72$	$67/80 \pm 13/33$	$30/92 \pm 21/2$

میزان وزن در گروه تمرین اینتروال شدید تفاوت معناداری با گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون ($P=1.000$) و تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=0.348$) نداشت. تفاوت معناداری در وزن آزمودنی‌ها بین گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون و تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=0.068$) مشاهده نشد (شکل ۱A).

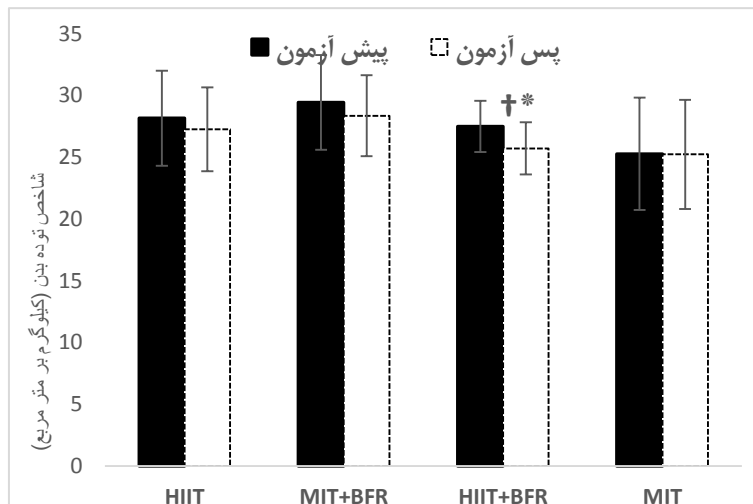
پس از تعدیل میانگین نمرات پس آزمون متغیر شاخص توده بدنی، به وسیله حذف اثر پیش آزمون شاخص توده بدن آزمودنی‌ها مشخص شد، پس از ۱۲ هفته مداخله تفاوت معناداری در کاهش شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها در گروه‌های مورد مطالعه وجود دارد ($F=8.82, P=0.001, \eta=0.638$). شاخص توده بدن گروه تمرین اینتروال شدید با محدودیت گردش خون به‌طور معناداری کمتر از گروه تمرین اینتروال شدید ($P=0.041$) و گروه تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=0.001$) بود، اما تفاوت معناداری با گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون ($P=0.073$) نداشت. میزان شاخص توده بدن در گروه تمرین اینتروال شدید تفاوت معناداری با گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون ($P=1.000$) و تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=0.416$) نداشت. تفاوت معناداری در شاخص توده بدن آزمودنی‌ها بین گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون و تمرین مداوم با شدت متوسط

($P=0.329$) مشاهده نشد (شکل ۱B). همچنین تفاوت معناداری در میزان نسبت دور کمر به لگن آزمودنی‌ها، پس از تعدیل میانگین نمرات پس آزمون، به وسیله حذف اثر پیش آزمون میزان نسبت دور کمر به لگن آزمودنی‌ها، پس از ۱۲ هفته مداخله در گروه‌های مورد مطالعه وجود دارد ($F=4.05, P=0.027, \eta=0.448$). نسبت دور کمر به لگن گروه تمرین اینتروال شدید با محدودیت گردش خون تفاوت معناداری با گروه تمرین اینتروال شدید ($P=0.145$) و گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون ($P=1.000$) نداشت؛ اما به‌طور معناداری بیشتر از گروه تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=0.043$) بود. میزان نسبت دور کمر به لگن در گروه تمرین اینتروال شدید تفاوت معناداری با گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون ($P=0.788$) و تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=1.000$) نداشت. تفاوت معناداری در نسبت دور کمر به لگن آزمودنی‌ها بین گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون و تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=0.423$) مشاهده نشد (شکل ۱C). نتایج حاصل از تعدیل میانگین نمرات پس آزمون میزان درصد چربی آزمودنی‌ها، به وسیله حذف اثر پیش آزمون این متغیر نشان داد، پس از ۱۲ هفته مداخله تفاوت معناداری در کاهش میزان درصد چربی آزمودنی‌ها در گروه‌های مورد مطالعه وجود دارد ($F=6.42, P=0.005, \eta=0.562$).

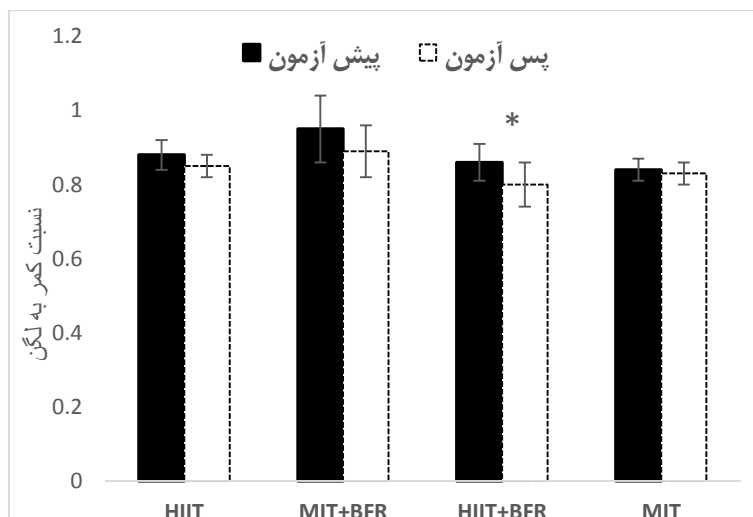
A



B



C

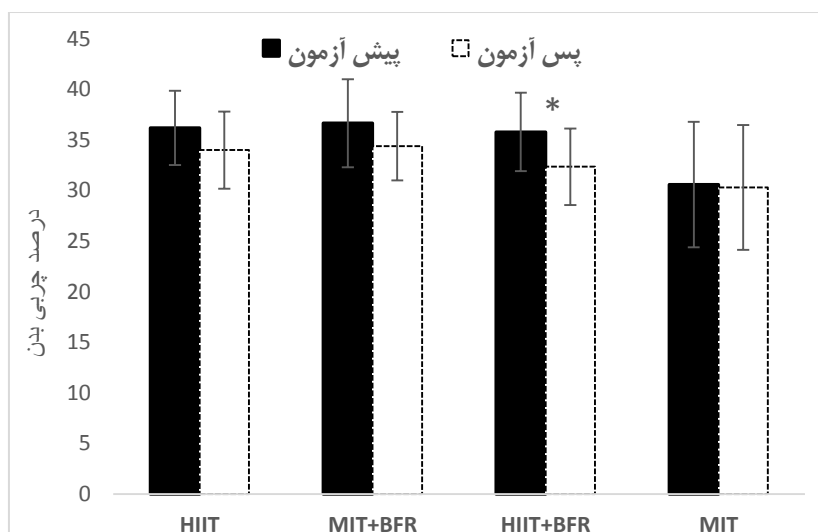


شکل ۱: تغییرات وزن (A)، شاخص توده بدن (B) و نسبت دور کمر به لگن (C) در گروه‌های مورد مطالعه در پیش و پس آزمون. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده‌اند. † تفاوت معنادار نسبت به گروه اینتروال شدید. * تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین مداوم با شدت متوسط. HIIT: تمرین اینتروال شدید هوازی، MIT+BFR: تمرین مداوم با شدت متوسط، HIIT+BFR: تمرین اینتروال شدید هوازی همراه با ایجاد محدودیت جریان خون، MIT+BFR: تمرین مداوم با شدت متوسط همراه با ایجاد محدودیت در جریان خون

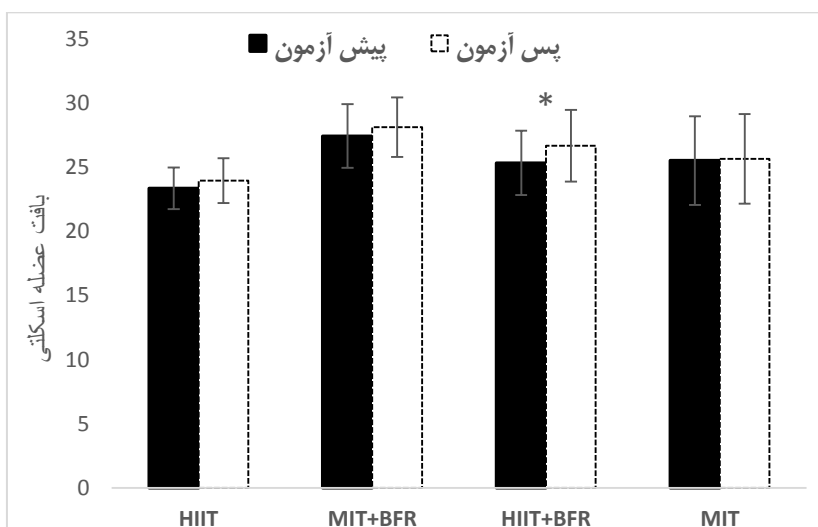
معناداری با گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون ($P=1.000$) و تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=0.184$) نداشت. تفاوت معناداری در درصد چربی آزمودنی‌ها بین گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون و تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=0.181$) مشاهده نشد (شکل ۲A).

درصد چربی گروه تمرین اینتروال شدید با محدودیت گردش خون تفاوت معناداری با گروه تمرین اینتروال شدید ($P=0.292$) و اما تفاوت معناداری با گروه تمرین مداوم با شدت متوسط با محدودیت جریان خون ($P=0.324$) نداشت؛ اما به‌طور معناداری کمتر از گروه تمرین مداوم با شدت متوسط ($P=0.003$) بود، میزان درصد چربی بدن در گروه تمرین اینتروال شدید تفاوت

A



B



شکل ۲: تغییرات درصد چربی بدن (A) و بافت عضله اسکلتی (B) گروه‌های مورد مطالعه در پیش و پس‌آزمون. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف استاندارد گزارش شده‌اند. * تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین مداوم با شدت متوسط. HIIT: تمرین اینتروال شدید هوازی، MIT: تمرین مداوم با شدت متوسط، HIIT+BFR: تمرین اینتروال شدید هوازی همراه با ایجاد محدودیت جریان خون، MIT+BFR: تمرین مداوم با شدت متوسط همراه با ایجاد محدودیت در جریان خون

بحث

شیوع فزاینده سرطان پستان و خطر سمیت قلبی ناشی از درمان های سرطان، استراتژی های محافظت قلبی کمکی را می طلبد. مطالعات مختلف نشان می دهند انجام فعالیت بدنی همراه با ایجاد محدودیت جریان خون به عنوان دو عامل مهم در مقابله با عوارض ناشی از کاردیوتوکسیسیتی پس از سرطان مطرح هستند.

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد وزن، شاخص توده بدن آزمودنی در گروه تمرین اینتروال شدید همراه با محدودیت جریان خون به طور معنی داری نسبت به گروه های بدون ایجاد محدودیت جریان خون تغییر یافته است، اما با گروه تمرین هوازی با شدت متوسط همراه با محدودیت جریان خون تفاوت معنی داری نداشته است. تمرین اینتروال شدید و ایجاد محدودیت در جریان خون باعث کاهش درصد چربی بدن و افزایش بافت عضلانی و نسبت دور کمر به لگن نسبت به تمرین مداوم با شدت متوسط شدند. این تغییرات مطلوب در ترکیب بدن ممکن است به ویژه برای زنان چاق/دارای اضافه وزن (که به سمیت قلبی پس از درمان سرطان مبتلا هستند) مفید باشد. نشان داده شده است که بالای دو سوم بازماندگان از سرطان پستان دارای چاقی یا اضافه وزن هستند (۴۷-۴۹). به بیماران درمان شده از سرطان پستان توصیه می شود که اگر اضافه وزن دارند (شاخص توده بدنی بزرگتر یا مساوی ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع) آن را کاهش دهند؛ افزایش وزن عضلانی و کاهش درصد چربی و بهبود شاخص های آنترپومتریکی همچنان که در مطالعه حاضر مشاهده می شود می تواند از نظر کلینیکی برای آن ها یک مزیت باشد (۵۰). یافته های پژوهش حاضر همسو با مطالعات پیشین از انجام دو روش تمرین و ایجاد محدودیت جریان خون در زمینه بهبود شاخص های آنترپومتریکی حمایت می کند. این یافته ها از این جهت حائز اهمیت است که بهبود در این شاخص ها با کاهش خطر مرگ و میر در

بیماران مرتبط است (۴۸). جیرالارسپونگ^{۱۰} و همکاران نشان دادند بیماران سرطان پستان با شاخص های آنترپومتریکی نامناسب ریسک مرگ و میر بیشتری دارند (۴۸).

مطالعات بسیاری در زمینه تأثیر انجام فعالیت بدنی منظم بر کاهش عوارض کاردیوتوکسیسیتی انجام شده است. به عنوان مثال آنتونس^{۱۱} و همکاران به بررسی اثر تمرین بر سمیت قلبی و سلامت قلب در زنان تحت درمان با شیمی درمانی آنتراسایکلین سرطان پستان پرداختند (۲۷). نتایج این مطالعه تأثیر مثبت فعالیت بدنی ترکیبی (هوازی-مقاومتی) روی شاخص های مرتبط با سلامت قلب بیماران مبتلا به سمیت قلبی را نشان داد (۲۷). دیاز^{۱۲} و همکاران یک کارآزمایی تصادفی برای ارزیابی تأثیر توان بخشی قلب مبتنی بر فعالیت بدنی برای پیشگیری از سمیت قلبی ناشی از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام دادند (۲۹). نتایج آن ها نشان داد استفاده از تمرینات بازتوانی مبتنی بر فعالیت بدنی در به حداقل رساندن خطر سمیت قلبی نقش به سزایی دارد (۲۹). استروحن^{۱۳} و همکاران به بررسی اثر فعالیت بدنی بر سلامت قلبی عروقی قبل، حین و بعد از درمان سرطان پستان پرداختند (۵۱). آن ها نقش مثبت فعالیت بدنی را در کاهش سمیت قلبی ناشی از درمان سرطان تأیید نمودند (۵۱). در مورد تأثیر فعالیت بدنی بر سمیت ناشی از درمان سرطان بر شاخص های آنترپومتریکی نیز پژوهش هایی صورت گرفته است. توماس^{۱۴} و همکاران به بررسی اثر فعالیت بدنی (۱۲ ماه تمرین هوازی و مقاومتی) بر ترکیب بدن و تراکم استخوان زنان درمان شده از سرطان پستان (که بازدارنده های آروموتاز^{۱۵} مصرف می کردند) پرداختند (۵۲). نتایج نشان داد تمرین باعث افزایش وزن بدون چربی، کاهش وزن چربی و شاخص

¹⁰ Jiralerspong

¹¹ Antunes

¹² Díaz-Balboa

¹³ Sturgeon

¹⁴ Thomas

¹⁵ Aromatase Inhibitors

توده بدن شد. آن‌ها نتیجه گرفتند استفاده از تمرین ترکیبی هوازی- مقاومتی باعث کاهش اثرات جانبی سرطان پستان در درمان شدگان از این سرطان دارد (۵۲). لوگان^{۱۶} و همکاران در پژوهشی به بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر ترکیب بدن و عملکرد بدنی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات (که تحت درمان محرومیت از آندروژن بودند) پرداختند (۵۳). آن‌ها نتیجه‌گیری کردند تمرینات مقاومتی و ورزشی (فوتبال) در قالب بازی‌های کوچک نقش مهمی در حفظ تراکم مواد معدنی استخوان و توده بدون چربی و همچنین بهبود قدرت عضلانی و نتایج عملکرد بدنی در مردان مبتلا به سرطان پروستات تحت درمان محرومیت از آندروژن دارد (۵۳). در نهایت آن‌ها توصیه نمودند پزشکان می‌توانند از فیزیولوژیست‌های ورزش در جهت تجویز فعالیت بدنی بهره ببرند (۵۳). کاسپدز^{۱۷} و همکاران مطالعه‌ای با عنوان "ترکیب بدنی، استفاده از آنتراسیکلین و بر پایه شیمی‌درمانی و بقا بعد از سرطان پستان غیرمتاستاتیک" را به چاپ رساندند (۵۴). نتایج آن‌ها نشان داد بیمارانی که دارای چاقی بیش از حد هستند در معرض اثرات سمی ناشی از شیمی‌درمانی هستند (۵۴). کیتز^{۱۸} و همکاران استفاده از فعالیت بدنی را به‌عنوان راهی برای جلوگیری از اثر سمیت‌زایی داروی آنتراسیکلین در سرطان پستان و سرطان‌های مربوط به خون مطرح کردند (۵۵). نتایج یک مطالعه نشان داد استفاده از فعالیت بدنی اثر مثبتی بر شاخص‌های آنتروپومتریک مانند وزن، درصد چربی، وزن عضله در درمان شدگان سرطان پستان (دارای کاردیوتوکسیسیتی) دارد (۲۵). چوی^{۱۹} و همکاران به بررسی اثر تمرینات کراسفیت بر ترکیب بدن و پروفایل لیپیدی پرداختند (۵۶). نتایج آن‌ها نشان داد انجام ۱۴ هفته تمرین کراسفیت باعث کاهش وزن و شاخص توده بدن و افزایش وزن عضلانی شده است (۵۶). یافته‌های پژوهش حاضر

¹⁶ Logan¹⁷ Cespedes Feliciano¹⁸ Keats¹⁹ Choi²⁰ Fernandes

جهت بهبودی (در مورد شاخص های منتخب مطالعه حاضر) بیماران کاردیوتوکسیستی ناشی سرطان پستان پیشنهاد می کند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از ریاست بیمارستان و کادر مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی و همچنین از تمام آزمودنی های شرکت کننده در این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را دارند.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اظهار می دارند هیچ گونه تضاد منافی در ارتباط این مقاله ندارند.

علاوه بر شاخص های مطالعه حاضر برای پژوهش های آینده توصیه می شود. به عنوان یک محدودیت، مطالعه حاضر تنها زنانی که سابقه درمان با داروی آنتراسیکین را داشتند را مورد بررسی قرار داده است. بنابراین باید در مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعات دیگر در این زمینه احتیاط نمود. مطالعه حاضر استفاده از فعالیت بدنی و ایجاد محدودیت در جریان خون را برای بهبود شاخص های آنتروپومتریک بیماران کاردیوتوکسیستی ناشی از سرطان پستان مفید می داند.

نتیجه گیری

در یک جمع بندی مطالعه حاضر استفاده از ترکیب فعالیت بدنی (اینتروال شدید هوازی/ مداوم با شدت متوسط) و ایجاد محدودیت در جریان خون را به عنوان راهکاری در

References

1. Siegel R. vol. 70. CA Cancer J Clin. 2020;7-30.
2. Konduri S, Singh M, Bobustuc G, Rovin R, Kassam A. Epidemiology of male breast cancer. Breast. 2020;54:8-14.
3. Alizadehasl A, Maleki M, Noohi F, Adimi S, Emami SA, Mousavi SA, et al. The Cardiac Effects of Radiotherapy on Women with Breast Cancer Based on Laterality. International Cardiovascular Research Journal. 2030;15(1).
4. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. Trends in cardiovascular medicine. 2020;30(1):22-8.
5. Beaudry RI, Kirkham AA, Thompson RB, Grenier JG, Mackey JR, Haykowsky MJ. Exercise Intolerance in Anthracycline-Treated Breast Cancer Survivors: The Role of Skeletal Muscle Bioenergetics, Oxygenation, and Composition. The Oncologist. 2020; 25(5): e852-e60.
6. Overstreet B, Kirkman D, Qualters WK, Kerrigan D, Haykowsky MJ, Tweet MS, et al. Rethinking rehabilitation: a review of patient populations who can benefit from cardiac rehabilitation. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention. 2021; 41(6): 389-99.
7. Hershman DL, Shao T. Anthracycline cardiotoxicity after breast cancer treatment. Oncology (Williston Park, NY). 2009; 23(3): 227-34.
8. Lord SR, Collins JM, Cheng WC, Haider S, Wigfield S, Gaude E, et al. Transcriptomic analysis of human primary breast cancer identifies fatty acid oxidation as a target for metformin. 2020;122(2):258-65.
9. Haghazali M, Khorasani SH, Alizadehasl A, Biglarian A, Mousavi SA, Noohi F, et al. Echocardiographic Follow-Up in HER2 Positive and Negative Breast Cancer Patients: Is There a Sustained Decline in Left Ventricular Function Parameters Following

- Chemotherapy? International Cardiovascular Research Journal. 2021;15(3).
10. Hershman DL, Shao T. Anthracycline cardiotoxicity after breast cancer treatment. *Oncology*. 2009;23(3):227.
 11. Lofterød T, Frydenberg H, Flote V, Eggen AE, McTiernan A, Mortensen ES, et al. Exploring the effects of lifestyle on breast cancer risk, age at diagnosis, and survival: the EBBA-Life study. *Breast cancer research and treatment*. 2020;182(1):215-27.
 12. Mazzuca F, Onesti CE, Roberto M, Di Girolamo M, Botticelli A, Begini P, et al. Lean body mass wasting and toxicity in early breast cancer patients receiving anthracyclines. *Oncotarget*. 2018; 9(39): 25714.
 13. Azarfarin R, Sheikhzadeh D, Mirinazhad M, Bilehjani E, Alizadehasl A. Do nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery require intraoperative management of hyperglycemia? *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2011; 49(2):41-5.
 14. Jinghua Lin K, Lengacher CA, editors. Anthracycline Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Oncology nursing forum*; 2019.
 15. Toohey K, Pumpa K, McKune A, Cooke J, Welvaert M, Northey J, et al. The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: A pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of the stress systems. *BMC cancer*. 2020; 20(1):1-11.
 16. Kesting S, Weeber P, Schönfelder M, Renz BW, Wackerhage H, Von Luetichau I. Exercise as a potential intervention to modulate cancer outcomes in children and adults? *Frontiers in oncology*. 2020;10:196.
 17. Morishita S, Hamaue Y, Fukushima T, Tanaka T, Fu JB, Nakano J. Effect of exercise on mortality and recurrence in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Integrative cancer therapies*. 2020; 19: 1534735420917462.
 18. Soriano-Maldonado A, Carrera-Ruiz Á, Díez-Fernández DM, Esteban-Simón A, Maldonado-Quesada M, Moreno-Poza N, et al. Effects of a 12-week resistance and aerobic exercise program on muscular strength and quality of life in breast cancer survivors: Study protocol for the EFICAN randomized controlled trial. *Medicine*. 2019;98(44).
 19. Piraux E, Caty G, Aboubakar Nana F, Reyhler G. Effects of exercise therapy in cancer patients undergoing radiotherapy treatment: a narrative review. *SAGE open medicine*. 2020; 8:2050312120922657.
 20. Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Aghdaii N, Sadeghi A, Azarfarin R, Masoumi G, et al. Heparinized and saline solutions in the maintenance of arterial and central venous catheters after cardiac surgery. *Anesthesiology and pain medicine*. 2015;5(4).
 21. Hakim H, Samadikhah J, Alizadehasl A, Azarfarin R. Chronobiological rhythms in onset of massive pulmonary embolism in Iranian population. *Middle East J Anesthesiol*. 2009; 20:369-75.
 22. Wennerberg E, Lhuillier C, Rybstein MD, Dannenberg K, Rudqvist N-P, Koelwyn GJ, et al. Exercise reduces immune suppression and breast cancer progression in a preclinical model. *Oncotarget*. 2020;11(4):452-61.
 23. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*. 2012; 2(4):2775-809.
 24. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(21):e997-e1012.
 25. Díaz-Balboa E, González-Salvado V, Rodríguez-Romero B, Martínez-Monzónis A, Pedreira-Pérez M, Palacios-Ozores P, et al. A randomized trial to evaluate the impact of exercise-based cardiac rehabilitation for the prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer: ONCORE study protocol. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021; 21(1):165.
 26. Antunes P, Esteves D, Nunes C, Sampaio F, Ascensão A, Vilela E, et al. Impact of exercise training on cardiotoxicity and cardiac health outcomes in women with breast cancer anthracycline chemotherapy: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019; 20(1):433.
 27. Antunes P, Esteves D, Nunes C, Sampaio F, Ascensão A, Vilela E, et al. Impact of exercise training on cardiotoxicity and cardiac health outcomes in women with breast cancer anthracycline chemotherapy: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019; 20(1):1-11.
 28. Adimi S, Naderi N, Alizadehasl A. Comparative study of the effect of aerobic training mode and blood flow restriction on quality of life in cardiotoxic women after chemotherapy for breast cancer: A double-blind randomized clinical trial. *Iranian Journal of Cardiovascular Nursing*. 2020; 9(1):176-85.

29. Díaz-Balboa E, González-Salvado V, Rodríguez-Romero B, Martínez-Monzónis A, Pedreira-Pérez M, Palacios-Ozores P, et al. A randomized trial to evaluate the impact of exercise-based cardiac rehabilitation for the prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer: ONCORE study protocol. *BMC cardiovascular disorders*. 2021; 21(1):1-12.
30. Howden EJ, Bigaran A, Beaudry R, Fraser S, Selig S, Foulkes S, et al. Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients. *European journal of preventive cardiology*. 2019;26(3):305-15.
31. Feliciano EMC, Chen WY, Lee V, Albers KB, Prado CM, Alexeeff S, et al. Body composition, adherence to anthracycline and taxane-based chemotherapy, and survival after nonmetastatic breast cancer. *JAMA oncology*. 2020; 6(2):264-70.
32. Keats MR, Grandy SA, Giacomantonio N, MacDonald D, Rajda M, Younis T. EXercise to prevent AnthrCycline-based Cardio-Toxicity (EXACT) in individuals with breast or hematological cancers: a feasibility study protocol. Pilot and feasibility studies. 2016; 2(1): 1-10.
33. Spei M-E, Samoli E, Bravi F, La Vecchia C, Bamia C, Benetou V. Physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. *The Breast*. 2019; 44:144-52.
34. Sharifi S, Monazzami A, Nikousefat Z, Heyrani A, Yari K. The acute and chronic effects of resistance training with blood flow restriction on hormonal responses in untrained young men: A comparison of frequency. *Cellular and Molecular Biology*. 2020; 66(1): 1-8.
35. Centner C, Lauber B. A systematic review and meta-analysis on neural adaptations following blood flow restriction training: what we know and what we don't know. *Frontiers in physiology*. 2020; 11:887.
36. Dos Santos L, Andreatta MV, Curty VM, Marcarini WD, Ferreira LG, Barauna VG. Effects of blood flow restriction on leukocyte profile and muscle damage. *Frontiers in Physiology*. 2020; 11:572040.
37. Vogel J, Niederer D, Jung G, Troidl K. Exercise-induced vascular adaptations under artificially versus pathologically reduced blood flow: a focus review with special emphasis on arteriogenesis. *Cells*. 2020; 9(2):333.
38. da Cunha Nascimento D, Petriz B, da Cunha Oliveira S, Vieira DCL, Funghetto SS, Silva AO, et al. Effects of blood flow restriction exercise on hemostasis: a systematic review of randomized and non-randomized trials. *International Journal of General Medicine*. 2019; 12:91.
39. Rahmati-Ahmadabad S, Azarbayjani M-A, Farzanegi P, Moradi L. High-intensity interval training has a greater effect on reverse cholesterol transport elements compared with moderate-intensity continuous training in obese male rats. *European journal of preventive cardiology*. 2021;28(7):692-701.
40. Fernandes DZ, Weber VMR, da Silva MPA, de Lima Stavinski NG, de Oliveira LEC, Tracz EHC, et al. Effects of blood flow restriction training on handgrip strength and muscular volume of young women. *International journal of sports physical therapy*. 2020;15(6):901.
41. Soulat-Dufour L, Addetia K, Miyoshi T, Citro R, Daimon M, Fajardo PG, et al. Normal values of right atrial size and function according to age, sex, and ethnicity: results of the world alliance societies of echocardiography study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2021; 34(3):286-300.
42. Rahmati-Ahmadabad S, Azarbayjani MA, Farzanegi P, Moradi L. High-intensity interval training has a greater effect on reverse cholesterol transport elements compared with moderate-intensity continuous training in obese male rats. *European journal of preventive cardiology*. 2019; 2047487319887828.
43. Cardoso RK, Araujo AM, Freitas MPd, Rombaldi AJ. Effect of training with partial blood flow restriction in older adults: a systematic review. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*. 2018; 20:219-28.
44. Ansari-Ramandi MM, Maleki M, Alizadehasl A, Amin A, Taghavi S, Alemzadeh-Ansari MJ, et al. Safety and effect of high dose allopurinol in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2017; 9(2): 102.
45. Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Aghdaii N, Rahimzadeh P, Masoumi G, Golzari SE, et al. The effect of combined conventional and modified ultrafiltration on mechanical ventilation and hemodynamic changes in congenital heart surgery. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2016; 21.

46. Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. BMH Medical Journal-ISSN 2348-392X. 2018; 5(2):63.
47. Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Gilliland FD, et al. Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: Influence of demographic, prognostic and lifestyle factors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23(4):774.
48. Jiralerspong S, Kim E, Dong W, Feng L, Hortobagyi G, Giordano S. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Annals of oncology*. 2013; 24(10):2506-14.
49. Kim RB, Phillips A, Herrick K, Helou M, Rafie C, Anscher MS, et al. Physical activity and sedentary behavior of cancer survivors and non-cancer individuals: results from a national survey. *PloS one*. 2013; 8(3):e57598.
50. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012; 62(4):242-74.
51. Sturgeon KM, Ky B, Libonati JR, Schmitz KH. The effects of exercise on cardiovascular outcomes before, during, and after treatment for breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2014 ;143(2):219-26.
52. Thomas GA, Cartmel B, Harrigan M, Fiellin M, Capozza S, Zhou Y, et al. The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. *Obesity (Silver Spring)*. 2017; 25(2):346-51.
53. Logan L, Toohey K, Kavanagh PS, Paterson C, McKune AJ. The Effect of Exercise on Body Composition and Physical Performance in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy (ADT): A Narrative Synthesis. *Seminars in oncology nursing*. 2020;36(5):151067.
54. Cespedes Feliciano EM, Chen WY, Lee V, Albers KB, Prado CM, Alexeeff S, et al. Body Composition, Adherence to Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy, and Survival After Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA oncology*. 2020; 6(2):264-70.
55. Keats MR, Grandy SA, Giacomantonio N, MacDonald D, Rajda M, Younis T. EXercise to prevent AnthrCycline-based Cardio-Toxicity (EXACT) in individuals with breast or hematological cancers: a feasibility study protocol. *Pilot Feasibility Stud*. 2016; 2:44.
56. Choi E-J, So W-Y, Jeong TT. Effects of the CrossFit Exercise Data Analysis on Body Composition and Blood Profiles. *Iran J Public Health*. 2017; 46(9):1292-4.
57. Chulvi Medrano I, Picón Martinez M, García Jaén M, Cortell Tormo JM, Alakhdar Y, Laurentino G. Neuromuscular adaptations after blood flow restriction training combined with nutritional supplementation: A preliminary study. *Montenegrin Journal of Sports Science and Medicine*, 2019; 8(1): 37-42.