

Decreased Intima-Media Carotid Artery Thickness after 24 Sessions of Combined Aerobic and Resistance Exercise in Type 2 Diabetic Patients

Soulmaz Rahbar¹, Sedigheh Sadat Naimi^{2,*} 

¹ Assistant Professor, Department of Physiotherapy, School of Rehabilitation Sciences, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Associate Professor, Department of Physiotherapy and Physiotherapy Research Center, School of Rehabilitation, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* **Corresponding Author:** Sedigheh Sadat Naimi, Department of Physiotherapy and Physiotherapy Research Center, School of Rehabilitation, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: naimi.se@sbmu.ac.ir

Abstract

Received: 24.05.2019

Accepted: 19.08.2019

How to Cite this Article:

Rahbar S, Naimi SS. Decreased Intima-Media Carotid Artery Thickness after 24 Sessions of Combined Aerobic and Resistance Exercise in Type 2 Diabetic Patients. *Avicenna J Clin Med.* 2019; 26(2): 75-82. DOI: 10.21859/ajcm.26.2.75

Background and Objective: Diabetes type 2 has been estimated as the seventh leading cause of death worldwide. Diabetic patients are 2-3 times more likely to be at the risk of atherosclerosis, compared to normal people. It has been reported that exercise prevents atherosclerosis in diabetic patients. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of exercise on vascular variables of patients with type 2 diabetes.


Materials and Methods: This clinical trial was conducted on 40 patients out of 702 volunteers with diabetes who were randomly assigned into two groups of combined (aerobic and resistance) and control. The intervention protocol included 24 30-min sessions of aerobic exercise on the treadmill without any slope during 8 weeks (three sessions per week). The protocol intensity was set at 50-70% maximum heart rate and volunteers wore a weighted vest during exercise. On the other hand, the control group had no exercise for two months. All variables were measured before the intervention and after 24 sessions of the intervention protocol.

Results: According to the results, there were no differences between the groups regarding demographic characteristics and a history of type 2 diabetes before the intervention. After 24 sessions, there was a significant decrease in the intima-media thickness. Moreover, the ratio of the intima-media thickness to the lumen in three sections of Carotid Bulb, Internal Carotid, and Common Carotid was significantly reduced in the combined exercise group, compared to the control group ($P < 0.05$); however, no significant difference was observed in the lumen diameter ($P > 0.05$). All vascular parameters remained unchanged in the control group ($P > 0.05$).

Conclusion: In total, 24 sessions of aerobic and resistance exercise had a positive effect on vascular parameters. According to the simulation of a backpack by a weighted vest, the method used in this study was considered as a cheap and useful technique for patients with type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes Mellitus Type2, Exercise, Intima-Media Thickness

کاهش ضخامت لایه اینتیمای شریان کاروتید پس از ۲۴ جلسه ورزش ترکیبی هوازی و مقاومتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

سولماز رهبر^۱، صدیقه سادات نعیمی^{۲*} 

^۱ استادیار، گروه فیزیوتراپی، دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲ دانشیار، گروه فیزیوتراپی و مرکز تحقیقات فیزیوتراپی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: صدیقه سادات نعیمی، گروه فیزیوتراپی و مرکز تحقیقات فیزیوتراپی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ایمیل: naimi.se@sbmu.ac.ir

چکیده

سابقه و هدف: دیابت نوع دو هفتمین علت مرگ در سال ۲۰۳۰ تخمین زده شده است. خطر بیماری آترواسکلروزیس در بیماران مبتلا به دیابت، دو تا سه برابر افراد عادی می‌باشد و ورزش موجب پیشگیری از آترواسکلروزیس در بیماران مبتلا به دیابت می‌گردد. در این راستا، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات ورزش بر متغیرهای عروقی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه کارآزمایی بالینی حاضر، ۴۰ بیمار از میان ۷۰۲ فرد داوطلب مبتلا به دیابت نوع دو در ۲۴ جلسه (هشت هفته) ورزش هوازی روی تردمیل با شیب صفر درجه به صورت سه روز در هفته و هر جلسه به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۷۰-۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب بود و افراد از جلیقه حاوی وزنه حین انجام برنامه ورزشی استفاده نمودند. گروه کنترل به مدت دو ماه در هیچ نوع ورزشی شرکت نداشت. در این مطالعه اندازه‌گیری متغیرها قبل و بعد از ۲۴ جلسه مداخله درمانی انجام شد.

یافته‌ها: تفاوتی در ویژگی‌های جمعیتی و سابقه ابتلا به دیابت در ابتدای مطالعه وجود نداشت؛ اما پس از ۲۴ جلسه ورزش ترکیبی هوازی و مقاومتی، ضخامت لایه اینتیمای-مدیا، دیواره و نسبت ضخامت اینتیمای-مدیا به لومن در سه ناحیه بالاب کاروتید، اینترنال کاروتید و کامان کاروتید در گروه ترکیبی و در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری ($P < 0.05$) یافته بود؛ اما در متغیر قطر لومن تغییری مشاهده نشد ($P > 0.05$). تمامی متغیرها در گروه کنترل بدون تغییر گزارش گردیدند ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: ۲۴ جلسه ورزش ترکیبی هوازی و مقاومتی تأثیر مثبتی بر متغیرهای عروقی دارد. با توجه به شبیه‌سازی کوله‌پشتی به جلیقه وزنه‌دار، روش مورد استفاده در این مطالعه برای افراد مبتلا به دیابت نوع دو کم‌هزینه و مفید می‌باشد.

واژگان کلیدی: تمرین بدنی، دیابت شیرین نوع دو، ضخامت اینتیمای-مدیا

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۳/۰۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۵/۲۸

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

مقدمه

عروقی و اختلال عملکرد اندوتلیال در ۷۰ درصد از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مشاهده می‌شود [۴]. یکی از مشکلات اصلی در افراد مبتلا به دیابت نوع دو، مقاومت انسولینی است. اندوتلیوم عروقی بافت، هدف ارزشمندی برای عملکرد انسولین می‌باشد و نقش اصلی را در بهبود مقاومت انسولینی ایفا می‌کند [۵]. افزایش انسولین همراه با مقاومت انسولینی باعث جذب مجدد سدیم، تحریک سیستم عصبی سمپاتیک و رشد سلول‌های عضلات صاف عروقی می‌گردد. افزایش گلوکز پلاسما همراه با مقاومت انسولینی

دیابت نوع دو هفتمین علت مرگ در سال ۲۰۳۰ می‌باشد. خطر بیماری آترواسکلروزیس در بیماران مبتلا به دیابت، دو تا سه برابر افراد عادی می‌باشد [۱-۳]. بیماری عروق‌های کوچک و بزرگ (میکروواسکولار و ماکروواسکولار) از عوارض این بیماری می‌باشند. عوارض ماکروواسکولار دیابت از جمله انفارکتوس میوکارد، بیماری ایسکمی قلب، بیماری شریان محیطی و بیماری عروقی مغزی شایع بوده و باعث افزایش مرگ و میر در این بیماران می‌گردد. افزایش ضخامت دیواره شریان، تغییر شکل لایه‌های

از جلیقه وزنه‌دار در گروه ورزش ترکیبی استفاده شد. با توجه به موارد بیان‌شده، از آنجایی که می‌توان جلیقه را با کوله‌پشتی شبیه‌سازی کرد، در صورت یافتن نتیجه مثبت از این برنامه پیشنهادی در مطالعه حاضر، روشی راحت و کم‌هزینه برای استفاده تمامی افراد مبتلا به دیابت جهت پیشگیری از آترواسکلروزیس ارائه خواهد شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد که در آن از هیچ‌گونه کورسازی استفاده نشده است. جامعه آماری این مطالعه، مبتلایان به دیابت نوع دو مراجعه‌کننده به مراکز دیابت، درمانگاه‌ها و بیمارستان‌های استان همدان طی اسفند سال ۱۳۹۴ تا آبان سال ۱۳۹۵ بودند. پیش از جمع‌آوری داده‌ها، تأییدیه اخلاقی با شماره IR.SBMU.RETECH.REC.1395.577 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی کسب گردید. باید خاطرنشان ساخت که اطلاعات مطالعه در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با شماره IRCT2016121831443N1 ثبت شد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: قراردادن افراد در دامنه سنی ۶۰-۴۰ سال، شاخص توده بدنی ۳۰-۲۰، ابتلا به دیابت نوع دو به مدت ۱۰-۲ سال، قند میانگین دو ماهه ۱۰-۶ درصد، عدم شرکت در فعالیت‌های ورزشی بیشتر از ۳۰ دقیقه در هفته قبل از شروع مداخله ورزشی، عدم استعمال دخانیات، مواد مخدر و هرگونه مشروبات الکلی، عدم سابقه ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، عدم سابقه ابتلا به بیماری‌های اسکلتی-عضلانی، عدم سابقه ابتلا به سایر بیماری‌های متابولیک، عدم وجود اختلال عروقی شبکیه، عدم استفاده از انسولین، عدم وجود زخم پا و عدم وجود نوروپاتی محیطی در حد شدید. عدم تمایل افراد برای ادامه مطالعه، احساس خستگی در حین ورزش [مقیاس بورگ (۲)]، احساس تنگی نفس در حین ورزش، دو جلسه غیبت متوالی و استرس و بی‌قراری نیز به‌عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شدند.

در این مطالعه افراد به‌صورت تصادفی به دو گروه ورزش ترکیبی و کنترل تقسیم گردیدند و به لحاظ جنسیت، قد و وزن با یکدیگر همسان شدند. نمونه‌گیری به روش غیر احتمالی از نوع آسان انجام شد؛ اما تخصیص نمونه‌ها به گروه‌ها به‌صورت تصادفی صورت گرفت. گروه‌بندی نیز به روش تصادفی متوالی انجام شد. حجم نمونه با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از مقاله مایورانا و همکاران [۱۷] معادل ۱۲ نفر در هر گروه محاسبه گردید. با توجه به اینکه احتمال خروج افراد از مطالعه به هر دلیلی وجود داشت، به‌منظور کاهش تأثیر منفی این موارد، حجم نمونه در هر گروه معادل ۲۰ نفر در نظر گرفته شد.

مداخله درمانی

گروه ورزش ترکیبی هوازی و مقاومتی با پوشیدن جلیقه با

در دیواره رگ، تخریب دستگاه و در نهایت آترواسکلروز را به دنبال دارد. علاوه‌براین، پیوند انسولین با گیرنده موجب انبساط عروقی از طریق تولید اکسید نیتریک از اندوتلیوم می‌شود که این پدیده در مقاومت انسولینی تخریب می‌گردد [۶].

چاقی و دیابت افزایش ضخامت لایه اینتیمای مدیا را به دنبال دارد. ضخامت لایه اینتیمای مدیا یک نشانگر مستقل برای حوادث قلبی-عروقی در آینده می‌باشد و اندازه‌گیری این شاخص به‌عنوان یک روش استاندارد توسط انجمن قلب آمریکا برای ارزیابی خطر قلبی-عروقی توصیه شده است [۷]. تعیین ضخامت لایه اینتیمای مدیا با استفاده از دستگاه سونوگرافی، روشی غیرتهاجمی و نسبتاً ارزان برای بررسی عروق بیماران مبتلا به آترواسکلروزیس و دیابت می‌باشد. این متغیر به‌عنوان نشانگر خطر قلبی-عروقی مطرح بوده و با توجه به اینکه درصد قابل‌توجهی از قربانیان حوادث قلبی-عروقی دارای عوامل خطر ساز کلاسیک نیستند [۸]، استفاده از ضخامت لایه اینتیمای مدیا توسط سونوگرافی، تعیین‌کننده آترواسکلروز پیش‌بالینی می‌باشد [۹]. معمولاً اگر ضخامت این لایه بیشتر یا برابر با ۱ میلی‌متر باشد، افراد در معرض خطر بیشتری در ارتباط با حملات قلبی-عروقی قرار دارند [۱۰]. برای بررسی ضخامت لایه اینتیمای مدیا به‌طور معمول از شریان کاروتید مشترک، کاروتید داخلی و بالب کاروتید تصویربرداری می‌گردد؛ زیرا این نواحی اولین قسمت درگیر در آترواسکلروزیس می‌باشند [۱۱]. فعالیت فیزیکی، مداخله‌ای ساده و ارزان برای پیشگیری از ابتلا به دیابت و یا کندشدن روند دیابت است [۱۲]. یکی از مکانیسم‌های تأثیرگذار فعالیت فیزیکی بر سیستم قلبی-عروقی، بهبود عملکرد سلول‌های لایه اندوتلیال می‌باشد [۱۳]. شایان ذکر است که بین ضخامت دیواره شریان و فعالیت فیزیکی، ارتباطی معکوس وجود دارد [۱۴]. اکسید نیتریک و سلول‌های زاینده اندوتلیال، نقش اساسی را در تنظیم عمل این لایه بر عهده دارند و در اثر فعالیت فیزیکی، افزایش این دو متغیر مشاهده می‌گردد [۱۵]. دیابت نوع دو افزایش فشار شریانی و اختلال عملکرد در اتونوم و اندوتلیال را به دنبال دارد. اختلال عملکرد اندوتلیال تحت تأثیر انبساط‌دهنده‌های عروقی نظیر پروستاگلندین، اکسید نیتریک، برادیکینین و کالی‌کرین قرار دارد؛ به همین دلیل ممکن است ورزش با تولید مواد مذکور موجب ترمیم اندوتلیال گردد [۱۶]. اگرچه ورزش در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو برای تغییرات ترکیب بدنی، افزایش تحمل گلوکز و بهبود سیستم قلبی-تنفسی توصیه می‌گردد؛ اما مطالعات صورت‌گرفته در مورد تأثیر ورزش بر عمل عروقی بسیار نادر بوده و به‌ویژه اثرات و ویژگی‌های تمرینات ترکیبی هوازی و مقاومتی به‌صورت پیاده‌روی روی تردمیل همراه با بار خارجی در بیماران دیابتیک مورد بررسی و مقایسه قرار نگرفته است. به همین منظور این مطالعه با هدف تعیین اثرات ورزش بر متغیرهای عروقی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام گرفت. در مطالعه حاضر برای اعمال نیروی بیشتر به سیستم قلبی-تنفسی

بیماران مجاز به تغییر دارو نبودند. هرگونه داروی مصرفی (کاهنده گلوکز، ضد التهابی و غیره)، دوز مصرفی، سطح فعالیت بدنی، رژیم غذایی هر بیمار و نیز هرگونه تغییر در این متغیرها در پایان هر هفته ثبت می‌گشت. ارزیابی‌های ذکر شده (با تأکید بر عدم تغییر در رژیم غذایی، دارویی و سطح فعالیت بدنی) از گروه کنترل در ابتدا و انتهای هشت هفته بدون انجام تمرینات به عمل آمد. لازم به ذکر است که با توجه به در نظر گرفتن اخلاق پزشکی، توصیه‌های ورزشی یکسان توسط پزشک فوق تخصص غدد به تمامی بیماران (مداخله و کنترل) ارائه گردید. باید بیان نمود که در تمامی مراحل فوق، شیب دستگاه صفر بود. حین انجام برنامه درمانی، سرعت و ضربان قلب و در انتهای هر مرحله ضربان قلب، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و قند خون ثبت می‌گردید. علاوه بر این هر پنج دقیقه یک بار به منظور نظارت دقیق‌تر، شدت ورزشی بر اساس مقیاس بورگ ۲۰ امتیازی [۲] از بیمار پرسیده می‌شد و در صورت گزارش عدد ۱۵، شدت ورزش کمتر می‌گردید.

اندازه‌گیری ضخامت عروقی

پیش از اندازه‌گیری ضخامت عروقی برای تعیین تکرارپذیری این متغیرها، ۱۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو طی دو روز و هر جلسه سه بار توسط یک متخصص سونوگرافی از نظر ضخامت اینتیمای-مدیا، ضخامت اینتیمای-مدیا-ادونشیا و لومن در بالب کاروتید، کامان کاروتید و اینترنال کاروتید سمت راست مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج حاصل نشان‌دهنده تکرارپذیری متغیرهای عروقی بودند.

در این مطالعه اندازه‌گیری متغیرها در تمامی بیماران شرکت‌کننده توسط دستگاه سونوگرافی (Mindray® DC7)، قبل و بلافاصله روز بعد از اتمام مداخله درمانی توسط متخصص رادیولوژی انجام شد. شریان بیمار در وضعیت سوپاین درحالی که سرش در زاویه ۴۵ درجه به سمت مخالف ثبت چرخیده و چانه‌اش به سمت بالا قرار گرفته بود، در وضعیت طولی و نیز در وضعیت عمود بر امواج بررسی گردید [۱۱]. ضخامت اینتیمای-مدیا، دیواره شریان و قطر لومن در ابتدای سه ناحیه شریان مشترک کاروتید، شریان کاروتید داخلی و بالب سگمنتال کاروتید تعیین گردید.

تمامی اطلاعات توسط نرم‌افزار آماری SPSS 16 تحلیل گردیدند. نرمال بودن داده‌ها نیز توسط آزمون شاپیرو-ویلک ارزیابی شد. همچنین از آزمون t مستقل به منظور مقایسه اطلاعات در دو گروه و از آزمون t زوجی برای ارزیابی اختلاف بین متغیرها قبل و بعد از ۲۴ جلسه مداخله استفاده گردید. سطح آلفا نیز معادل ۰/۰۵ تنظیم شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۰ بیمار از میان ۷۰۲ فرد داوطلب مبتلا به

بار خارجی، پیاده‌روی روی تردمیل را به مدت هشت هفته انجام دادند. جلیقه به راحتی حول بدن بیمار محکم می‌گردید و در عین حال اجازه آزادی حرکت به اندام فوقانی و تحتانی فرد داده می‌شود. وزنه‌های مورد استفاده به راحتی در جیب‌ها قرار گرفته و خارج می‌شدند. وزنه‌های مورد استفاده ۳۰۰-۲۰۰ گرمی بودند و به راحتی در جیب‌ها قرار گرفته و از آن‌ها خارج می‌شدند. میزان وزنه داخل جلیقه طی این هشت هفته به تدریج زیاد می‌شد. در هفته اول ۲ درصد وزن بدن، در هفته دوم ۳ درصد وزن بدن، در هفته سوم و چهارم ۴ درصد وزن بدن و در هفته پنجم تا هشتم ۵ درصد وزن بدن، بار اعمال می‌گردید [۱۸]. لازم به ذکر است که استفاده از این وزنه‌ها، افزایش آرام نیرو طی دوره درمان را میسر می‌کرد. توزیع وزنه‌ها داخل جیب‌ها در قسمت پشت و پایین صورت گرفت تا از گشتاور فلکسوری پیشگیری شود [۱۸، ۱۹].

بر اساس گزارش انجمن دیابت آمریکا، شدت فعالیت فیزیکی در بیماران مبتلا به دیابت معادل ۷۰-۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب به صورت ملایم و سه روز در هفته می‌باشد [۲۰]. دامنه شدت با توجه به توانایی بیمار طی این هشت هفته از ۵۰ تا ۷۰ درصد افزایش یافت و ضربان قلب هدف پس از به دست آمدن حداکثر ضربان قلب از تست ورزش از طریق فرمول کارونن [۱] محاسبه شد. در هر جلسه درمانی گلوکز خون افراد شرکت‌کننده توسط دستگاه سنجش گلوکز در ابتدا و انتهای تمرین اندازه‌گیری گردید. اگر گلوکز خون افراد کمتر از ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، ۱۵ گرم کربوهیدرات و یا مکمل‌های غذایی به فرد داده می‌شد. پس از اندازه‌گیری مجدد قند خون پس از ۳۰-۲۰ دقیقه، در صورت افزایش میزان آن به بیش از ۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، تمرینات آغاز می‌گردید؛ اما اگر قند خون بیماران در هر جلسه درمانی بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر می‌بود، تمرینات انجام نمی‌شد. ذکر این نکته ضرورت دارد که هرگاه در حین تمرین علائمی از کاهش قند خون در هریک از بیماران مشاهده می‌گردید، بلافاصله قند خون فرد کنترل شده و در صورت بروز کاهش قند خون، تمرین قطع می‌گردید [۲۱]. در تمام مدت زمان تمرین درمانی، ضربان قلب تمامی بیماران توسط دستگاه نشانگر ضربان قلب دیجیتال توسط محقق کنترل می‌گردید. همچنین فشار خون فرد قبل از آغاز تمرین اندازه‌گیری می‌شد و اگر فشار خون $\leq 160/90$ میلی‌متر جیوه بود، از فرد خواسته می‌شد که برای ۱۰ دقیقه بنشیند و در ادامه دوباره فشار خون اندازه‌گیری می‌گردید. اگر کاهشی در فشار خون مشاهده نمی‌شد، تمرینات آغاز نمی‌گردید [۲۱]. باید خاطر نشان ساخت که در حین انجام تمرینات ورزشی، فشار خون و ضربان قلب در انتهای هر مرحله توسط محقق کنترل می‌شد. در راستای انجام این مطالعه از تمامی گروه‌ها درخواست گردید که طی هشت هفته سطح فعالیت بدنی، رژیم غذایی قبل را تغییر ندهند. مقدار و نوع دارو در تمامی بیماران متفاوت بود؛ اما

این تیما- مدیا، دیواره و نسبت ضخامت این تیما- مدیا به لومن در سه ناحیه بالب کاروتید، اینترنال کاروتید و کامان کاروتید در گروه ترکیبی به شکل معناداری ($P < 0.05$) کاهش یافت؛ اما تغییری در متغیر قطر لومن در گروه ترکیبی مشاهده نشد ($P > 0.05$). باید توجه داشت که تمامی متغیرها در گروه کنترل بدون تغییر بودند ($P > 0.05$) (جدول ۲).

دیابت انتخاب شدند. لازم به ذکر است که در گروه ورزش ترکیبی یک نفر به دلیل درد زانو، یک نفر به دلیل درد کمر و یک نفر به دلیل نداشتن انگیزه از گروه خارج شدند. بر مبنای یافته‌ها، تفاوت آماری معناداری بین ویژگی‌های دموگرافیک و سابقه ابتلا به دیابت در ابتدای مطالعه وجود نداشت (جدول ۱). پس از انجام ۲۴ جلسه ورزش ترکیبی هوازی و مقاومتی، ضخامت لایه

جدول ۱: ویژگی‌های دموگرافیک گروه ترکیبی (هوازی و مقاومتی) و گروه کنترل

گروه ترکیبی هوازی و مقاومتی (۱۷ نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	گروه کنترل (۲۰ نفر) (انحراف معیار ± میانگین)
سن (سال)	۴۸/۳۳ ± ۵/۷۴
قد (سانتی‌متر)	۱۶۷/۳۳ ± ۷/۱۸
وزن (کیلوگرم)	۷۴/۷۳ ± ۸/۳۶
توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۶۶ ± ۲/۳۰
سابقه بیماری (سال)	۵/۵۸ ± ۲/۸۴
	۴۸/۹۰ ± ۴/۶۹
	۱۶۹/۶۷ ± ۶/۹۶
	۷۴/۰۳ ± ۹/۹۱
	۲۶/۹۳ ± ۲/۴۲
	۵/۴۳ ± ۱/۹۹

جدول ۲: ویژگی‌های عروقی قبل و بعد از هشت هفته

سطح معناداری بین گروهی	گروه ترکیبی هوازی و مقاومتی (۱۷ نفر)		گروه کنترل (۲۰ نفر)	
	قبل از مداخله انحراف معیار ± میانگین (میلی‌متر)	بعد از مداخله انحراف معیار ± میانگین (میلی‌متر)	قبل از مداخله انحراف معیار ± میانگین (میلی‌متر)	بعد از مداخله انحراف معیار ± میانگین (میلی‌متر)
این تیما- مدیا بالب کاروتید	۰/۷۰ ± ۰/۰۶	۰/۵۴ ± ۰/۱۱	۰/۶۵ ± ۰/۱۳	۰/۶۹ ± ۰/۱۵
دیواره بالب کاروتید	۱/۱۲ ± ۰/۱۸	۰/۹۹ ± ۰/۱۵	۱/۱۷ ± ۰/۱۷	۱/۲۲ ± ۰/۲۵
لومن بالب کاروتید	۷/۱۶ ± ۰/۸۶	۷/۰۵ ± ۰/۷۷	۷/۵۵ ± ۰/۹۷	۷/۷۱ ± ۱/۰۴
لومن/ این تیما- مدیا بالب کاروتید	۱/۰۱ ± ۰/۰۱	۰/۰۸ ± ۰/۰۱	۰/۰۹ ± ۰/۰۳	۰/۰۹ ± ۰/۰۳
این تیما- مدیا کامان کاروتید	۰/۵۰ ± ۰/۰۹	۰/۴۰ ± ۰/۰۴	۰/۵۴ ± ۰/۰۹	۰/۵۵ ± ۰/۰۶
دیواره کامان کاروتید	۰/۸۹ ± ۰/۰۸	۰/۸۳ ± ۰/۰۶	۱/۰۹ ± ۰/۳۸	۱/۱۰ ± ۰/۳۵
لومن کامان کاروتید	۵/۹۳ ± ۰/۶۶	۵/۸۷ ± ۰/۶۶	۶/۰۴ ± ۰/۷۵	۶/۰ ± ۰/۵۸
لومن/ این تیما- مدیا کامان کاروتید	۰/۰۸ ± ۰/۰۲	۰/۰۷ ± ۰/۰۰	۰/۰۹ ± ۰/۰۱	۰/۰۹ ± ۰/۰۱
این تیما- مدیا اینترنال کاروتید	۰/۴۹ ± ۰/۰۹	۰/۴۱ ± ۰/۰۵	۰/۴۸ ± ۰/۰۹	۰/۴۹ ± ۰/۰۸
دیواره اینترنال کاروتید	۰/۸۳ ± ۰/۰۹	۰/۷۶ ± ۰/۰۹	۰/۸۹ ± ۰/۱۳	۰/۸۹ ± ۰/۱۱
لومن اینترنال کاروتید	۴/۷۵ ± ۰/۷۶	۴/۷۱ ± ۰/۷۳	۴/۵۴ ± ۰/۶۰	۴/۵۵ ± ۰/۶۸
لومن/ این تیما- مدیا اینترنال کاروتید	۰/۱۱ ± ۰/۰۳	۰/۰۹ ± ۰/۰۱	۰/۱۱ ± ۰/۰۲	۰/۱۲ ± ۰/۰۳

پلاک با یافته‌های مطالعه حاضر همسو می‌باشد [۲۴]. ساتو و همکاران نیز در مطالعات خود اثر شش ماه پیاده‌روی روزانه را بر افراد مبتلا به بیماری کرونری قلبی مورد بررسی قرار دادند و گزارش نمودند که ضخامت شریان کاروتید با مسافت پیموده‌شده طی شش ماه معکوس می‌باشد [۳۴]. نتایج مطالعه پالاتینی (براساس مصاحبه حضوری افراد جهت ثبت فعالیت‌های فرد) نیز بیانگر کاهش ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید پس از شش سال و نیم فعالیت بودند [۲۹].

پنجمین گروه، مطالعات بسیار اندکی هستند که اثرات ورزش بر ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید را بر افراد مبتلا به دیابت نوع دو (همانند مطالعه حاضر) بررسی نموده‌اند. تنها در مطالعه کیم [۳۵] و مگالهاس [۳۶] (همانند مطالعه حاضر) تأثیر ورزش بر افراد مبتلا به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفته و نتایج هر دو مطالعه با یافته‌های مطالعه حاضر همسو می‌باشد. در مطالعه کیم، ۵۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو به دو گروه کنترل و مداخله (تغییر در سبک زندگی از نظر رژیم غذایی و فعالیت بدنی) تقسیم شدند. در این مطالعه مداخله ورزشی شامل شش ماه راه‌رفتن سریع با شدت ۱۴-۱۲ براساس مقیاس بورگ (کمی تا حدی شدید) بود. در ۱۶ هفته ابتدایی بیماران از نظر رژیم غذایی و فعالیت ورزشی تحت کنترل بودند. پس از شش ماه مداخله، تأثیر مثبت بر ساختار عروق پدیدار شد. کاهش ضخامت شریان در مطالعه حاضر در مدت زمانی کمتر از مطالعه کیم مشاهده گردید. بالاتر بودن سن افراد در مطالعه کیم علت این اختلاف زمانی می‌باشد؛ زیرا تغییرات ساختاری در کاروتید در افراد با سن بیشتر نیاز به زمان بیشتری دارد [۳۳]. مگالهاس نیز در مطالعه خود به بررسی اثرات یک سال ورزش شدید و مقاومتی و همچنین ورزش متوسط و مقاومتی در ارتباط با بیماران مبتلا به دیابت نوع دو با سن ۶۵-۵۵ سال پرداخت و گزارش نمود که ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید کاهش یافته است [۳۶]. انجام یک سال برنامه درمانی منجر به اثرات مفید در بیماران مورد بررسی در مطالعه مگالهاس گردید. باید توجه داشت که اثرات سودمند ورزش بر ریسک فاکتورها باعث کاهش نیمی از خطرات کاردیوواسکولار می‌گردد [۳۷]. فعالیت فیزیکی به صورت اولیه موجب تطابقت عملکردی شریانی شده و در صورت ادامه ورزش باعث تطابقت ساختاری می‌گردد [۳۸]. علاوه بر این، ورزش موجب افزایش ۲/۲۳ درصدی در عملکرد اندوتلیال شریان [۳۷] و تغییر در ضخامت دیواره شریان‌های محیطی و کاروتید می‌گردد [۳۸]. در مطالعات مختلف رابطه معکوسی بین ضخامت دیواره کاروتید و فعالیت فیزیکی در افراد مبتلا به دیابت نوع دو [۳۹] و افزایش فشار خون [۲۹، ۴۰] گزارش گردیده است. در دیابت نوع دو، ورزش نسبت به رژیم غذایی اثر بهتری در عملکرد عروق دارد [۴۱]. ساز و کار کاهش ضخامت کاروتید در اثر ورزش به دلیل افزایش NO Bioavailability ناشی از کاهش

در مطالعه حاضر تأثیر ۲۴ جلسه ورزش ترکیبی هوایی و مقاومتی بر ضخامت لایه اینتیمای-مدیای دیواره، لومن و نسبت ضخامت اینتیمای-مدیای در سه ناحیه بالاب کاروتید، اینترنال کاروتید و کامان کاروتید بررسی شد. نتایج حاکی از اثرات مثبت ورزش ترکیبی هوایی و مقاومتی بر متغیرهای عروقی بودند.

مطالعات مختلفی در ارتباط با عوامل تأثیرگذار بر شاخص‌های عروقی انجام شده‌اند که در پنج گروه کلی قرار می‌گیرند. اولین گروه، مطالعاتی هستند که اثرات داروها و مواد غذایی را بر متغیرهای عروقی بررسی نموده‌اند. پتی و همکاران Exenatide Long Acting Release را به داروی متفورمین اضافه کردند و پس از هشت ماه مصرف در افراد مبتلا به دیابت نوع دو، کاهش ضخامت اینتیمای-مدیای را در شریان کاروتید مشاهده نمودند [۲۲]. پس از مصرف داروهایی مانند Lisinopril، Amlodipine و Pravastatin نیز اثرات مثبتی در مورد این شاخص مشاهده شده است. همچنین قطع سیگار، رژیم غذایی حاوی فیبر و کاهش مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم در روز کلسترول، کاهش ضخامت اینتیمای-مدیای را به دنبال دارد [۲۳]. علاوه بر این داروهایی مانند آسپرین، Metformin، Enalapril و Calcium Channel Blockers اگر همراه با گلی‌بنکلامید مصرف شوند، به صورت مستقل باعث کاهش ضخامت اینتیمای-مدیای کاروتید می‌گردند [۲۴]؛ هرچند به دلیل عوارض جانبی داروها و فواید جانبی ورزش، فعالیت فیزیکی در راهنماهای مختلف توصیه می‌گردد [۲۵]. دومین گروه، مطالعاتی هستند که اثرات مثبت ورزش بر ضخامت اینتیمای-مدیای شریان‌هایی مانند فمورال [۲۶] و براکیال [۲۷] را بررسی نموده‌اند. با توجه به اینکه ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید نشانه‌ای برای آترواسکلروز پیش‌بالینی بوده [۲۸] و آترواسکلروز پیش‌بالینی با افزایش ضخامت شریان کامان کاروتید، اینترنال کاروتید و بالاب کاروتید همراه است [۲۹]. در مطالعه حاضر اندازه‌گیری متغیرهای عروقی در شریان کاروتید انجام شد. در سومین گروه از مطالعات، اثرات ورزش بر ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید در افراد سالم بررسی شده است. در این راستا تاناکا [۳۰]، موراو [۳۱]، اوکادا [۳۲] و امارا [۳۳] در مطالعات خود تغییرات ضخامت اینتیمای-مدیای را مورد بررسی قرار دادند که در این میان تنها در مطالعه اوکادا با توجه به استفاده از داروی کاهنده چربی خون، کاهش ضخامت شریان کاروتید مشاهده شد. چهارمین طبقه‌بندی، مطالعاتی هستند که اثرات ورزش را بر ضخامت اینتیمای-مدیای شریان کاروتید در افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی بررسی نموده‌اند. در این ارتباط در مطالعه بیرکلند [۲۴] در پی ۱۲ ماه ورزش ترکیبی هوایی و مقاومتی با شدت $RPE \geq 15$ در افراد مبتلا به بیماری قلبی، عدم تغییر در ضخامت شریان کامان کاروتید دارای پلاک و کاهش ضخامت اینتیمای-مدیای کاروتید در افراد فاقد پلاک گزارش گردید که این نتایج در مورد افراد فاقد

از بیماری‌های قلبی در این بیماران توصیه می‌گردد.

نتیجه‌گیری

پس از ۲۴ جلسه ورزش ترکیبی هوازی و مقاومتی، کاهش لایه اینتیمای-مدیا، دیواره و نسبت ضخامت اینتیمای-مدیا در سه ناحیه بالب کاروتید، اینترنال کاروتید و کامان کاروتید به‌غیر از قطر لومن مشاهده گردید.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از بخشی از پایان‌نامه دکتری فیزیوتراپی با شماره ۱۶۸۲۳۵ از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد. بدین‌وسیله نویسندگان مراتب قدردانی خود را از جناب آقای دکتر سلطانیان که در آنالیز داده‌ها نقش داشتند، اعلام می‌نمایند. همچنین از شورای بالینی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کلیه بیمارانی که در اجرای طرح فوق با پژوهشگران همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد. باید خاطر نشان ساخت که در این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافی بین نویسندگان گزارش نشده است.

اکسیداتیو استرس، افزایش Antioxidant Defence System، کاهش وزن، کاهش مقاومت انسولینی، کنترل پروفایل لیپیدی، بهبود عملکرد اندوتلیال، افزایش توان هوازی، تعادل بین انقباض و انبساط عروقی، کاهش عوامل التهابی، کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک در حال استراحت، کاهش تون عروقی، افزایش کشش دیواره شریانی در اثر افزایش فشار خون در حین ورزش و افزایش Shear Stress می‌باشد [۱۴]. خستگی بیمار به دنبال ارزیابی هر بیمار در آغاز درمان (سونوگرافی و تعیین حداکثر ضربان قلب) یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های مطالعه حاضر بود. از سوی دیگر تمامی ارزیابی‌های اولتراسونوگرافی در این مطالعه تنها در یک سمت از گردن انجام شدند؛ از این رو امکان مقایسه شریان کاروتید بین دو سمت گردن وجود نداشت. در این راستا پیشنهاد می‌گردد ارزیابی متغیرهای سونوگرافی به‌طور همزمان در دو طرف ناحیه گردن صورت گیرد و مقایسه گروه‌ها با افراد سالم پس از ۲۴ جلسه مداخله از نظر متغیرهای عروقی انجام شود. بر مبنای مقایسه نتایج مطالعه حاضر با مطالعات گذشته و با توجه به اثر مثبت ورزش بر کاهش ضخامت اینتیمای-مدیا در افراد منحصراً مبتلا به دیابت نوع دو و نیز عدم تأثیر ورزش بر ضخامت اینتیمای-مدیا در بیماران قلبی مبتلا به دیابت، پیشگیری

REFERENCES

- Baba M, Talle M, Ibinaiye P, Abdul H, Buba F. Carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus attending tertiary care hospital in Nigeria. *Angiol*. 2018; **6**(2):210-2. DOI: 10.4172/2329-9495.1000210
- Momeni A, Taheri A, Mansuri M, Bazdar A, Sedehi M, Amiri M. Association of carotid intima-media thickness with exercise tolerance test in type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018; **21**:74-7. PMID: 30364662 DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.10.002
- Barrett EJ, Liu Z. The endothelial cell: an "early responder" in the development of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; **14**(1):21-7. PMID: 23306779 DOI: 10.1007/s1154-012-9232-6
- Wildman RP, Schott LL, Brockwell S, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K. A dietary and exercise intervention slows menopause-associated progression of subclinical atherosclerosis as measured by intima-media thickness of the carotid arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2004; **44**(3):579-85. PMID: 15358024 DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.078
- Smith SC Jr, Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. *Circulation*. 2000; **101**(1):111-6. PMID: 10618313 DOI: 10.1161/01.cir.101.1.111
- Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis*. 2006; **184**(1):201-6. PMID: 15907856 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.004
- Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents. *Hypertension*. 2010; **55**(3):e14. PMID: 20100991 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147744
- Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2002; **89**(5):31C-43C. PMID: 11900717 DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02226-9
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012; **34**(4):290-6. PMID: 23128470 DOI: 10.1159/000343145
- Wenzel H, Unger E. Influence of a six-month strengthening programme on HbA1c, cholesterol and triglycerides in type II diabetics: a pilot study. *South East Eur J Public Health*. 2016; **5**(1):1-13. DOI 10.4119/UNIBI/SEEJPH-2016-96
- Bowles DK, Laughlin MH. Mechanism of beneficial effects of physical activity on atherosclerosis and coronary heart disease. *J Appl Physiol*. 2011; **111**(1):308-10. PMID: 21617083 DOI: 10.1152/jappphysiol.00634.2011
- Rahbar S, Naimi SS, RezaSoltani A, Rahimi A, Baghban AA, Noori A, et al. Changes in vascular structure in diabetic patients after 8 weeks aerobic physical exercise: a randomized controlled trial. *Int J Diabet Dev Count*. 2018; **38**(2):202-8. DOI: 10.1007/s13410-017-0579-9
- Lenk K, Uhlemann M, Schuler G, Adams V. Role of endothelial progenitor cells in the beneficial effects of physical exercise on atherosclerosis and coronary artery disease. *J Appl Physiol*. 2011; **111**(1):321-8. PMID: 21350026 DOI: 10.1152/jappphysiol.01464.2010
- Simões HG, Asano RY, Sales MM, Brown RA, Arsa G, Motta-Santos D, et al. Type 2 diabetes elicits lower nitric oxide, bradykinin concentration and kallikrein activity together with higher DesArg 9-BK and reduced post-exercise hypotension compared to non-diabetic condition. *PLoS One*. 2013; **8**(11):e80348. PMID: 24265812 DOI: 10.1371/journal.pone.0080348
- Rosales W, Cofre C, Alejandra C, Bertona C, Vizcaya A, Gonzalez J, et al. Validation of the Borg scale in participants with type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Chil*. 2016; **144**(9):1159-63. PMID: 28060977 DOI: 10.4067/S0034-98872016000900009
- Maiorana AJ, Naylor LH, Exterkate A, Swart A, Thijssen DH, Lam K, et al. The impact of exercise training on conduit artery wall thickness and remodeling in chronic heart failure patients. *Hypertension*. 2011; **57**(1):56-62. PMID: 21059991 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163022
- Roghani T, Torkaman G, Movassegh S, Hedayati M, Goosheh B, Bayat N. Effects of short-term aerobic exercise with and without external loading on bone metabolism and balance in postmenopausal women with osteoporosis.

- Rheumatol Int.* 2013;**33**(2):291-8.
18. Shaw JM, Snow CM. Weighted vest exercise improves indices of fall risk in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;**53**(1):M53-8. PMID: 9467434 DOI: 10.1093/gerona/53a.1.m53
 19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes.* 2016;**34**(1):3-21.
 20. Roghani T, Torkaman G, Movasseghe S, Hedayati M, Goosheh B, Bayat N. Effects of short-term aerobic exercise with and without external loading on bone metabolism and balance in postmenopausal women with osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2013;**33**(2):291-8. PMID: 22441962 DOI: 10.1007/s00296-012-2388-2
 21. Marcus RL, Smith S, Morrell G, Addison O, Dibble LE, Wahoff-Stice D, et al. Comparison of combined aerobic and high-force eccentric resistance exercise with aerobic exercise only for people with type 2 diabetes mellitus. *Phys Ther.* 2008;**88**(11):1345-54. PMID: 18801851 DOI: 10.2522/ptj.20080124
 22. Patti AM, Nikolic D, Magan-Fernandez A, Giglio RV, Castellino G, Chianetta R, et al. Exenatide once-weekly improves metabolic parameters, endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients with type-2 diabetes: an 8-month prospective study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;**149**:163-9. PMID: 30759365 DOI: 10.1016/j.diabres.2019.02.006
 23. Hurst RT, Ng DW, Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;**20**(7):907-14. PMID: 17617324 DOI: 10.1016/j.echo.2007.02.028
 24. Byrkjeland R, Stensæth KH, Anderssen S, Njerve IU, Arnesen H, Seljeflot I, et al. Effects of exercise training on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Influence of carotid plaques. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;**15**:13. PMID: 26801098 DOI: 10.1186/s12933-016-0336-2
 25. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol.* 2010;**47**(1):15-22. PMID: 19495557 DOI: 10.1007/s00592-009-0126-3
 26. Thijssen D, De Groot P, Smits P, Hopman M. Vascular adaptations to 8-week cycling training in older men. *Acta Physiol.* 2007;**190**(3):221-8. PMID: 17394568 DOI: 10.1111/j.1748-1716.2007.01685.x
 27. Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Moderate resistance training and vascular health in overweight women. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;**38**(9):1558-64. PMID: 16960515 DOI: 10.1249/01.mss.0000227540.58916.0e
 28. Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, et al. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur Heart J.* 2010;**31**(14):1745-51. PMID: 20501481 DOI: 10.1093/eurheartj/ehq141
 29. Palatini P, Puato M, Rattazzi M, Pauletto P. Effect of regular physical activity on carotid intima-media thickness. Results from a 6-year prospective study in the early stage of hypertension. *Blood Press.* 2011;**20**(1):37-44. PMID: 20977389 DOI: 10.3109/08037051.2010.524080
 30. Tanaka H, Seals DR, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Dinverno FA. Regular aerobic exercise and the age-related increase in carotid artery intima-media thickness in healthy men. *J Appl Physiol.* 2002;**92**(4):1458-64. PMID: 11896010 DOI: 10.1152/jappphysiol.00824.2001
 31. Moreau KL, Donato AJ, Seals DR, Dinverno FA, Blackett SD, Hoetzer GL, et al. Arterial intima-media thickness: site-specific associations with HRT and habitual exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;**283**(4):H1409-17. PMID: 12234791 DOI: 10.1152/ajpheart.00035.2002
 32. Okada K, Maeda N, Tatsukawa M, Shimizu C, Sawayama Y, Hayashi J. The influence of lifestyle modification on carotid artery intima-media thickness in a suburban Japanese population. *Atherosclerosis.* 2004;**173**(2):327-35. PMID: 15064110 DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.025
 33. Rauramaa R, Halonen P, Väisänen SB, Lakka TA, Schmidt-Trucksass A, Berg A, et al. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six-year randomized, controlled trial. *Ann Int Med.* 2004;**140**(12):1007-14. PMID: 15197018 DOI: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00010
 34. Sato S, Makita S, Uchida R, Ishihara S, Majima M. Physical activity and progression of carotid intima-media thickness in patients with coronary heart disease. *J Cardiol.* 2008;**51**(3):157-62. PMID: 18522790 DOI: 10.1016/j.jicc.2008.02.005
 35. Kim SH, Lee SJ, Kang ES, Kang S, Hur KY, Lee HJ, et al. Effects of lifestyle modification on metabolic parameters and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2006;**55**(8):1053-9. PMID: 16839841 DOI: 10.1016/j.metabol.2006.03.017
 36. Magalhães JP, Melo X, Correia IR, Ribeiro RT, Raposo J, Dorea H, et al. Effects of combined training with different intensities on vascular health in patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;**18**(1):34. PMID: 30885194 DOI: 10.1186/s12933-019-0840-2
 37. Montero D, Walther G, Benamo E, Perez-Martin A, Vinet A. Effects of exercise training on arterial function in type 2 diabetes mellitus. *Sports Med.* 2013;**43**(11):1191-9. PMID: 23912806 DOI: 10.1007/s40279-013-0085-2
 38. Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clin Sci.* 2012;**122**(7):311-22. PMID: 22150253 DOI: 10.1042/CS20110469
 39. Watarai T, Yamasaki Y, Ikeda M, Kubota M, Kodamam M, Tsujino T, et al. Insulin resistance contributes to carotid arterial wall thickness in patients with non-insulin-dependent-diabetes mellitus. *Endocr J.* 1999;**46**(5):629-38. PMID: 10670747 DOI: 10.1507/endocrj.46.629
 40. Jae SY, Carnethon MR, Heffernan KS, Choi YH, Lee MK, Fernhall B. Association between cardiorespiratory fitness and prevalence of carotid atherosclerosis among men with hypertension. *Am Heart J.* 2007;**153**(6):1001-5. PMID: 17540202 DOI: 10.1016/j.ahj.2007.02.035
 41. Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol.* 2006;**48**(9):1865-70. PMID: 17084264 DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.035