

Research Paper

Effect of Resistance Training with Blood Flow Restriction on Sirtuin-1, Visfatin, and Nitric Oxide Levels in Elite Male Athletes Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction



Mohammad Hossein Khabbaz Kababi¹, *Najmeh Rezaeian¹, Hossein Negahban Sioki², Ali Yaghoubi¹

1. Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

2. Department of Physiotherapy, Orthopedic Research Center, School of Paramedical Sciences, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.



Citation Khabbaz Kababi MH, Rezaeian N, Negahban Sioki H, Yaghoubi A. [Effect of Resistance Training with Blood Flow Restriction on Sirtuin-1, Visfatin, and Nitric Oxide Levels in Elite Male Athletes Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction (Persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2023; 12(4):648-661. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.4.1>

doi <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.4.1>



ABSTRACT

Background and Aims Blood flow restriction (BFR) training has been suggested as an effective method to improve muscle hypertrophy and for rehabilitation. The present study aims to investigate the effect of resistance training (RT) with BFR on serum levels of sirtuin-1 (SIRT-1), visfatin, and nitric oxide (NO) in elite male athletes after anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction.

Methods Twenty elite male athletes voluntarily participated in the study and were randomly divided into two groups of RT-BFR (n=10) and RT (n=10). Subjects in both groups participated in 12 weeks of RT at an intensity of 30-70% of 10-repetition maximum (2-4 sets). The subjects in the RT-BFR group performed resistance training by placing a blood pressure cuff in the upper thigh with a pressure of 120-180 mm Hg. Blood samples were collected before and 48 hours after the last training session to measure serum levels of blood markers. Data analysis was done by the analysis of covariance (ANCOVA) and paired t-test. P<0.05 was considered statistically significant.

Results Twelve weeks of RT-BFR significantly increased serum levels of SIRT-1 (P<0.001), visfatin (P=0.02), and NO (P=0.01) in the post-test phase, compared to the pre-test phase. Furthermore, the between-group analysis results showed that RT-BFR significantly increased serum levels of SIRT-1 (P<0.001) and NO (P=0.002) compared to the RT group.

Conclusion The RT combined with BFR can increase the serum concentrations of SIRT-1 and NO in elite athletes after ACL reconstruction, compared to the RT alone

Keywords Exercise, Elite Athletes, Sports Injury, Rehabilitation

Received: 22 Feb 2021

Accepted: 06 May 2021

Available Online: 23 Sep 2023

* Corresponding Author:

Najmeh Rezaeian, Assistant Professor.

Address: Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

Tel: +98 (915) 3887389

E-Mail: rezaeian.n@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

Anterior cruciate ligament (ACL) injury is one of the most common knee injuries in athletes. Consequent weakness in the quadriceps is one of the most important obstacles for athletes to return to the professional level of sports performance. To increase muscle mass and strength, high-intensity resistance training at an intensity of about 70-85% of one repetition maximum (1RM) is usually recommended. However, there are limitations to exercise at this high level in cases with ACL injury. Blood flow restriction (BFR) exercises apply external pressure over the proximal portion of the upper or lower extremities. The external pressure applied is sufficient to maintain arterial inflow while occluding venous outflow of blood distal to the occlusion site. BFR training results in muscle strength and hypertrophy by initiating cellular signaling such as visfatin and Sirtuin 1 (SIRT1). The latter is one of the regulators of autophagy and energy metabolism during myogenesis. SIRT1-induced endothelial nitric oxide synthase (eNOS) overexpression can stimulate mitochondrial biogenesis and increase satellite cell proliferation, which is essential for skeletal muscle hypertrophy. On the other hand, SIRT1 is dependent on Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) level, and the availability of visfatin is critical to maintaining NAD level and, consequently, SIRT1 activity.

It has been suggested that BFR training in combination with low-intensity resistance training can be used in post-operative rehabilitation and increasing muscular hypertrophy, similar to traditional resistance protocols. Marissa (2018) showed that BFR training increases the strength and muscle mass of individuals after ACL reconstruction. In contrast, Iversen et al. (2016) showed that the BFR training in the first 14 days after ACL reconstruction did not prevent quadriceps muscle atrophy. Although some studies have shown the effect of BFR training on the expression of atrophy-related genes in healthy individuals, the cellular pathways associated with atrophy following BFR training in athletes with ACL reconstruction have not been investigated. Therefore, this study aims to evaluate the effect of 12 weeks of BFR training on serum levels of SIRT1, nitric oxide (NO), and visfatin in elite athletes following ACL reconstruction surgery.

Materials and Methods

Twenty elite athletes (aged 35-38 years) in the fields of volleyball, football, futsal, and basketball with a history of

ACL reconstruction surgery from Khorasan Razavi province of Iran were selected by non-random purposive sampling method and entered the study voluntarily with a written informed consent. The inclusion criteria were: Having surgery for at least three months and undergoing similar physiotherapy treatments during this period, having only the ACL injured and other ligaments be healthy, no previous injury in the lower extremities, and no history of musculoskeletal and cardiorespiratory diseases. The subjects were divided into two groups of 10, including resistance training + BFR (RT-BFR) and resistance training (RT).

Before the training protocol started, 10 RM of each subject was determined at one session, pre-test blood sampling was taken, and pre-test anthropometric indices were measured. Post-test measurements were done 48 hours after the last training session. Subjects in the RT-BFR training group performed 2-4 sets of RT at intensity of 30-70% of 10RM with the blood pressure cuff closed in the upper part of the thigh with a pressure of 120-180 mm Hg. The subjects in the RT group performed RT with the same sets and intensity without a pressure cuff. The RT included wall squats, stretching in four directions, Smith-machine squat, Hog-machine Squat, sitting and standing on a chair, step-up, lunge, adduction inner thigh machine, abduction inner thigh machine, Smith machine seated calf raise, leg extension, leg flexion, machine leg extension, and machine leg flexion. Each training session consisted of warm-up (including stationary and elliptical bikes exercises, and stretching exercises) and cooling-down (including bicycles and stretching exercises) sessions. In the pre-test and post-test phases, 5-CC blood samples were collected from the brachial vein at rest and fasting conditions. Serum levels of SIRT-1, visfatin and NO were assessed by human ELISA kit (Cusabio, China). The Shapiro-Wilk test was used to examine the data distribution normality, and the Levene's test was used to examine the homogeneity of variances. Analysis of covariance was used to compare the differences in dependent variables between the two study groups. Paired t-test was used to assess the differences in the dependent variables between post- test and pre-test phases. The statistical significance level was set at 0.05.

Results

Twelve weeks of RT-BFR significantly increased serum levels of SIRT-1 ($P < 0.001$), visfatin ($P = 0.02$), and NO ($P = 0.01$) in the post-test phase compared to the pre-test phase. No significant differences were reported in the RT group ($P > 0.05$). Furthermore, the between-group analysis showed significant increases in serum levels of SIRT-1 ($P < 0.001$) and NO ($P = 0.002$) in the RT-BFR group compared to the RT group.

Conclusion

The results of present study showed that 12 weeks of RT-BFR resulted in significant increases in serum levels of SIRT1 compared to the RT alone. Koltai et al [28] and Suwa et al [29] also reported significant increases in SIRT1 level following aerobic training in rodents. Activation of the mTOR signaling pathway is one of the most important cellular mechanisms to increase muscle protein synthesis in response to BFR training. Since SIRT1 can up-regulate cellular protein synthesis through the mTOR signaling pathway, it can be assumed that BFR training probably resulted in muscle hypertrophy through an increase in the SIRT1 level and consequent activation of the mTOR signaling pathway. Moreover, considering the significant increases in NO level in the RT-BFR groups, it is possible that BFR training may play a role in muscle hypertrophy after ACL surgery via the satellite cell signaling pathways such as SIRT1 and NO. The NO causes the proliferation of satellite cells, which is a vital process in muscle regeneration, and SIRT1 can affect the signaling activity of NO and eNOS. Koltai et al. [28] showed that 6 weeks of endurance training significantly increased Visfatin through SIRT1-dependent pathway. Increased levels of visfatin, eNOS, and SIRT1-regulated AKT were also observed in hypertrophied muscles which had a significant negative relationship with SIRT1 and Visfatin. Regarding the mechanism of interaction between SIRT1, NO and Visfatin, it has been shown that increasing Visfatin increases SIRT1 and thus stimulates various cellular cascades, increases NO and glucose transporters, and reduces myostatin and protein kinase B causing increased protein synthesis, decreased cellular apoptosis, and declined mitochondrial function.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All ethical principles such as obtaining informed consent from the participants, the confidentiality of their information, and allowing them to leave the study, were considered. Ethical approval was obtained from the Research Ethics Committee of [Islamic Azad University, Bojnourd branch](#) (Grant: 162302330).

Funding

This study was extracted from the PhD thesis of tMhammad Hossein Khabbaz Kababi, registered by the Department of Physical Education, [Islamic Azad University, Bojnourd branch](#). This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors..

Authors' contributions

The authors contributed equally to preparing this article.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

Authors are thankful to the athlete subjects for their assistance in this project.



مقاله پژوهشی

اثر تمرینات مقاومتی همراه با محدودیت جریان خون بر سطوح سرمی سیروتوئین-۱، ویسفاتین و نیتریک اکساید در ورزشکاران مرد نخبه پس از جراحی رباط صلیبی قدامی

محمدحسین خباز کبابی^۱، نجمه رضائیان^۱، حسین نگهبان سیوکی^۲، علی یعقوبی^۱

۱. گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.
 ۲. گروه فیزیوتراپی، مرکز تحقیقات ارتوپدی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Khabbaz Kababi MH, Rezaeian N, Negahban Sioki H, Yaghoobi A. [Effect of Resistance Training with Blood Flow Restriction on Sitruin-1, Visfatin, and Nitric Oxide Levels in Elite Male Athletes Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction (Persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2023; 12(4):648-661. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.4.1>

<https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.12.4.1>

چکیده



مقدمه و اهداف: تمرینات محدودیت جریان خون به‌عنوان یک روش مؤثر در هایپرتروفی عضلاتی و توان‌بخشی توصیه شده است. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر تمرینات مقاومتی همراه با محدودیت جریان خون بر سطوح سرمی سیروتوئین ۱، ویسفاتین و نیتریک اکساید در ورزشکاران مرد نخبه پس از جراحی رباط صلیبی قدامی بود.

مواد و روش‌ها: تعداد ۲۰ ورزشکار مرد نخبه داوطلبانه در این مطالعه شرکت کردند و به‌طور تصادفی به ۲ گروه شامل گروه تمرینات مقاومتی-محدودیت خون و گروه تمرینات مقاومتی تقسیم شدند (۱۰ نفر در هر گروه). آزمودنی‌های هر دو گروه در ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی (۲-۴ دوره با شدت ۳۰-۷۰ درصد ۱۰ تکرار بیشینه) شرکت کردند. آزمودنی‌ها در گروه تمرینات مقاومتی-محدودیت جریان خون، تمرینات مقاومتی را با بستن کاف فشار در قسمت بالای ران و در فشار ۱۲۰-۱۸۰ میلی‌متر جیوه انجام دادند. خونگیری قبل و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی از همه آزمودنی‌ها جهت اندازه‌گیری سطوح سرمی شاخص‌های مورد بررسی انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل کواریانس و تی زوجی در سطح معناداری $P < 0.05$ انجام شد.

یافته‌ها: اجرای ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی-محدودیت جریان خون موجب افزایش معنادار سطوح سرمی سیروتوئین ۱ ($P < 0.001$)، ویسفاتین ($P = 0.02$) و نیتریک اکساید ($P = 0.01$) در پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون شد. علاوه‌براین، بررسی بین گروهی نشان داد تمرینات مقاومتی-محدودیت جریان خون موجب افزایش معنادار سطوح سرمی سیروتوئین ۱ ($P < 0.01$) و نیتریک اکساید ($P = 0.002$) در مقایسه با گروه تمرینات مقاومتی شد.

نتیجه‌گیری: تمرین مقاومتی در ترکیب با محدودیت جریان خون در مقایسه با تمرین مقاومتی به تنهایی بعد از جراحی رباط صلیبی قدامی در ورزشکاران نخبه می‌تواند موجب افزایش غلظت سرمی سیروتوئین و نیتریک اکساید شود.

کلیدواژه‌ها: تمرین ورزشی، ورزشکاران نخبه، آسیب ورزشی، بازتوانی

تاریخ دریافت: ۰۴ اسفند ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: اردیبهشت ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۰۱ مهر ۱۴۰۲

* نویسنده مسئول:

دکتر نجمه رضائیان

نشانی: بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بجنورد، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی.

تلفن: ۳۸۸۷۳۸۹ (۹۱۵) ۹۸+

رایانامه: rezaeian.n@gmail.com

مقدمه و اهداف

افزایش تحریک نیتریک اکساید سنتاز و در نتیجه موجب افزایش تولید نیتریک اکساید می‌شود و همچنین با افزایش در فعالیت پروتئین کیناز B(AKT) موجب افزایش میوزن عضلاتی می‌شود [۸]. از طرف دیگر، سیروتوئین ۱ مسیرهای آپوپتوزی و تجزیه پروتئین را مهار می‌کند [۱۴].

در هر حال، روش‌های باز توانی مختلفی بعد از جراحی رباط صلیبی قدامی پیشنهاد شده است. در این زمینه محققین نشان داده‌اند تمرینات محدودیت جریان خون^۵ به‌تنهایی می‌تواند از آتروفی عضلاتی بعد از بازسازی رباط صلیبی قدامی جلوگیری کند [۱۵].

هرچند مکانیسم فیزیولوژیکی آثار تمرینات محدودیت جریان خون به‌خوبی مشخص نشده است، اما در یک مطالعه مروری گزارش شده است تمرینات محدودیت جریان خون احتمالاً از طریق افزایش غلظت فاکتورهای رشدی، سلول‌های ماهواره‌ای و فاکتورهای نسخه‌بردار موجب تحریک هایپرتروفی عضلاتی می‌شود [۱۶]. از طرف دیگر، محققین برای افزایش هایپرتروفی عضلاتی شدت ۷۰-۷۰ درصد یک تکرار بیشینه را پیشنهاد کرده‌اند [۱۷]. باین‌حال این میزان شدت می‌تواند موجب التهاب و درد در افراد با آسیب زانو شود [۱۸]؛ بنابراین، برای افزایش مجدد هایپرتروفی عضلاتی، تمرینات محدودیت جریان خون در ترکیب با تمرین مقاومتی با شدت پایین پیشنهاد شده است که می‌تواند هایپرتروفی عضلات در حال فعالیت را تحریک کند [۱۹]. هرچند مکانیسم اصلی ترکیب تمرین مقاومتی همراه با محدودیت جریان خون در دوره باز توانی بعد از جراحی رباط صلیبی قدامی مشخص نمی‌باشد، اما محققین گزارش کردند که افزایش بار بر عضله موجب افزایش محتوا و فعالیت سیرتوئین ۱ همراه با افزایش در سطح نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیال می‌شود [۸]. براساس دانش ما تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با اثر تمرین مقاومتی-محدودیت جریان خون در مقایسه با تمرین مقاومتی به تنهایی پس از جراحی رباط صلیبی قدامی صورت نگرفته است.

بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی و مقایسه اثرات تمرین مقاومتی با و بدون محدودیت جریان خون بر سطح سرمی سیرتوئین ۱، ویسفاتین و نیتریک اکساید در ورزشکاران نخبه بعد از جراحی آسیب رباط صلیبی بود.

مواد و روش‌ها

طرح تحقیق و آزمودنی‌ها

تحقیق حاضر به روش نیمه‌آزمایشی بود. جامعه آماری پژوهش حاضر را ورزشکاران نخبه با سابقه جراحی رباط صلیبی قدامی با دامنه سنی ۱۸-۳۵ سال در استان خراسان رضوی تشکیل

آسیب عضلاتی و مفصلی طی ورزش برای بیشتر ورزشکاران اجتناب‌ناپذیر است، اما باز توانی یکی از مهم‌ترین معیارها برای بازگشت به عملکرد ورزشی ورزشکار می‌باشد. آسیب رباط صلیبی قدامی^۱ می‌تواند عواقب زیادی داشته باشد. ضعف عضلات چهار سر به‌عنوان یک مانع اصلی در مؤثر بودن باز توانی بعد از آسیب یا بازسازی رباط صلیبی قدامی می‌باشد [۱]. این اختلال ممکن است به‌نقص در اکستنشن، اختلال در راه رفتن، آتروفی عضلات چهار سر و درد زانو منجر شود. نقص در فعال شدن عضلات چهار سر تنها به‌دلیل آتروفی عضلاتی نیست که می‌تواند ناشی از مهار عصبی باشد [۲]. اخیراً در یک مطالعه نشان داده شده است که بعد از آسیب رباط صلیبی قدامی، عضله چهار سر دچار ۱۵ درصد آتروفی می‌شود [۳]. همچنین، این ضعف عضلاتی تا ۲ سال بعد از عمل می‌تواند ادامه پیدا کند [۴].

به‌خوبی نشان داده شده است که ضعف عضلاتی پس از آسیب یا عمل جراحی تا حدودی می‌تواند به‌دلیل آتروفی عضله و همچنین به‌دلیل کاهش توانایی برای فعال‌سازی تارهای عضلاتی در دسترس باشد [۵، ۶]. ضمن اینکه، پاسخ محافظتی و بازتابی که به‌صورت تغییر در تحریک عصبی عضلات اطراف مفصل پس از آسیب‌های مفصلی وجود دارد، مانع از انقباض عضلاتی ارادی و در نتیجه عملکرد طبیعی عضله می‌شود [۵، ۷]. مسیرهای سیگنالی مختلفی در سنتز و تجزیه پروتئین عضلاتی نقش دارند. نشان داده شده است مسیر سیگنالی سیرتوئین ۱^۲ نقشی مهم در هایپرتروفی عضلاتی [۸] از طریق تأثیر بر mTOR^۳ دارد [۹].

سیرتوئین ۱ فعالیت نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی را تنظیم می‌کند [۱۰]. نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی موجب سنتز نیتریک اکساید می‌شود [۱۱]. نیتریک اکساید یکی از مهم‌ترین واسطه‌های فرآیندهای داخل و خارج سلولی است که در اتساع عروق نقش دارد و در شرایط استرس عضلاتی می‌تواند سبب تغییر نوع تارهای عضلاتی به یکدیگر شود [۱۱]. سیرتوئین ۱ همچنین وابسته به نیکوتین آمید ادنین دی نوکلئوتید^۴ می‌باشد، به‌طوری‌که فعالیت دی استیل سیرتوئین ۱ به سطح در دسترس نیکوتین آمید ادنین دی نوکلئوتید بستگی دارد [۱۲]. نیکوتین آمید ادنین دی نوکلئوتید توسط ویسفاتین سنتز می‌شود و سرکوب ویسفاتین سطوح سیرتوئین ۱ را کاهش می‌دهد؛ در نتیجه در دسترس بودن ویسفاتین برای حفظ سطوح نیکوتین آمید ادنین دی نوکلئوتید و متعاقباً فعالیت سیرتوئین ۱ بسیار مهم است [۱۲]. افزایش تولید ویسفاتین با افزایش فعالیت سیرتوئین ۱ همراه می‌باشد [۱۳]. متعاقباً، سیرتوئین ۱ موجب

1. Anterior Cruciate Ligament (ACL)
2. Sirtuin 1
3. Mammalian Target of Rapamycin (MTOR)
4. Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD)

5. Blood flow restriction (BFR)

پروتکل تمرینی

پروتکل تمرین مقاومتی برای هر دو گروه تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون و گروه تمرین مقاومتی یکسان و شامل این حرکات بود: اسکات پشت به دیوار، تمرینات با تراباند در چهار جهت (به صورت ایستاده برای عضلات کل پا)، اسکات با دستگاه اسمیت، اسکات با دستگاه هاگ، نشستن و بلند شدن بر روی صندلی، استپ آپ، لانچ، داخل ران با دستگاه، خارج ران با دستگاه، دو قلو با دستگاه اسمیت، جلو ران با دستگاه نگهدارنده، پشت ران با دستگاه نگهدارنده، جلو ران با دستگاه تکراری، پشت ران با دستگاه تکراری. قبل از شروع پروتکل آزمودنی‌های برنامه گرم کردن شامل دوچرخه ثابت^۷، الپتیکال^۸ و حرکات کششی را انجام دادند.

در پایان جلسه تمرینی نیز برنامه سرد کردن شامل دوچرخه و حرکات کششی انجام شد. آزمودنی‌های هر دو گروه حرکات تمرینی را در ۲-۴ ست با شدت ۳۰-۷۰ درصد ۱۰ تکرار بیشینه انجام دادند. شدت تمرین به تدریج هر هفته ۵ درصد افزایش یافت و ۴ هفته آخر با شدت ۷۰ درصد ۱۰ تکرار بیشینه فعالیت را انجام دادند و استراحت بین ست‌ها ۶۰ ثانیه در نظر گرفته شد. پروتکل تحقیق حاضر تعدیل شده تحقیقات قبلی می‌باشد [۲۱]، [۲۲]. آزمودنی‌های گروه تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون با بستن کاف تمرین را انجام دادند. در این روش از داپلر عروقی^۹ برای تعیین فشار بستن عروق استفاده شد. ابتدا فرد در حالت طاق باز قرار گرفتند و در قسمت بالایی ران (بخش چین خوردگی اینگوینال)^{۱۰} کاف فشار خون (عرض ۹۲ و طول ۱۷۵ میلی‌متر) بسته و تا رسیدن به فشار بین ۱۲۰-۱۸۰ میلی‌متر جیوه باد شد. تا پایان فعالیت در هر جلسه کاف باز نشد (تصویر شماره ۱) [۲۴، ۲۵].

روش تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی

در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون نمونه‌های خونی به میزان ۵ سی‌سی از ورید پیش‌آرنجی در حالت استراحت و ناشتا جمع‌آوری شد. سپس نمونه خونی در دمای اتاق به مدت ۲۰ دقیقه تا لخته شدن خون نگهداری شدند. پس از لخته شدن خون، نمونه‌های خونی در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. پس از جداسازی سرم، نمونه‌های خونی تا زمان تحلیل متغیرهای مورد مطالعه در دمای ۲۰- در یخچال ذخیره شدند. سطوح سرمی سیروتوئین ۱ (ساخت شرکت ایستبیوفارم کشور چین Cat.No: CK-E90449)، ویسفاتین (ساخت شرکت ایستبیوفارم

دادند. از نمونه‌گیری هدفمند استفاده شد، به طوری که افرادی که به طور منظم در فعالیت‌های ورزشی شرکت کردند و دارای سطح بالایی از ظرفیت فیزیولوژیکی از قبیل عملکردی، کنترل حرکتی و همچنین ظرفیت شناختی بودند (ورزشکار حرفه‌ای) [۲۰]، از اعضا تیم‌های استانی در رشته‌های والیبال، فوتبال، فوتسال و بسکتبال بودند و سابقه جراحی رباط صلیبی قدامی داشتند؛ از طریق جراح ارتوپد فوق تخصص زانو و یا فیزیوتراپیست مطلع شدند و به صورت داوطلبانه و پس از امضای رضایت‌نامه به صورت داوطلبانه وارد تحقیق شدند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

۱. ۳ ماه از جراحی آن‌ها گذشته باشد و طی این ۳ ماه تحت درمان‌های فیزیوتراپی مشابه قرار گرفته باشند؛
۲. تنها پارگی رباط صلیبی قدامی داشتند و سایر رباط‌ها و قسمت‌های زانو سالم باشد،
۳. هیچ‌گونه آسیب دیدگی قبلی در اندام تحتانی نداشته باشند،
۴. هیچ گزارشی از بیماری‌های عضلانی اسکلتی و مشکلات قلبی تنفسی نداشته باشند. معیار خروج از مطالعه نیز شامل آسیب مینیسک یا رباط‌ها، ۳ یا ۴ جلسه غیبت متوالی بود [۲۱]. از بین داوطلبان، ۲۰ نفر که شرایط لازم برای شرکت در پژوهش را داشتند، انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه (۱۰ نفر در هر گروه) تقسیم شدند. گروه تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون و گروه تمرین مقاومتی.

پروتکل تحقیق حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد تأیید شده است.

قبل از شروع پروتکل ورزشی در ۱ جلسه حداکثر ۱۰ تکرار بیشینه در حرکات تعیین شده با استفاده از فرمول برزیسکی^۶ [حداکثر ۱۰ تکرار بیشینه = وزن جابه‌جاشده (کیلوگرم) $\times 0.278$ - (تعداد تکرار تا خستگی $\times 0.278$)] برای آزمودنی‌ها تعیین شد [۲۲]. ۴ روز بعد از تعیین حداکثر ۱۰ تکرار بیشینه و قبل از شروع پروتکل‌های تمرینی، نمونه‌گیری خونی (پیش‌آزمون) در حالت ناشتا اندازه‌گیری شد. همچنین شاخص‌های پیکرسنجی از قبیل قد، وزن و شاخص توده بدنی مورد ارزیابی قرار گرفت. در ادامه، آزمودنی‌ها به مدت ۱۲ هفته مداخله مورد نظر را انجام دادند. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی در حالت ناشتا نمونه‌گیری خونی دوم (پس‌آزمون) مشابه با شرایط پیش‌آزمون جمع‌آوری شد و برای تحلیل سطوح سرمی سیروتوئین ۱، ویسفاتین و نیتریک اکساید به آزمایشگاه منتقل شد.

7. Power max 61705R, India

۸. Power max 158H, India

9. Vascular Doppler

10. Inguinal Fold Region

6. Brzycki



طب توانبخشی

تصویر ۱. تصاویر مربوط به پروتکل تحقیق

($F=4/744, P=0/021$) به طور معناداری در گروه تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون در مقایسه با گروه تمرین مقاومتی بیشتر بود. باین حال، تفاوت معناداری بین دو گروه برای سطوح سرمی ویسفاتین مشاهده نشد ($F=2/617, P=0/098$) (تصویر شماره ۲) (جدول شماره ۳).

بحث

کاهش حجم عضلاتی و قدرت عضلاتی از مهم ترین عوارض ناشی از آسیب رباط صلیبی قدامی در ورزشکاران می باشد. این تغییرات بیشتر ناشی از تغییر در سیستم عصبی و تغییرات هورمونی است [۲۶]. محققین گزارش کردند که تمرین مقاومتی با شدت پایین همراه با محدودیت جریان خون می تواند بدون اعمال بار بر مفصل زانو موجب افزایش سنتز پروتئین عضلاتی و متعاقباً ریکاوری و افزایش حجم عضله شود [۲۷]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمرین مقاومتی همراه با محدودیت جریان خون نیز موجب افزایش غلظت سرمی سیروتوئین ۱ در مقایسه با تمرین مقاومتی به تنهایی می شود. هرچند در این زمینه مطالعات انسانی صورت نگرفته است، اما در جوندگان، موافق با تحقیق حاضر، کولتای و همکاران بر افزایش معنادار فعالیت سیروتوئین ۱ پس از ۶ هفته تمرینات ورزشی هوازی (۶۰ دقیقه فعالیت در جلسه با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) در رت های مسن اذعان داشتند [۲۸].

همچنین، سوا و همکاران نیز گزارش کردند که اجرای تمرین استقامتی سبب افزایش معنادار پروتئین سیروتوئین ۱ در تارهای کندانقباض اکسیداتیو جوندگان شد. این محققین پیشنهاد کردند که بیان سیروتوئین ۱ ممکن است نقشی مهم در سازگاری های میتوکندریایی ناشی از تمرین ورزشی داشته باشد [۲۹]. مطالعات انجام شده در این راستا نشان دادند احتمالاً فعال شدن مسیر سیگنالی mTOR یکی از مکانیسم های سلولی مهم در افزایش سنتز پروتئین عضلاتی در اثر فعالیت ورزشی و محدودیت جریان

کشور چین (Cat.No: CK-E11560) و نیتریک اکساید (ساخت شرکت ایستبیوفارم کشور چین Cat.No: CK-E11334) با استفاده از کیت انسانی به روش الایزا موردسنجش قرار گرفت.

روش تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی توزیع طبیعی داده ها از آزمون شاپیرو ویلک^{۱۱} استفاده شد. مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون تحلیل کواریانس (برای تفاوت بین دو گروه تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون و تمرین گروه تمرین مقاومتی) مورد تحلیل آماری قرار گرفت. از آزمون تی وابسته^{۱۲} برای بررسی تفاوت پیش آزمون با پس آزمون در هر گروه به صورت جداگانه استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ و برای رسم نمودارها از نرم افزار اکسل نسخه ۲۰۱۳ استفاده شد. سطح معناداری کوچک تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در جدول شماره ۱ میانگین و انحراف معیار ویژگی های توصیفی آزمودنی ها شامل سن، قد، وزن و شاخص توده بدنی در هر دو گروه ارائه شده است.

نتایج آزمون تی وابسته نشان داد در گروه تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون سطوح سرمی سیروتوئین ۱ ($P=0/181$)، ویسفاتین ($P=0/043$) و نیتریک اکساید ($P=0/001$) در پس آزمون نسبت به پیش آزمون افزایشی معنادار یافت ($P<0/001$)؛ اما، تغییرات در گروه تمرین مقاومتی معنادار نبود ($P<0/05$) (جدول شماره ۲).

نتایج آزمون تحلیل کواریانس نشان داد سطوح سرمی سیروتوئین ۱ ($F=17/684, P<0/001$) و نیتریک اکساید

11. Shapiro-Wilk

12. Paired t-test

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها در گروه‌های مورد مطالعه (n=۱۰)

متغیر	میانگین ± انحراف معیار	
	تمرین مقاومتی	تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون
سن (سال)	۶۲/۵۵ ± ۲۵/۲	۳۴/۱ ± ۴/۹
قد (سانتی‌متر)	۱۷۸/۳ ± ۳/۱۱	۱۷۷/۷ ± ۵/۵۷
وزن (کیلوگرم)	۸۸/۹۲ ± ۷/۱۵	۷۲/۶ ± ۲۱/۹۸
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۵۸/۶۴ ± ۲۲/۱	۹۶/۴ ± ۲۲/۲

طب توانبخش

جدول ۲. نتایج آزمون تی زوجی؛ تغییرات درون گروهی غلظت سیرتوئین ۱، ویسفاتین و نیتریک اکساید در گروه‌های تحقیق

متغیر	گروه	تفاوت میانگین	تفاوت انحراف معیار	ارزش t	درجه آزادی	P
سیرتوئین ۱	تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون	-۱۱/۱۶۲	۰/۶۵۸	-۴۷/۹۱۹	۹	<۰/۰۰۱*
	تمرین مقاومتی	-۲/۴۵	۴/۶۶	-۱/۴۸۷	۹	۰/۱۸۱
ویسفاتین	تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون	-۲/۳۰۱	۲/۶۳۸	-۲/۴۶۷	۹	۰/۰۴۳*
	تمرین مقاومتی	-۰/۷۹۰	۲/۱۸۳	-۱/۰۲۳	۹	۰/۳۴۰
نیتریک اکساید	تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون	-۱۰/۲۵	۳/۲۰	-۹/۰۵۳	۹	<۰/۰۰۱*
	تمرین مقاومتی	-۱/۱۵۰	۲/۷۷	-۱/۱۷۲	۹	۰/۲۸۰

طب توانبخش

* معناداری در سطح P ≤ ۰/۰۵

سیرتوئین ۱ می‌تواند سنتز پروتئین را به واسطه سلولی، از طریق سیگنال‌های mTOR، افزایش دهد [۹]. بنابراین می‌توان بیان کرد که محدودیت جریان خون در ترکیب با تمرین مقاومتی احتمالاً از طریق افزایش سیرتوئین ۱ منجر به افزایش فعالیت سیگنال‌های سلولی از قبیل mTOR می‌شود که در نهایت می‌تواند منجر به هایپرتروفی عضلانی شود.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرین مقاومتی - محدودیت جریان خون به‌طور معناداری موجب افزایش غلظت سرمی نیتریک اکساید ورزشکاران مرد نخبه در دوره بازتوانی بعد از جراحی آسیب رباط صلیبی قدامی در مقایسه با تمرین مقاومتی به تنهایی می‌شود. براساس مطالعات قبلی، نیتریک اکساید یک تنظیم‌کننده متابولیکی و همودینامیک مهم طی اجرای فعالیت بدنی می‌باشد [۳۳].

خون می‌باشد [۲۷، ۳۰]. البته، تمرین با شدت پایین و محدودیت جریان خون همچنین ممکن است بتواند از کاهش سلول‌های ماهواره‌ای جلوگیری کند که معمولاً بعد از جراحی رباط صلیبی قدامی مشاهده می‌شود [۳۱]. با این حال، تغییرات هایپرتروفی ناشی از تمرین محدودیت جریان خون می‌تواند ناشی از تغییر در فاکتورهای نسخه‌برداری اصلی درگیر در فرآیند فعال‌سازی این مسیرهای سیگنالی سلول‌های ماهواره‌ای از قبیل سیرتوئین ۱ باشد، زیرا نشان داده شده است که تمرینات محدودیت جریان خون با افزایش تورم سلولی موجب فعال شدن پروتئین G داخل سلولی می‌شود که این پروتئین با فعال کردن تیروزین کینازها منجر به فعال شدن mTOR می‌شود [۳۲].

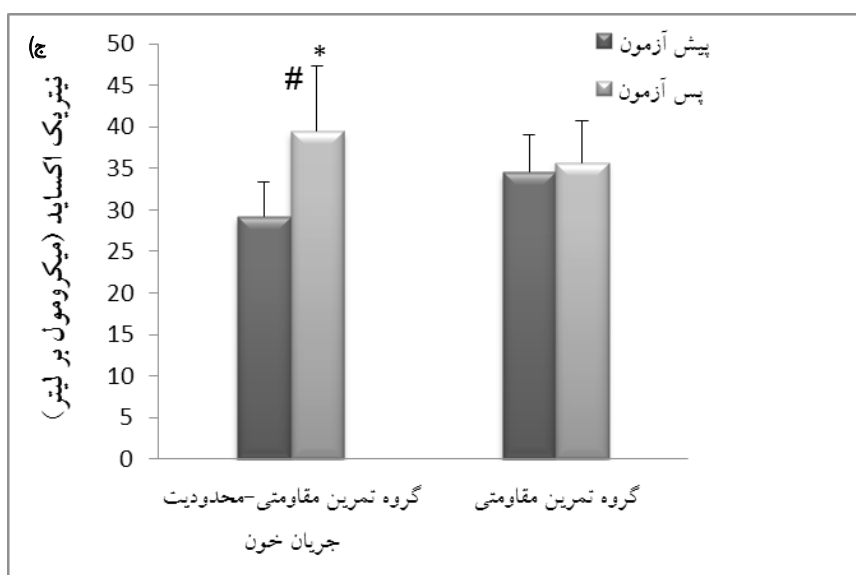
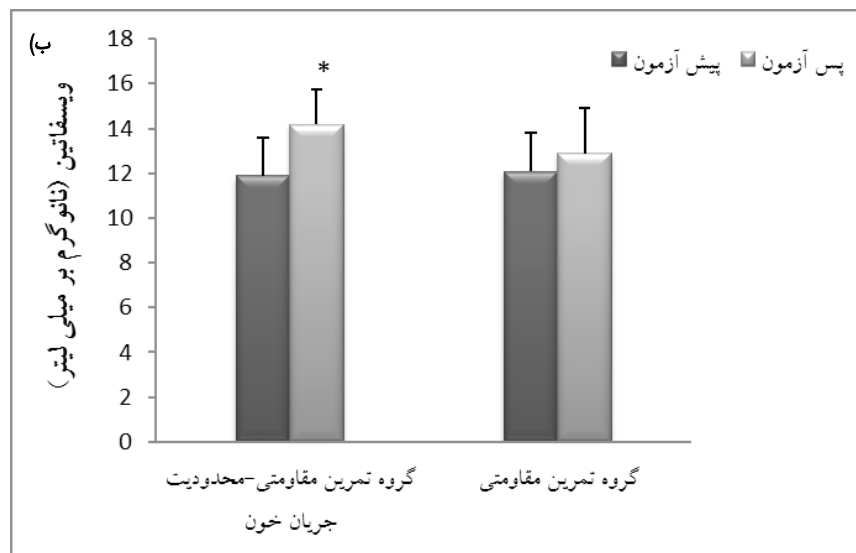
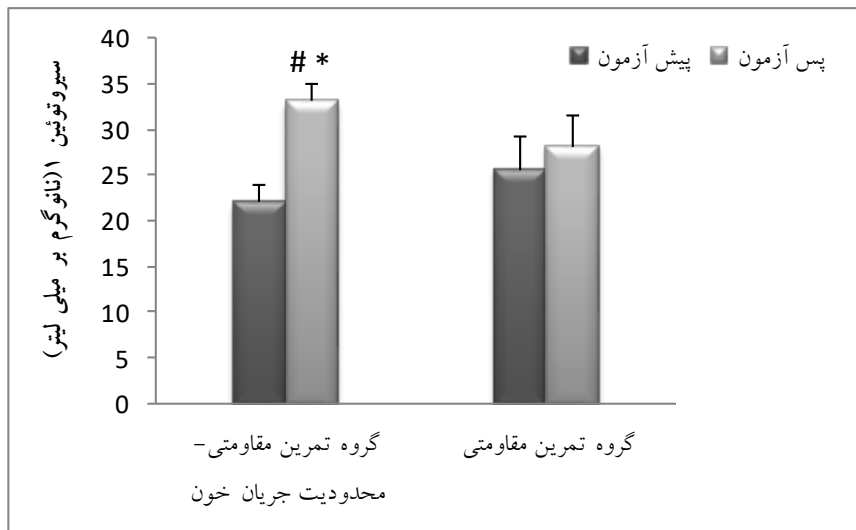
از طرف دیگر، نتایج یک مطالعه اخیراً نشان داده است

جدول ۳. نتایج آزمون کوواریانس؛ تغییرات بین گروهی غلظت سیرتوئین ۱، ویسفاتین و نیتریک اکساید

منبع تغییرات	جمع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	P
سیرتوئین ۱	۱۹۴/۴۳۷	۲	۹۷/۲۱۹	۱۷/۶۸۴	<۰/۰۰۱*
ویسفاتین	۱۸/۰۹۴	۲	۹/۰۴۷	۲/۶۱۷	۰/۰۹۸
نیتریک اکساید	۳۴۷/۶۸۰	۲	۱۷۳/۸۴۰	۴/۷۴۴	۰/۰۲۱*

طب توانبخش

* معناداری در سطح P ≤ ۰/۰۵



تصویر ۲. تغییرات سطوح سیروتوئین ۱ (الف)، ویسفاتین (ب) و نیتریک اکساید (ج) در دو گروه در پیش آزمون و پس آزمون * نشانه تفاوت معنادار با پیش آزمون، # نشانه تفاوت معناداری با گروه تمرین مقاومتی

B^{۱۳} تنظیم شده با سیروتوئین ۱ در عضلات هایپرتروفی شده نیز مشاهده شد که ارتباط منفی معناداری با سیروتوئین ۱ و ویسفاتین دارد [۸]. این محققین پیشنهاد کردند که علاوه بر نقش سیروتوئین ۱ در تعدیل مسیرهای کاتابولیکی و آنابولیکی، سیروتوئین ۱ ممکن است نقش مهمی در هایپرتروفی ناشی از اضافه بار در عضلات اسکلتی داشته است که خود نیاز به تحقیقات بیشتری دارد [۸]؛ بنابراین، می توان گفت تمرینات محدودیت جریان خون در ترکیب با تمرین مقاومتی احتمالاً از مسیرهای وابسته به سیروتوئین ۱ و نیتریک اکساید نقش مهمی در بازتوانی متابولیکی و هایپرتروفی عضلانی بعد از آسیب رباط صلیبی قدامی دارد. در رابطه با مکانیسم ارتباطی بین سیروتوئین ۱ و نیتریک اکساید نشان داده شده است افزایش سیروتوئین ۱ با افزایش در غلظت نیتریک اکساید همراه می باشد که می تواند منجر به افزایش سنتز پروتئین، کاهش آپوپتوز سلولی و افزایش عملکرد میتوکندریایی شود [۳۴].

نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرین مقاومتی همراه با تمرین محدودیت جریان خون در توان بخشی بعد از جراحی رباط صلیبی قدامی در ورزشکاران نخبه، با افزایش غلظت سیروتوئین ۱ و متعاقباً افزایش غلظت سرمی نیتریک اکساید همراه بود، اما تأثیر معناداری بر غلظت ویسفاتین نداشت؛ در حالی که تمرین مقاومتی به تنهایی تأثیری بر شاخص های مرتبط با هایپرتروفی نداشت. بنابراین شاید بتوان گفت اثر بخشی تمرین مقاومتی در ترکیب با تمرین محدودیت جریان خون در مقایسه با تمرین مقاومتی در بازتوانی عضلانی پس از جراحی رباط صلیبی قدامی مؤثر تر باشد. باین حال، انجام تحقیقات بیشتر برای درک بهتر سازوکارهای میانجی ضروری به نظر می رسد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در اجرای پژوهش ملاحظات اخلاقی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد در نظر گرفته شده است و کد پایان نامه به شماره ۱۶۲۳۰۲۳۳۰ دریافت شده است

حامی مالی

این مقاله برگرفته از رساله محمدحسین خباز کبابی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی بجنورد می باشد. در این مقاله هیچ گونه کمک مالی از سازمان تأمین کننده مالی در بخش های عمومی و دولتی، تجاری، غیرانتفاعی دانشگاه یا مرکز تحقیقات دریافت نشده است.

به علاوه، نیتریک اکساید می تواند با مهار آزادسازی Ca²⁺ از شبکه سارکوپلاسمیک منجر به کاهش تولید نیرو شود [۳۴]. علاوه بر این، سیروتوئین ۱ می تواند فعالیت سیگنالی نیتریک اکساید و نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی را تحت تأثیر قرار دهد و در هایپرتروفی عضلانی نقش داشته باشد [۱۰]. نیتریک اکساید یک مولکول درون زاد است که در فرآیندهای فیزیولوژیکی متعدد شامل انتقال عصبی، تعدیل وضعیت التهابی، اتساع عروق و کموتاکسی نقش دارد. نیتریک اکساید در شرایط استرس عضلانی عمل می کند و باعث تحریک تغییر فنوتیپ تارهای عضلانی می شود [۱۱].

این فرضیه وجود دارد که افزایش سطح نیتریک اکساید ممکن است یک مکانیسم حفاظتی باشد که اجازه تولید نیروی بیش از حد را در اثر تنش بالای عضلانی نمی دهد و می تواند از آسیب های جزئی جلوگیری کند [۳۴]. نیتریک اکساید همچنین موجب تکثیر سلول های ماهواره ای می شود که یک فرآیند حیاتی در بازسازی عضلانی می باشد [۳۴]. بنابراین با توجه به اینکه در این تحقیق، تمرین مقاومتی-محدودیت جریان خون موجب افزایش غلظت سرمی سیروتوئین ۱ شده بود و همچنین نقش سیروتوئین ۱ در تنظیم فعالیت نیتریک اکساید سنتاز [۱۰]؛ می توان نتیجه گیری کرد که تمرین مقاومتی-محدودیت جریان خون با افزایش غلظت سیروتوئین ۱ موجب افزایش غلظت سرمی نیتریک اکساید در این ورزشکاران شده است که این می تواند به عنوان یک مکانیسم جبرانی در کاهش تولید نیرو و در نتیجه فرآیند تدریجی تقویت عضلات بعد از آسیب رباط صلیبی قدامی باشد. هر چند شواهد نشان می دهد که بیش تنظیمی نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیومی ناشی از سیروتوئین ۱، می تواند بیوژنز میتوکندریایی را تحریک کند [۸]؛ در این زمینه، موسویان و همکاران نشان دادند تمرین مقاومتی همراه با محدودیت جریان خون یک روش مؤثر در تحریک سلول های ماهواره ای برای افزایش حجم عضلانی می باشد [۳۵].

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در مرحله بازتوانی بعد از جراحی رباط صلیبی قدامی در ورزشکاران نخبه، تمرین مقاومتی-محدودیت جریان خون موجب افزایش معنادار غلظت سرمی ویسفاتین در مقایسه با پیش آزمون می شود، اما تمرین مقاومتی به تنهایی تأثیری بر غلظت آن ندارد. هر چند در تحقیق حاضر تفاوت معناداری بین دو گروه مشاهده نشد. در این زمینه، کولتای و همکاران نشان دادند اجرای ۶ هفته تمرین استقامتی موجب افزایش معنادار غلظت ویسفاتین می شود که این افزایش از طریق مسیر وابسته به سیروتوئین ۱ رخ می دهد [۲۸].

در مطالعه ای دیگر، کولتای و همکاران نشان دادند ۲ هفته افزایش بار موجب افزایش ۴۰ درصدی در توده عضلانی همراه با افزایش محتوا و فعالیت سیروتوئین ۱ می شود [۸]. علاوه بر این، افزایش در سطوح ویسفاتین، نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی و پروتئین کیناز

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت یکسان داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- [1] Thomas AC, Wojtys EM, Brandon C, Palmieri-Smith RM. Muscle atrophy contributes to quadriceps weakness after anterior cruciate ligament reconstruction. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2016; 19(1):7-11. [DOI:10.1016/j.jsams.2014.12.009] [PMID]
- [2] Sonnery-Cottet B, Saithna A, Quelard B, Daggett M, Borade A, Quanezar H, et al. Arthrogenic muscle inhibition after ACL reconstruction: A scoping review of the efficacy of interventions. *British Journal of Sports Medicine*. 2019; 53(5):289-98. [DOI:10.1136/bjsports-2017-098401] [PMID]
- [3] Norte GE, Knaus KR, Kuenze C, Handsfield GG, Meyer CH, Blemker SS, et al. MRI-based assessment of lower-extremity muscle volumes in patients before and after ACL reconstruction. *Journal of Sport Rehabilitation*. 2018; 27(3):201-12. [DOI:10.1123/jsr.2016-0141] [PMID]
- [4] Kılınc BE, Kara A, Camur S, Oc Y, Celik H. Isokinetic dynamometer evaluation of the effects of early thigh diameter difference on thigh muscle strength in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring tendon graft. *Journal of Exercise Rehabilitation*. 2015; 11(2):95-100. [DOI:10.12965/jer.150100] [PMID]
- [5] Hart JM, Pietrosimone B, Hertel J, Ingersoll CD. Quadriceps activation following knee injuries: A systematic review. *Journal of Athletic Training*. 2010; 45(1):87-97. [DOI:10.4085/1062-6050-45.1.87] [PMID]
- [6] Hopkins JT, Ingersoll CD. Arthrogenic muscle inhibition: A limiting factor in joint rehabilitation. *Journal of Sport Rehabilitation*. 2000; 9(2):135-59. [DOI:10.1123/jsr.9.2.135]
- [7] Young A. Current issues in arthrogenous inhibition. *Annals of The Rheumatic Diseases*. 1993; 52(11):829-34. [DOI:10.1136/ard.52.11.829] [PMID]
- [8] Koltai E, Bori Z, Chabert C, Dubouchaud H, Naito H, Machida S, et al. SIRT1 may play a crucial role in overload-induced hypertrophy of skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2017; 595(11):3361-76. [DOI:10.1113/JP273774] [PMID]
- [9] Igarashi M, Guarente L. mTORC1 and SIRT1 cooperate to foster expansion of gut adult stem cells during calorie restriction. 2016; 166(2):436-50. [DOI:10.1016/j.cell.2016.05.044] [PMID]
- [10] Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, Yamamori T, Hoffman TA, Jung SB, et al. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104(37):14855-60. [DOI:10.1073/pnas.0704329104] [PMID]
- [11] Bernardo DN, Bryk FF, Fucs PM. Influence of nitric oxide in the improvement of muscle power. *Acta Ortopedica Brasileira*. 2015; 23(6):294-8. [DOI:10.1590/1413-785220152306148249] [PMID]
- [12] Pillai JB, Isbatan A, Imai S, Gupta MP. Poly (ADP-ribose) polymerase-1-dependent cardiac myocyte cell death during heart failure is mediated by NAD⁺ depletion and reduced Sir2 α deacetylase activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280(52):43121-30. [DOI:10.1074/jbc.M506162200] [PMID]
- [13] Ming GF, Tang YJ, Hu K, Chen Y, Huang WH, Xiao J. Visfatin attenuates the ox-LDL-induced senescence of endothelial progenitor cells by upregulating SIRT1 expression through the PI3K/Akt/ERK pathway. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016; 38(2):643-9. [DOI:10.3892/ijmm.2016.2633] [PMID]
- [14] Zhou L, Wang SI, Moon YJ, Kim KM, Lee KB, Park BH, et al. Overexpression of SIRT1 prevents hypoxia-induced apoptosis in osteoblast cells. *Molecular Medicine Reports*. 2017; 16(3):2969-75. [DOI:10.3892/mmr.2017.6917] [PMID]
- [15] Takarada Y, Takazawa H, Ishii N. Applications of vascular occlusions diminish disuse atrophy of knee extensor muscles. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2000; 32(12):2035-9. [DOI:10.1097/00005768-200012000-00011] [PMID]
- [16] Loenneke JP, Wilson JM, Wilson GJ, Pujol TJ, Bembem MG. Potential safety issues with blood flow restriction training. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2011; 21(4):510-8. [DOI:10.1111/j.1600-0838.2010.01290.x] [PMID]
- [17] Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2011; 43(7):1334-59. [DOI:10.1249/MSS.0b013e318213febf] [PMID]
- [18] Cerqueira MS, de Brito Vieira WH. Effects of blood flow restriction exercise with very low load and low volume in patients with knee osteoarthritis: Protocol for a randomized trial. *Trials*. 2019; 20(1):135. [DOI:10.1186/s13063-019-3238-2] [PMID]
- [19] Loenneke JP, Wilson JM, Marín PJ, Zourdos MC, Bembem MG. Low intensity blood flow restriction training: A meta-analysis. *European Journal of Applied Physiology*. 2012; 112(5):1849-59. [DOI:10.1007/s00421-011-2167-x] [PMID]
- [20] Scharfen HE, Memmert D. Measurement of cognitive functions in experts and elite athletes: A meta-analytic review. *Applied Cognitive Psychology*. 2019; 33(5):843-60. [DOI:10.1002/acp.3526]
- [21] Imoto AM, Peccin S, Almeida GJ, Saconato H, Atallah ÁN. Effectiveness of electrical stimulation on rehabilitation after ligament and meniscal injuries: A systematic review. *Sao Paulo Medical Journal*. 2011; 129(6):414-23. [DOI:10.1590/S1516-31802011000600008] [PMID]
- [22] Brzycki M. Strength testing-predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance*. 1993; 64(1):88-90. [DOI:10.1080/07303084.1993.10606684]
- [23] Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: Progression and exercise prescription. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2004; 36(4):674-88. [DOI:10.1249/01.MSS.0000121945.36635.61] [PMID]
- [24] Gualano B, Ugrinowitsch C, Neves M Jr, Lima FR, Pinto AL, Laurentino G, et al. Vascular occlusion training for inclusion body myositis: A novel therapeutic approach. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*. 2010; (40):1894. [DOI:10.3791/1894] [PMID]

- [25] Lixandrão ME, Ugrinowitsch C, Laurentino G, Libardi CA, Aihara AY, Cardoso FN, et al. Effects of exercise intensity and occlusion pressure after 12 weeks of resistance training with blood-flow restriction. *European Journal of Applied Physiology*. 2015; 115(12):2471-80. [DOI:10.1007/s00421-015-3253-2] [PMID]
- [26] Lepley LK, Davi SM, Burland JP, Lepley AS. Muscle atrophy after ACL Injury: Implications for clinical practice. *Sports Health*. 2020; 12(6):579-86. [DOI:10.1177/1941738120944256] [PMID]
- [27] Fujita S, Abe T, Drummond MJ, Cadenas JG, Dreyer HC, Sato Y, et al. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *Journal of Applied Physiology*. 2007; 103(3):903-10. [DOI:10.1152/jappphysiol.00195.2007] [PMID]
- [28] Koltai E, Szabo Z, Atalay M, Boldogh I, Naito H, Goto S, et al. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2010; 131(1):21-8. [DOI:10.1016/j.mad.2009.11.002] [PMID]
- [29] Suwa M, Nakano H, Radak Z, Kumagai S. Endurance exercise increases the SIRT1 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α protein expressions in rat skeletal muscle. *Metabolism*. 2008; 57(7):986-98. [DOI:10.1016/j.metabol.2008.02.017] [PMID]
- [30] Fry CS, Glynn EL, Drummond MJ, Timmerman KL, Fujita S, Abe T, et al. Blood flow restriction exercise stimulates mTORC1 signaling and muscle protein synthesis in older men. *Journal of Applied Physiology*. 2010; 108(5):1199-209. [DOI:10.1152/jappphysiol.01266.2009] [PMID]
- [31] Fry CS, Johnson DL, Ireland ML, Noehren B. ACL injury reduces satellite cell abundance and promotes fibrogenic cell expansion within skeletal muscle. *Journal of Orthopaedic Research*. 2017; 35(9):1876-85. [DOI:10.1002/jor.23502] [PMID]
- [32] Loenneke JP, Fahs CA, Rossow LM, Abe T, Bemben MG. The anabolic benefits of venous blood flow restriction training may be induced by muscle cell swelling. *Medical Hypotheses*. 2012; 78(1):151-4. [DOI:10.1016/j.mehy.2011.10.014] [PMID]
- [33] Balon TW, Nadler JL. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 1997; 82(1):359-63. [DOI:10.1152/jappl.1997.82.1.359] [PMID]
- [34] Nemes R, Koltai E, Taylor AW, Suzuki K, Gyori F, Radak Z. Reactive oxygen and nitrogen species regulate key metabolic, anabolic, and catabolic pathways in skeletal muscle. *Antioxidants*. 2018; 7(7):85. [DOI:10.3390/antiox7070085] [PMID]
- [35] Mousavian A, Gaeni AA, Nuri R, Kordi MR. Evaluating the effect of low-intensity eccentric resistance training combined with blood flow restriction on the systematic and genetic indices affecting the activation and proliferation of satellite cells in young non-athlete men. *Journal of Physical Activity and Hormones*. 2017; 1(3):39-50. [Link]

This Page Intentionally Left Blank