

اثر یک دوره تمرین تناوبی هوازی بر حساس‌ترین شاخص التهابی پیشگویی کننده بیماری قلبی عروقی در موش‌های صحرایی مسن

دکتر عباسعلی گائینی^۱، دکتر ولی‌الله دیدی روشن^۲، دکتر علی‌اصغر رواسی^۳، طلا جولازاده^۴

۱. دانشیار دانشگاه تهران

۲. استادیار دانشگاه مازندران

۳. استادیار دانشگاه تهران

۴. دانشجوی کارشناسی ارشد تربیت بدنی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۲/۲۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۶/۲۷

چکیده

هدف از این پژوهش، مطالعه تأثیر دوازده هفته تمرین تناوبی هوازی بر پروتئین واکنش‌دهنده با حساسیت بالا (hs-CRP) در موش‌های صحرایی ماده مسن چاق، نژاد ویستار با ژنوم ۱۴۸۴۸ (با وزن $325/6 \pm 4/93$ گرم، سن ۲۱/۵ ماه و سپری شدن دست‌کم سه ماه از اتمام دوران باروری آن‌ها) بود. به همین منظور، ۶۴ سر موش صحرایی برای انجام مطالعه مقدماتی و اصلی، انتخاب و به گروه‌های مختلف، دسته‌بندی شدند. برای تعیین تفاوت مقادیر hs-CRP، ابتدا یک مطالعه مقدماتی روی چهار گروه موش جوان چاق، جوان لاغر، مس لاغر و مسن چاق انجام شد. آنگاه مطالعه اصلی بر روی گروه اخیر (مسن چاق) انجام شد که به توبه خود به‌طور تصادفی به زیرگروه‌های پیش‌آزمون، کنترل میان‌آزمون، کنترل پس‌آزمون، تمرینی میان‌آزمون و تمرینی پس‌آزمون تقسیم شدند. مقادیر hs-CRP گروه مسن چاق پیش‌آزمون برای تعیین مقادیر پایه گروه‌های کنترل و تمرینی استفاده شد. پروتکل تمرینی به مدت ۱۲ هفته و هفته‌ای ۵ جلسه و هر جلسه با ۲ تا ۴ نوبت با سرعت ۱۲ تا ۲۳ متر در دقیقه و مدت ۱۰ تا ۸۰ دقیقه اجرا شد. خون‌گیری در سطوح پایه از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی (پیش‌آزمون) و در مرحله میان‌آزمون و پس‌آزمون با شرایط مشابه انجام و مقادیر hs-CRP با روش ایمنوتور بیدیمتریک، اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر و آزمون تعقیبی LSD تجزیه و تحلیل شد. نتایج نشان داد، مقادیر hs-CRP در ۶ هفته نخست تمرین، کاهش داشته؛ اما این کاهش، معنی‌دار نبوده است ($P=0/351$). با وجود این با ادامه تمرین تا هفته دوازدهم، کاهش معنی‌داری در مقدار hs-CRP در انتهای پژوهش در مقایسه با مقادیر

قبل از آن ($P=0/001$) مشاهده شد. به طور کلی با توجه به نتایج به دست آمده می توان گفت انجام تمرین های تناوبی هوازی تاثیر قابل توجهی بر حساس ترین شاخص التهابی پیشگویی کننده بیماری قلبی عروقی دارد.

کلید واژه های فارسی: تمرین تناوبی هوازی، شاخص های التهابی، hs - CRP، موش های صحرایی مسن.

مقدمه

سالمندی، یکی از چالش های مهم عصر حاضر به ویژه در کشورهای در حال توسعه است. یکی از مشکلات وابسته به فرایند سالمندی که در این دوران بروز می کند، آترواسکلروز است و پیش بینی می شود بیماری غالب سال ۲۰۲۰ باشد (۷). از دیرباز، نیمرخ های چربی به عنوان ابزار استاندارد شناسایی افراد در معرض خطر حوادث بعدی قلبی عروقی استفاده می شد. از آنجا که نتایج برخی پژوهش های اخیر (۳، ۲۳، ۳۱) حاکی از وقوع حوادث قلبی عروقی در افرادی بوده است که میزان کلسترول و چربی های خونی آنها در دامنه طبیعی و حتی در برخی موارد کمتر از حد طبیعی ($\leq 3/4$ میلی مول در لیتر یا ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر) بوده است، سنجش یک شاخص جدیدتر می تواند در تشخیص افراد مستعد به آترواسکلروز پیشرس کمک کند. شواهد رو به رشدی نیز نشان دادند که گسترش بیماری قلبی عروقی زمینه التهابی دارد و التهاب عمومی (سیستمیک) نقش محوری را در توسعه و پیشرفت آترواسکلروز ایفا می کند (۱، ۲، ۴، ۷، ۸، ۲۵، ۲۷، ۳۲، ۳۳). لذا با توجه به این نتایج، توجه پژوهشگران بیشتر متوجه شاخص های التهابی به عنوان پیشگویی کننده بیماری قلبی عروقی شده است. شاخص های التهابی متعددی وجود دارند، ولی پروتئین واکنش دهنده C با حساسیت بالا (hs-CRP)^۱ به عنوان حساس ترین شاخص التهابی و پیشگویی کننده مستقل قوی خطر قلبی عروقی معرفی شده است (۵، ۲۶، ۲۷، ۳۱، ۳۳، ۳۵) که افزایش آن با افزایش ۲ تا ۵ برابری خطر حوادث قلبی همراه بوده است (۵، ۱۶، ۳۱، ۳۸). عوامل متعددی بر این شاخص مؤثرند. مطالعات نشان می دهد که مقادیر hs-CRP در افراد مسن (۵، ۸، ۱۱، ۲۹، ۳۳)، زنان (۵، ۸، ۱۴، ۳۳) و افراد چاق (۱، ۳، ۴، ۸، ۲۳، ۳۲، ۳۳، ۳۶) بیشتر از جوانان، مردان و افراد غیر فعال است. نتایج پژوهش های متعدد حاکی از آن است که میزان

1. High Sensitive C-reactive Protein (hs - CRP)

خطر حوادث قلبی عروقی در زنان پس از دوره یائسگی در مقایسه با مردان با سنین مشابه افزایش می یابد (۱۷،۱۱،۵). با این وجود تافی^۱ و همکارانش گزارش کرده اند میزان CRP hs- زنان ۷۰ تا ۷۹ ساله کمتر از مردان با سنین مشابه بوده است (۳۴). از سوی دیگر، نتایج پژوهش رایس^۲ و همکارانش نیز نشان داد مقدار hs-CRP با توجه به جنس تغییر نمی کند (۳۰). پژوهشگران زیادی نیز به مطالعه ارتباط بین آمادگی قلبی تنفسی و سطوح hs-CRP در زنان و مردان پرداخته اند (۲، ۳، ۵، ۷، ۱۱، ۱۶، ۱۹، ۲۱، ۳۰، ۳۷، ۳۸). چارچ^۳ و همکارانش در پژوهشی، ارتباط معکوس بین مقدار hs-CRP و آمادگی را گزارش دادند که در آن بالاترین میزان hs-CRP (۱/۲۷ تا ۲/۱۱ میلی گرم در لیتر) در افرادی دیده شد که کمترین میزان آمادگی قلبی تنفسی را داشته اند (۳). محققان دیگری نیز به نتایج مشابهی دست یافتند (۲، ۷، ۱۹، ۲۱). با این وجود، پژوهش هایی نیز عدم ارتباط بین فعالیت بدنی و hs-CRP (۲۳، ۲۴، ۲۹) و هم چنین وزن بدن (۲۳، ۲۴) را گزارش دادند. در مقابل، نتایج برخی پژوهش ها حاکی است مقادیر شاخص های التهابی - به ویژه hs-CRP - پس از یک جلسه فعالیت ورزشی طولانی مدت، مثل دوی ماراتون (۱۳) و هم چنین تمرین های شدید بی هوازی (۲۸) افزایش می یابد.

اکثر پژوهش های ورزشی در موضوع hs-CRP روی آزمودنی های انسانی انجام شده که احتمالاً به دلیل عدم کنترل عوامل مختلف اثرگذار بر این شاخص در برخی موارد، نتایج ضد و نقیضی نیز گزارش شده است. با توجه به پیچیدگی کنترل دقیق متغیرهای فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی، پژوهشگران برای کنترل عوامل مؤثر بر متغیرهای مورد نظر، بیشتر از مدل های حیوانی به ویژه موش آزمایشگاهی استفاده می کنند (۱۰، ۴۰). هر چند پژوهش های کنترل شده متعددی از سوی جامعه پزشکی، روی hs-CRP انجام شده است (۱۰، ۱۴)، تا این لحظه، هیچ پژوهشی که اثر تمرینات ورزشی را به صورت کنترل شده بر hs-CRP حیوانات بررسی نماید، یافت نشده است. لذا، کنترل عوامل مداخله گر و مطالعه تاثیر خالص ورزش بر عوامل مورد نظر بسیار مفید است. با توجه به شرایط افراد سالمند، این موضوع مطرح است که آن دسته از افرادی که نمی توانند دویدن را به مدت نسبتاً طولانی

1. Taaffe
2. Reis
3. Church

انجام دهند، آیا با انجام آن فعالیت در چند نوبت متوالی می توانند از آثار محافظتی قلبی عروقی ورزش بهره لازم را ببرند؟ از این رو در این مطالعه، تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی هوازی بر hs-CRP (حساس ترین شاخص التهابی پیشگویی کننده بیماری قلبی عروقی) موش های صحرایی ماده، چاق و مسن مطالعه شد.

روش شناسی پژوهش

در پژوهش حاضر، ۴۸ سر موش صحرایی ماده ۲۱/۵ ماهه و ۱۶ سر موش ماده ۴/۵ ماهه نژاد ویستار با ژنوم ۱۴۸۴۸ از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران تهیه شد. این حیوانات پس از انتقال به محیط پژوهش و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان به طور تصادفی به گروه های مختلف و زیرگروه های مربوطه تقسیم شدند (جدول ۱).

جدول ۱. حجم نمونه و ویژگی های موش های مورد مطالعه به تفکیک طرح مطالعه مقدماتی و طرح مطالعه اصلی

مجموع	تعداد	سن هنگام خون گیری (ماه)	وزن (گرم) M±SD	ویژگی		طرح مطالعاتی
				گروه		
۳۲	۸	۴/۵	۱۶۸/۱۲۵ ± ۵/۶	جوان لاغر		مقدماتی
	۸	۴/۵	۲۲۶/۷۵ ± ۵/۱۲	جوان چاق		
	۸	۲۱/۵	۲۴۶/۸۷۵ ± ۴/۷۹	مسن لاغر		
	۸	۲۱/۵	۳۲۵/۶۲۵ ± ۴/۹۳	مسن چاق*		
۳۲	۸	۲۳	۳۲۳/۲۵ ± ۴/۳۳۴	میان آزمون	کنترل	اصلی
	۸	۲۴/۵	۳۱۹/۲۵ ± ۵/۹۲	پس آزمون		
	۸	۲۳	۳۲۴/۶۳ ± ۳/۹۳	میان آزمون	تمرینی	
	۸	۲۴/۵	۳۲۳/۸۳ ± ۵	پس آزمون		

* مقادیر hs-CRP این گروه از موش ها به صورت مشترک برای تعیین مقادیر پایه (پیش آزمون) گروه های کنترل و تمرینی نیز استفاده شد.

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در دوره دو هفته ای آشنایی با محیط جدید و آشنایی با نوارگردان و هم چنین اجرای پروتکل به صورت انفرادی در قفس های پلی کربنات شفاف، ساخت شرکت رازی راد و در محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت 50 ± 5 درصد نگهداری شدند. براساس اطلاعات مستند از نزدیک ترین ایستگاه تعیین آلودگی سازمان هواشناسی کشور وضعیت

آلاینده‌های هوا با توجه به شاخص استاندارد آلاینده‌ها^۱ (PSI) در وضعیت سالم قرار داشت. هم‌چنین برای ایجاد تهویه و جریان مناسب هوا از دو دستگاه کولر آبی و دو دستگاه تهویه بدون صدا استفاده شد. برای ایجاد رطوبت مناسب نیز از دستگاه بخور استفاده شد. معمولاً موش‌های صحرایی با غذاهای تولیدی مراکز تولید خوراک دام به صورت پلت^۲ که حاوی ترکیب مشخصی از انواع مواد مغذی مورد نیاز حیوان است، تغذیه می‌شوند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولیدی شرکت خوراک دام پارس بود که تا قبل از آغاز مطالعه اصلی به صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داده شد، اما پس از آن بر اساس وزن‌کشی هفتگی (با ترازوی دقیق ساخت کمپانی A∞D ژاپن) و با توجه به جیره طبیعی ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در روز (۴۰) و بر اساس وزن‌کشی هفتگی (با ترازوی استاندارد ویژه) در هر قفس قرار داده شد. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز هر حیوان به صورت آزاد در بطری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها قرار داده می‌شد. قبل از اجرای مطالعه اصلی، چند مطالعه^۳ اولیه به شرح ذیل انجام شد.

۱- تعیین پایان دوره باروری (یانگی): با توجه به آن که آزمودنی‌های این پژوهش، موش‌های ماده بوده‌اند، برای جلوگیری از آثار هورمونی بر نتایج پژوهش، موش‌های ماده به مدت چند ماه در مرکز پرورش و تکثیر انستیتو پاستور نگهداری شدند و تعداد زایش آن‌ها در هر دوره به تدریج کاهش یافت تا آن که باروری آن‌ها تقریباً در ۱۸ ماهگی به پایان رسید. مطالعات نیز نشان دادند که زایش موش‌ها به تدریج از ۱۲ ماهگی نامنظم می‌شود (۴۰).

۲- ارتباط سن و چاقی با hs-CRP: با توجه به نتایج پژوهش‌های مختلف که حاکی از ارتباط سن (۵، ۸، ۱۱، ۲۹، ۳۳) و به ویژه چاقی (۱، ۳، ۴، ۸، ۲۳، ۳۲، ۳۳، ۳۶) با hs-CRP در انسان است و از سوی دیگر با توجه به این که بین مقادیر پایه این شاخص‌ها و اثر تمرین، رابطه قوی مثبتی وجود دارد (۲۶، ۲۹)، برای مشخص شدن این موضوع که آیا واقعاً تفاوت معنی‌داری بین این شاخص‌ها با چاقی و سن در حیوانات مورد مطالعه نیز وجود دارد یا خیر، ابتدا ۸ سر موش صحرایی ۱۸ ماهه و ۸ سر موش جوان یک ماهه به عنوان نماینده موش‌های مسن و جوان چاق به مدت ۳ ماه در قفس‌های انفرادی پلی‌کربنات ۱۵×۱۵×۲۰ سانتی‌متر نگهداری

1. Pollutant Standard Index

2. Pellet

1. Pilot study

شدند تا از طریق کاهش فعالیت طبیعی سیکل شبانه آن‌ها (۲۲، ۴۰)، دسترسی آزاد به آب و غذا (تعادل کالریک مثبت) و همچنین کاهش تحرک ناشی از فرایند افزایش سن (۱۲، ۲۲) و در نتیجه تغییر احتمالی چربی بدن، شرایط لازم برای افزایش شاخص‌های التهابی مورد نظر تأمین شود. به علاوه در همین مدت، ۸ سر موش ۱۸ ماهه و ۸ سر موش یک ماهه نیز به عنوان نماینده موش‌های مسن و جوان لاغر به صورت انفرادی در قفس‌های پلی‌کربنات ۱۵×۳۰×۶۰ سانتی‌متر نگهداری شدند و غذای مصرفی آن‌ها، شامل روزانه ۵ گرم پلت به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن بوده است تا با افزایش فعالیت سیکل شبانه و کاهش جیره غذایی (تعادل کالریک منفی) کاهش چربی را تجربه کنند. سپس خون‌گیری با روش مشابه با سایر مراحل اصلی پژوهش انجام شد تا تغییر hs-CRP و چربی‌های خونی در این گروه‌های چاق و لاغر جوان و مسن مطالعه شود. لازم به یادآوری است که شرایط سنی و وزنی موش‌های جوان و یا موش‌های مسن در ابتدای مطالعه مقدماتی، مشابه بود و اطلاق عناوین چاق و لاغر به این چهار گروه با توجه به اجرای پروتکل محدودیت یا عدم محدودیت در میزان فعالیت سیکل شبانه و همچنین اعمال شرایط تغذیه‌ای با تعادل کالریک مثبت و منفی و در نهایت وجود تفاوت معنی‌دار در مقادیر چربی‌های خونی بوده است. این معیار در پژوهش‌های حیوانی دیگری نیز استفاده شد (۶، ۱۷).

از آنجا که انتقال حیوانات، باعث استرس در آن‌ها و در نتیجه، تغییر شرایط فیزیولوژیکی در آن‌ها می‌شود (۴۰)، پس از انتقال حیوانات به محیط پژوهش به مدت دو هفته، تحت شرایط جدید نگهداری شدند. در هفته دوم، همه حیوانات با نحوه فعالیت روی نوارگردان ویژه جوندگان ساخت پژوهشکده تربیت بدنی آشنا شدند. برنامه آشنایی، شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بوده است. بررسی‌ها نشان داد که این میزان تمرین در حدی نیست که بتواند تغییر بارزی در ظرفیت هوازی به وجود آورد (۱۸). برای تحریک دویدن، یک شوک الکتریکی ملایم در عقب دستگاه تعبیه شده بود. برای جلوگیری از آثار احتمالی شوک الکتریکی بر نتایج پژوهش در مرحله آشناسازی حیوانات با فعالیت روی نوارگردان از طریق شرطی‌سازی با صدا به حیوانات آموزش داده شد تا از نزدیک شدن و استراحت در بخش انتهایی دستگاه خودداری کنند.

پروتکل تمرینی این پژوهش به مدت ۱۲ هفته و هفته‌ای ۵ جلسه اجرا شد که در آن شدت و مدت تمرین با رعایت اصل اضافه بار مورد توجه قرار گرفت. به طور خلاصه، سرعت برنامه تمرینی در هفته‌های اول و دوم از ۱۲ متر در دقیقه آغاز شد. از هفته سوم تا دهم، سرعت تمرین، هفته‌ای یک متر در دقیقه و در هفته‌های یازدهم و دوازدهم نیز از ۲۱ به ۲۳ متر در دقیقه افزایش یافت. مدت تمرین روی نوار گردان در چهار هفته اول و دوم به ترتیب روزانه ۱، ۱/۵ دقیقه و در هفته‌های نهم و دهم روزانه ۲ دقیقه افزایش یافت و در دو هفته پایانی ثابت باقی ماند و در این مرحله شدت فعالیت فقط از طریق سرعت مورد توجه قرار گرفت. به طور کلی، مدت فعالیت از ۱۰ دقیقه در روز اول به ۸۰ دقیقه در شروع هفته یازدهم رسید و سپس در این حد ثابت باقی ماند. این مدت در چهار هفته نخست در دو نوبت^۱ و در هفته‌های پنجم تا هشتم در سه نوبت و در هفته‌های نهم تا دوازدهم در چهار نوبت اجرا شد. فواصل استراحتی بین نوبت‌های تمرینی نیز به صورت یک به یک چهارم ($\frac{1}{4}$) در نظر گرفته شد. برای گرم کردن، حیوانات در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه می‌دویدند و سپس برای رسیدن به سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به سرعت نوار گردان افزوده می‌شد. با این وجود، به دلیل گرم بودن بدن، سرعت گرم کردن در تناوب‌های بعدی بین وهله‌های تمرین با سرعت بیشتر و به ازای هر دقیقه، ۳ تا ۴ متر در دقیقه به سرعت نوار گردان افزوده می‌شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر وحله تمرینی نیز سرعت نوار گردان به طور معکوس کاهش می‌یافت تا به سرعت اولیه برسد. کل برنامه تمرینی روی نوار گردان بدون شیب انجام شده است. این برنامه تمرینی با توجه به هزینه اکسیژن طراحی شده است (۱۸، ۲۲) و کل مسافت تمرینی و هم‌چنین مسافت گرم و سرد کردن بدن در هر گروه تمرینی ۷۴۰۱۰ متر به دست آمد.

پس از سازگار شدن تمام آزمودنی‌های طرح مطالعه مقدماتی و اصلی با محیط جدید و آشنایی با نحوه فعالیت با نوار گردان، موش‌های مسن چاق به طور تصادفی به ۵ گروه پیش‌آزمون، کنترل میان و پس‌آزمون، تمرینی میان و پس‌آزمون تقسیم شدند (هر گروه شامل ۸ سر موش). سپس گروه اول (پیش‌آزمون) به همراه گروه‌های مسن لاغر، جوان چاق

1. Set

و جوان لاغر برای انجام دادن مطالعه اولیه و تعیین مقادیر پایه hs-CRP و متغیرهای وابسته به تحقیق (LDL-C و HDL-C) کشته شدند. گروه‌های کنترل و تمرینی میان‌آزمون و پس‌آزمون به ترتیب پس از ۶ و ۱۲ هفته تمرین با شرایط کاملاً مشابه کشته شدند. همه گروه‌ها به دنبال ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و ۲۴ ساعت پس از آخرین وحله تمرینی با اثر بی‌هوش و کشته شدند و عمل خون‌گیری به وسیله متخصص و جراح حیوانات انجام شده است. سپس خون لخته شده سانتریفوژ و برای آنالیز بیوشیمیایی، سرم از آن جدا شد. hs-CRP با روش ایمونوتور بیدیمتریک (Latex Particle-Enhanced Immunoturbidimetric assay) به وسیله دستگاه تحلیل گر خودکار Hitachi 912 سنجیده شد (۱۴). کلسترول لیپوپروتئین پرچگالی (HDL-C) و کلسترول لیپوپروتئین کم‌چگالی (LDL-C) نیز به روش آنزیماتیک اندازه‌گیری شد (۴۱).

از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌ها و برای رسم نمودار از برنامه Excell استفاده شد. آزمون کولمگروف - اسمیرنف نیز برای تعیین نحوه توزیع داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی اختلاف درون گروهی میانگین hs-CRP و متغیرهای کنترلی تحقیق در مراحل مختلف از آزمون اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. پس از مشاهده تغییر معنادار درون گروهی، برای تعیین اینکه این اختلاف معنادار در کدام مرحله وجود دارد، از آزمون تعقیبی LSD(Post Hoc) استفاده شده است. برای بررسی تغییرات بین گروهی نیز از آزمون T مستقل استفاده شده است. اختلاف معنی‌داری آماری در سطح $P \leq 0.05$ تعیین شد.

نتایج

جدول ۲ مقادیر پروتئین واکنش‌دهنده C با حساسیت بالا (hs-CRP) چهار گروه مطالعه مقدماتی را نشان می‌دهد. نتایج این مطالعه، نشان می‌دهد که میانگین اختلاف hs-CRP در چهار گروه، معنی‌دار است ($P=0.000$). هم‌چنین جدول ۳ نیز میانگین و انحراف معیار hs-CRP، LDL-C و HDL-C گروه‌های تمرینی و کنترل را در مراحل مختلف و نمودار ۱ نیز تغییرات hs-CRP دو گروه در مراحل مختلف و هم‌چنین اختلاف معنی‌داری درون گروهی و بین گروهی در مراحل مختلف پژوهش را نشان می‌دهد. همان‌گونه که در

نمودار ۱ و جدول ۳ مشاهده می شود، مقادیر hs-CRP گروه تمرینی در مراحل مختلف پژوهش، کاهش داشته که این کاهش در ۶ هفته نخست، معنی دار نبوده است ($P=0/351$). با این وجود، مقادیر hs-CRP در انتهای پژوهش در مقایسه با ارزش های قبل از آن ($P=0/001$) معنی دار بوده است. از سوی دیگر، مقادیر hs-CRP گروه کنترل در مراحل مختلف به تدریج افزایش معنی داری داشته است. بررسی اختلاف میانگین بین گروهی CRP hs- حاکی از وجود اختلاف معنی دار در هر دو مرحله میان آزمون ($P=0/013$) و پس آزمون ($P=0/000$) بوده است. اختلاف میانگین درون گروهی و بین گروهی مقادیر LDL-C و HDL-C در تمام مراحل معنی دار است. (جدول ۳).

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار hs-CRP (M±SD) چهار گروه در مطالعه مقدماتی

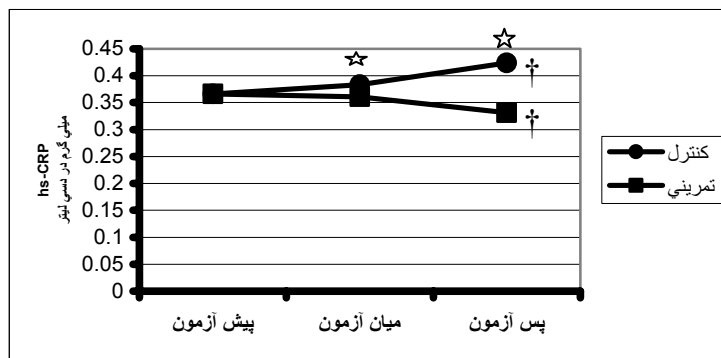
متغیر	گروه	جوان لاغر	جوان چاق	مسن لاغر	مسن چاق
Hs-CRP (میلی گرم در دسی لیتر)		* ۰/۰۹±۰/۰۱۳	* ۰/۲۰۵±۰/۰۱۶	* ۰/۱۶۱۲۵±۰/۰۱۶	* ۰/۳۶۶۲±۰/۰۱۸

*اختلاف معنی داری بین گروهی

جدول ۳. تغییرات hs-CRP و متغیرهای وابسته به تحقیق (LDL-C و HDL-C) در مراحل مختلف

متغیر و گروه	مراحل	پیش آزمون (M±SD)	میان آزمون (M±SD)	پس آزمون (M±SD)
Hs-CRP (میلی گرم در دسی لیتر)	تمرینی	۰/۳۶۶۲±۰/۰۱۸۴۷	* ۰/۳۶۱۲±۰/۰۱۱۲۶	† ۰/۳۳۱۳±۰/۰۱۱۲۶
	کنترل	۰/۳۶۶۲±۰/۰۱۸۴۷	۰/۳۸۳۸±۰/۰۱۶۸۵	۰/۴۲۳۸±۰/۰۱۶۸۵
LDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)	تمرینی	۱۷/۶±۲	† ۱۶±۱/۳	† ۱۲/۴±۱/۷
	کنترل	۱۷/۶±۲	۱۸/۷±۲	۲۰/۷±۲/۱
HDL-C (میلی گرم در دسی لیتر)	تمرینی	۵۵/۳±۲/۴	† ۵۹/۴±۲	† ۶۲/۲±۲/۱
	کنترل	۵۵/۳±۲/۴	۵۰/۶±۲/۵	۴۵/۱±۲/۳

†/اختلاف معنی دار درون گروهی *اختلاف معنی دار بین گروهی



(† اختلاف معنی دار درون گروهی؛ * اختلاف معنی دار بین گروهی)

نمودار ۱. تغییرات hs-CRP در مراحل مختلف در گروه تمرینی و کنترل

بحث و بررسی

الگوی بیماری در کشورهای در حال توسعه تغییر یافته و از بیماری‌های واگیر به غیر واگیر مثل فشار خون، بیماری قلبی عروقی، دیابت، سرطان و ام. اس تغییر کرده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند در پیشگویی حوادث قلبی عروقی، hs-CRP قوی‌تر از LDL-C است به طوری که افزایش این شاخص خطر بعدی پارگی پلاک را پیشگویی می‌کند (۳۳،۳۱،۷). نتایج مطالعه‌ی مقدماتی این پژوهش، نشان داد که تفاوت مقادیر hs-CRP چهار گروه جوان و مسن لاغر و چاق، معنی‌دار است. یافته‌های مقدماتی این پژوهش، نتایج حاصل از مطالعات قبلی درباره‌ی ارتباط بین شاخص‌های التهابی با چاقی (۱،۳،۴،۸،۲۳،۳۲،۳۳،۳۶) و سن (۵،۸،۱۱،۲۹،۳۳) را تأیید می‌کند. با این وجود، نتایج پژوهش وایزر^۱ و همکارانش (۳۶) حاکی از افزایش hs-CRP در افراد با شاخص توده‌ی بدنی (BMI) بالا و افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن طبیعی است. در پژوهش دیگری، ون نامیتی^۲ و همکارانش (۳۷) گزارش کرده‌اند مقادیر hs-CRP در مردان مسن چاق و غیرچاق، مشابه بوده است. به هر حال با نگاهی دقیق‌تر به چند پژوهش فوق می‌توان علت این تناقض را در روش‌شناسی پژوهش، آزمودنی‌ها، شرایط سنی و میزان فعالیت آن‌ها جستجو کرد؛ چرا که در پژوهش اخیر، آزمودنی‌ها به مدت ۲۰ سال تحت پیگیری بودند که در آن، نوع تغذیه، میزان و نوع فعالیت آن‌ها و مصرف آنتی‌اکسیدانت‌ها، بیماری‌های التهابی و عوامل دیگر مؤثر بر CRP

1. Visser
2. Wannamethee

hs- در دو گروه آزمودنی کنترل نشده بود. نتایج این پژوهش در خصوص اثر ۱۲ هفته تمرین تناوبی هوازی بر حساس‌ترین شاخص التهابی (hs-CRP)، نشان داد مقادیر این شاخص در گروه کنترل در مراحل مختلف (پیش، میان و پس از آزمون) به تدریج افزایش معنی‌داری داشته است. در حالی که مقادیر hs-CRP گروه تمرینی در ۶ هفته نخست کاهش داشته که به لحاظ آماری، معنی‌دار نبوده است. با وجود این با ادامه دوره تمرینی (تا هفته دوازدهم)، مقادیر hs-CRP کاهش آماری معنی‌داری داشته است. این یافته‌ها، گزارش‌های قبلی را مبنی بر آن که فعالیت بدنی منظم و آمادگی قلبی تنفسی با مقادیر پایه کمتر hs-CRP همراه است، تأیید می‌کند (۷، ۸، ۱۳، ۱۵، ۱۶، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۳۰، ۳۴، ۳-۱). در شش هفته نخست دوره تمرینی، مقادیر کاهش hs-CRP قابل توجه نبود که این امر می‌تواند اثربخشی طول دوره تمرینی، شدت و مدت تمرین بر hs-CRP را بازگو کند. در این پژوهش، مدت فعالیت در اولین جلسه هفته هفتم ۴۵ دقیقه و سرعت تمرین نیز ۱۷ متر در دقیقه بود که به تدریج در آخرین جلسه به ۸۰ دقیقه و سرعت ۲۳ متر در دقیقه افزایش یافته است. در نتیجه، سازگاری‌های ایجاد شده و مقادیر بیشتر فعالیت بدنی، احتمالاً می‌تواند تغییرات معنی‌دار hs-CRP در ۶ هفته پایانی تمرین را توجیه کند. مطالعات انجام شده به وسیله کینگ^۱ و همکارانش (۱۵) و هم چنین دونوان^۲ و همکارانش (۴) نیز مؤید اثر شدت و مدت فعالیت ورزشی بر تغییرات شاخص‌های التهابی است. از سوی دیگر، ارتباط بین فعالیت بدنی و hs-CRP در چند پژوهش تأیید نشد (۲۹، ۲۴، ۲۳). این تناقض در یافته‌های پژوهشی را می‌توان به ارتباط ورزش و مقادیر پایه این شاخص، نوع و شدت تمرین، بیماری‌های التهابی و عفونی و عوامل دیگر نسبت داد. لذا نشان داده شد که وزن تمرینی، اثر قابل توجهی بر hs-CRP ندارد که این موضوع با اثر غیرمعنی‌دار این نوع تمرین بر چربی‌ها همسو است (۲۴). هم چنین مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات شدید بی‌هوازی و به ویژه از نوع برونگرا، باعث تحریک پاسخ مرحله حاد (APR) و در نتیجه، ترشح پروتئین‌های مثبت مرحله حاد (مثل hs-CRP) می‌شود (۱۰، ۲۸). با این وجود، هایلر^۳ و همکارانش (۱۳) افزایش مقادیر hs-CRP را بلافاصله پس از یک جلسه تمرین بلند مدت دوی ماراتون گزارش کرده‌اند.

1. King
2. Donovan
3. Hiller

با توجه به سازگاری‌های به وجود آمده در این ورزشکاران کاملاً ورزیده استقامتی، این افزایش را احتمالاً می‌توان به استرس مکانیکی ناشی از ضربات مکرر پا با زمین نسبت داد. نتیجه پژوهش ویس^۱ و همکارانش نیز مؤید این ادعاست (۳۹). این محققان دریافتند بیشترین و کمترین مقادیر شاخص‌های التهابی در ورزشکاران ورزیده رشته سه‌گانه (شنا، دوچرخه‌سواری و دویدن) به ترتیب در ورزش دو و شنا حاصل شده است. از سوی دیگر، فقط در رشته دو نیز افزایش معنی‌داری در مقادیر ترومبومدولین^۲ مشاهده شد که این امر حاکی از استرس مکانیکی و فعال‌سازی سلول اندوتلیال است. هم‌چنین بررسی جداگانه هر ورزش‌نشان داد که مقادیر hs-CRP غیر ورزشکاران، بیشتر از ورزشکاران بوده است که این امر می‌تواند ناشی از اثر تمرین و سازگاری با ورزش بر استرس و اثر مهارتی ورزش بر hs-CRP باشد (۳۹،۷).

فعالیت منظم بدنی، فواید قلبی عروقی شناخته شده‌ای دارد و تمرینات استقامتی آثار مفیدی در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی دارد و باعث افزایش ظرفیت حفاظتی قلبی عروقی در انسان‌ها (۲۷،۳۸-۲۵،۲،۵،۷،۸،۱۲،۱۶،۱۹،۲۱) و حیوانات (۶،۹،۱۲،۱۷،۴۰) و در نتیجه، کیفیت زندگی می‌شود. فعالیت بدنی احتمالاً از طریق چند سازوکار می‌تواند آثار محافظتی در مقابل بیماری‌های قلبی عروقی داشته باشد. فعالیت بدنی از طریق افزایش حجم خون و کاهش ویسکوزیته و افزایش حجم ضربه‌ای (۸)، افزایش Vo₂max (۳،۱۵،۱۶،۲۰،۳۰)، کاهش فشار خون در آزمودنی‌های مبتلا به پرفشارخونی (۹،۱۹،۳۸)، افزایش مدافعان آنتی‌اکسیدانی (۲۲،۳۸،۱۹)، تغییر چربی‌های خونی (۳،۴،۶،۹،۱۲،۱۷،۱۹،۳۰،۳۵،۳۸) به صورت غیرمستقیم بر دستگاه قلبی عروقی اثر می‌گذارد. از سوی دیگر، با توجه به تأثیر ضدالتهابی ورزش و ارتباط ورزش با مقادیر کمتر hs-CRP و هم‌چنین نقش چاقی و چربی خون در بروز آترواسکلروز و التهاب همراه با آن می‌تواند گویای این مطلب باشد که فعالیت منظم ورزشی و کاهش LDL-C و افزایش HDL-C، باعث بهتر شدن شاخص‌های التهابی می‌شود. برای مثال، اطلاعات پژوهش‌های مقطعی، نشان دادند که به ازای هر یک میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش HDL-C، کاهش ۲ و ۳ درصدی

1. Weiss

2. Trombomodulin

خطر بیماری قلبی عروقی به ترتیب در مردان و زنان رخ می‌دهد (۳۸). چندین پژوهش نیز نشان دادند که فعالیت هوازی منظم، باعث کاهش چربی‌های مضر در انسان (۳، ۱۲، ۱۹، ۳۵، ۳۸) و حیوانات (۶، ۹، ۱۲، ۱۷) شده است. از طرف دیگر، افزایش چربی به ویژه چربی‌های احشایی، باعث افزایش تولید سایتوکین‌های پیش‌التهابی (به ویژه IL-6 و TNF- α) در این بافتها می‌شود (۳، ۸، ۲۳، ۲۴). با افزایش تحرک سمپاتیکی، رهاش سایتوکین‌ها از بافت چربی نیز افزایش می‌یابد و نشان داده شده است که فعالیت ورزشی، باعث تحرک سمپاتیکی و از سوی دیگر سازگاری با تمرینات استقامتی باعث افزایش تحرک پاراسمپاتیکی می‌شود (۳، ۹، ۱۹، ۳۸). در این پژوهش نیز معلوم شد که تمرینات تناوبی هوازی، باعث افزایش معنی‌دار مقادیر HDL-C و کاهش LDL-C در مراحل گوناگون پژوهش و هم‌چنین بین گروه کنترل در مقایسه با گروه تمرینی شده است. این یافته درباره تأثیر تمرین‌های هوازی بر چربی‌های خونی با نتایج سایر پژوهش‌های انسانی و حیوانی منطبق است (۳، ۴، ۶، ۹، ۱۲، ۱۷، ۱۹، ۳۰، ۳۵، ۳۸). با توجه به ارتباط فعالیت بدنی با آمادگی قلبی تنفسی و ارتباط این دو با توده چربی بدن و در نتیجه چربی‌های خونی در انسان و حیوانات - که در بالا بدان اشاره شد - و از سوی دیگر با توجه به ارتباط شاخص‌های التهابی با چربی‌های خونی (۷، ۸، ۳۰)، می‌توان گفت تمرینات تناوبی هوازی در این پژوهش که با شدت ۵۰ تا ۷۵ درصد Vo2max به اجرا درآمد (۱۸، ۲۲) احتمالاً از طریق افزایش HDL-C و کاهش LDL-C و سایر چربی‌های خونی (اطلاعات مربوط به تغییر این چربی‌ها گزارش نشده است). باعث کاهش CRP در موش‌های ماده، مسن و چاق نژاد ویستار با ژنوم ۱۴۸۴۸ شده است.

به طور خلاصه، با توجه به فرضیه زمینه‌های التهابی آتروژنز، ارتباط فعالیت بدنی با مقادیر کمتر التهاب - که با hs-CRP سنجیده شده است - می‌تواند ریشه در ارتباط فعالیت ورزشی با مقادیر کمتر چربی بدن و چاقی مرکزی داشته باشد. براساس یافته‌های این پژوهش، فعالیت منظم هوازی با کاهش التهاب، همراه است و براساس این یافته‌ها مشخص شد که انجام تمرینات تناوبی هوازی نیز فواید تندرستی قابل توجهی را به دنبال دارد و از اینرو می‌توان گفت: آن دسته از افراد مسن که نمی‌توانند تمرینات دوییدن را به صورت مداوم انجام دهند، می‌توانند با انجام دادن آن فعالیت در چند نوبت متوالی از فواید و آثار محافظتی قلبی عروقی

ورزش، بهره لازم را ببرند. یکی از محدودیت‌های این پژوهش، عدم دسترسی به تکنیک سنجش میزان جذب اشعه ایکس مضاعف (DXA) برای آنالیز ترکیب بدن حیوانات بوده است. لذا پژوهش‌های کنترل شده بیشتری برای تأیید این دیدگاه در گروه‌های سنی مختلف و هم‌چنین سایر سازوکارهای احتمالی لازم است.

منابع:

1. Abramson, J.L., Vaccarino, V. (2002). Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged older us adults. *Arch. Intern. Med*: 162(11). 1286-92.
2. Bruunsgaard, H. (2005). Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation: *J. Leukoc. Biol.* 78(4):819-835.
3. Church, T.S., C.E. Barlow, C.P. Earnest, J.B. Kampert, E.L. Priest, and S.N. Blair. (2002). Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arteriosclerosis, Thrombosis and vascular Biology.* 22(11):869-76.
4. Donovan, G.O., Owen A., and et. al. (2005) Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 weeks of moderate - or high-intensity exercise of equal energy cost. *J. Appl. Physiol*: 1S10. 1152.
5. Fairey, A.S., K.S. Courneya, C.J. Field, G.Y. Bell, L.W. Jones, B.S. Martin, J.R. Mackey. (2005). Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors; a randomized controlled trail. *Brain. Behav. Immun* ; 19 (5):381-88.
6. Fiebig, R.G., J.M. Hollander, D. Ney, R. Boileau, E. Jeffery, and L.L. JI. (2002). Training down-regulates fatty acid synthase and body fat in obese zucker rats. *Med. Sci. Spo. Exer*: 34(7). 1106-1114.
7. Fleg, J.I. (2005). Physical activity as anti-inflammatory therapy for cardiovascular disease; *Prev. Cardiol* ;8(1);8-10.
8. Geffken, D.F., M. Cushman G.L. Burke, J.F. Polak, P.A. Sakkinen, R.P. Tracy. (2001). Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J epidemiology*: 153(3). 242-50.
9. Ghaemmaghami, F., A. Sassolas, G. Gauguelin, R. Favier, M. Vincent, J. Sassard, and C. Gharib (1986). Swim training on genetically hypertension rats of the Lyon Strain; effects on plasma lipids and lipoproteins. *J. Hypertension* : 4. 319-24.
10. Giffen, P.S., J Turton C.M. Andrews, P. Barrett, C.J. Clarke, K.W. Fung, M.R Munday, I. F. Roman, R. Smyth, k. Walshe, and M.J. York. (2003). Markers of experimental acute inflammation in the Wistar Han rat with particular reference to haptoglobin and C-reactive protein. *Molecular Toxicology – Springer – Verlag*. 10. 1007/S00204-003.
11. Haddock, B.L., H.P. Hopp, J.J Masong, G. Blix, and S.N Blair. (1998). Cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *Med. Sci. Spo. Exer* : 30(6). 893-98.

12. Hamilton, M.T., E. Areiqat, D.G Hamilton and L. Beg. (2001). Plasma triglyceride metabolism in humans and rats during aging and physical inactivity. *Int. J. Spo. Nutr. Exer. Metab* : 11(suppl) : S97-S104.
13. Hiller, W.D. B., L.M. Dierenfield, P.S. Douglas, M.L., Otool, E.E. Fortess, D.S. Yamada, L.J. Haseler, N.J. Shikuma, and D.L., Wong. (2003). C-reactive protein levels before and after endurance exercise. *Med. Sci. Spo. Exer* : 35(5). 121
14. Jayachandran, M., H. Okano, R. Chatrath, W.G. Owen, J.P, Mcconnell ,and V.M. Miller. (2004). Sex-Specific changes in platelet aggregation and secretion with sexual maturity in pigs. *J. Appl. Physiol*: 97. 1445-52.
15. King, C., and et.al. (2003). Inflammatory markers and exercise. Differences related to exercise type. *Med. Sci. Spo. Exer* : 35(4). 575-81.
16. Lamonte, M.J., L Durstine, F.G Yanowitz, T. Lim, K.D. DuBose, P. Davis, and B.E. Ainsworth. (2002).Cardiorespiratory fitness and C-reactive protein among a Tri-ethnic sample of women. *Circulation*. 106. 403-406.
17. Larry Durstine, J., K.A. Kenno, R.E. Shepherd. (1985). Serum lipoproteins of the Zuckers rat in response to an endurance running program. *Med. Sci. Spo. Exer*: 17(4). 567-73.
18. Lawler, J. M., S.K. Powers, J. Hammeren, and A.D. Martin (1993). Oxygen cost of treadmill running in 24-month-old Fischer-344 rats. *Med. Sci. Spo. Exer*. 25(11). 1259-1264.
19. Lippi, G., G.L. salvagno, and G.C. Guidi. (2005). Other advantages to aerobic exercise.*can. Med Assoc.J*: 173(9):1066-1066.
20. Mattusch, F., B. Dufaux, O. Heine, I. Mertens, and R. Rost.(2000). Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int. J. Spo. Med* : 21. 21-24.
21. Muylaert, S.J., T.S. Church ,S.N .Blair, and S.N. Facsm. (2003). Cardiorespiratory fitness (CRF) and C-reactive protein in premenopausal women. *Med. Sci. Spo. Exer* : 35(5). 69.
22. Naito, H. S. K., H.A.D. Powers, J. Aoki. (2001). Exercise training increases heat shock protein in skeletal muscles of old rats. *Med. Sci. Spo. Exer*. 33(5). 729-34.
23. Nassis, G.P., K. Papantakou, K. Skenderi, M. Triandafillopoulou, S.A. Kavauras, M. Yannakoulia, G.P. Chrousos, and L.S. Sidossis (2005). Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without Changes in body Weight, body Fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls *Metabolism*. 54(11);1472-79.
24. Nicklas, B.J., W. Ambrosius, S.P. Messier, G.D. Miller ,B.W .Peninx, R.F Loeser, S. Palla, E .Bleecker, and M. Pahor (2004). Diet-induced weight loss, exercise and chronic inflammation in older, obese adults : a randomized controlled clinical trail. *American J. Clini. Nutri* : 79(4). 544-51.
25. Nicklas, B.J., T. You, and M. Pahor. (2005). Behavioural treatment for Chronic systemic inflammation: effects of dietary Weight loss and exercise training: *CMAJ*: 172 (9): 1199- 209.
26. Obisesan, T.O., C. Leeuwenburgh, R.E. Ferrell, D.A. Phares, J.A. Mckenzie, S.J. Prior, J.M. Hagberg (2006). C-reactive protein genotype affects exercise training- induced Changes in insulin sensitivity. *Metabolism*: 55(4) : 453-60.

27. Okita, k., H. Nishijima, T. Murakei, T. Nagai, N. Morita, K. Yonezawa, K. Lizuka, H. Kawaguchi, A.A. Kitabatake (2005). Can exercise training weight loss Lower Serum C-reactive Protein levels?. *Arterioscler Thromb vasc. Biol*: 25(3):e20-1.
28. Phillips, T., A.C. Childs, D.M. Dreon, S. PhinneY, and C. Leeuwenburgh. (2003). A dietary supplement attenuates IL-6 and CRP after eccentric exercise in untrained males. *Med. Sci. Spo. Exer*: 35(12). 2032-37.
29. Rawson, E.S., P.S., Freedson S.K. Osganian, C.E. Matthews, G. Reed, I.S. Okene. (2003). Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein. *Med. Sci. Spo. Exer*: 35(7). 1160-66.
30. Reis, J.P., M.J Lamonte, B.E. Ainsworth, J.L., Durstine. (2003). C-reactive protein and cardiorespiratory fitness in an adult population. *Med. Sci. Spo. Exer*: 35(5). 68.
31. Ridker, P.M., N. Rifai, L. Rose. J.E. Buring, and N.R., Cook. (2002). Comparison of C-reactive protein and LDL cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New England J. Medicine*: 347. 1557-65.
32. Stauffer, B.L., G.L. Hoetzer, D.T. Smith, and C.A., Desouza. (2004). Plasma C-reactive protein is not elevated in physically active postmenopausal women taking hormone replacement therapy: *J. Appl. Physiol* : 96. 143-48.
33. Stefanska, A., G. Sypiewskay, and L. Stenterkiewicz (2005). Inflammatory markers and cardiovascular risk in Healthy Polish women across the menopausal transition. *Clin Chem* : 51(10):1893-95.
34. Taaffe, D.R., T.B Harris L. Ferrucci, J. Rowe, and T.E. Seeman. (2000). Cross – Sectional and prospective relationships of Interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons. The J. Gerontology series A. *Biolo. Sci. and Med. Sci* : 55. 709-11.
35. Tchernof, A., A. Nolan, C.K. Sites, P.A. Ades, E.T. Poehlman. (2002). Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*: 105(5). 564.
36. Visser, M., L.M. Bouter G.M Mcquillan, M.H, Wener, T.B. Harris. (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*: 282(22). 2131-35.
37. Wannamethee, S.G., Gordon D.O.L., and et. al. (2002). Physical activity and Hemostatic and Inflammatory Variables in Elderly men. *Circulation*: 105(15). 1785-90.
38. Warburton, D.E.R, C.W. Nicol, S.S.D. Bredin. (2006). Health benefits of physical activity; the evidence. *Can. med. Assoc. J.*: 174(6); 801-809.
39. Weiss, C., G. Seitel, P. Bartsch. (1998). Coagulation and thrombomodulin in response to exercise of different type and duration. *Med. Sci. Spo. Exer*: 30(8). 1205-10.
40. White, W. H. (1987). The laboratory rat. In T. Pool (Ed.): UFAW Handbook on the care and management of laboratory animals. 6th Ed. Longman scientific and technical, Harlow, UK.
41. Rifai, N., Bachorik P.S., and Alber J.J. (1999). Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA., Ashwood ER., Editors: *Tietz Textbook of clinical chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company: 809-61.