

# تأثیر تمرین‌های هوازی با شدت متوسط روی سطوح سرمی‌سیستاتین C، پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا و برخی عوامل خطرزای قلبی - عروقی زنان یائسه غیر فعال

مهناز خرم‌جاه<sup>۱</sup>، معصومه سرمیدیان<sup>۲</sup>، داود خورشیدی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، کرج، ایران، <sup>۲</sup> گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد زرنديه، زرنديه، ایران، <sup>۳</sup> گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساوه، ساوه، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۲/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۹/۱۵

## چکیده

**زمینه و هدف:** خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در زنان پس از یائسگی افزایش می‌یابد. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین‌های هوازی با شدت متوسط بر سطوح سرمی‌سیستاتین C و برخی از عوامل خطرزای قلبی - عروقی در زنان یائسه غیرفعال بود.

**روش بررسی:** در این پژوهش نیمه تجربی، ۲۴ زن یائسه غیر فعال (۶۵-۵۰ سال) به صورت تصادفی در دو گروه تجربی (۱۴ نفر) و کنترل (۱۰ نفر) تقسیم شدند. گروه تجربی تمرین‌های هوازی را با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه، ۳ روز در هفته و به مدت ۱۰ هفته انجام دادند. درصد چربی بدن و سطوح سرمی‌سیستاتین C، پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا، تری‌گلیسیرید، کلسترول، لیپوپروتئین کم چگال و پر چگال و فشار خون قبل و پس از ۱۰ هفته تمرین اندازه‌گیری شدند. برای تحلیل آماری داده‌ها از روش تحلیل کواریانس استفاده شد.

**یافته‌ها:** پس از اجرای تمرین‌های هوازی در سطوح سرمی‌سیستاتین C ( $p=0/76$ )، پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا ( $p=0/37$ )، تری‌گلیسیرید ( $p=0/48$ )، کلسترول لیپو پروتئین پرچگال ( $p=0/54$ )، کلسترول لیپو پروتئین کم چگال ( $p=0/86$ )، کلسترول ( $p=0/67$ )، درصد چربی بدن ( $p=0/57$ ) بین دو گروه کنترل و تجربی تغییر معنی‌داری مشاهده نشد ( $p>0/05$ ). هم‌چنین درمتغیر حداکثر اکسیژن مصرفی ( $p=0/03$ ) و فشار خون سیستول ( $p=0/04$ ) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه کنترل و تجربی وجود داشت.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرین‌های هوازی کوتاه مدت با شدت متوسط بر سطوح سرمی‌سیستاتین C و برخی عوامل خطرزای قلبی - عروقی مانند پروتئین واکنشی C، کلسترول، لیپو پروتئین پرچگال، لیپو پروتئین کم چگال و فشارخون در زنان یائسه غیر فعال تأثیری ندارد.

**واژه‌های کلیدی:** سیستاتین C، پروتئین واکنشی C، عوامل خطرزای قلبی - عروقی، تمرین هوازی، یائسگی

<sup>®</sup> نویسنده مسئول: معصومه سرمیدیان، زرنديه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد زرنديه، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی

Email: msarmadiyan2013@gmail.com

## مقدمه

امروزه بیماری‌های قلبی - عروقی، یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر، به خصوص در کشورهای توسعه یافته می‌باشد و هر ساله نزدیک به ۴۰ درصد از مرگ و میرها در جهان را به خود اختصاص می‌دهد (۱). یافته‌های پژوهشی نشان داده‌اند که یائسگی بدون توجه به سن، چاقی، فشارخون و دیگر عوامل مؤثر بیماری‌های قلبی - عروقی، می‌تواند با اولین نشانه‌های عملکردی بیماری قلبی همراه باشد (۲). زیرا با عدم ترشح استروژن در دوران یائسگی خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی نیز افزایش می‌یابد حال اگر یائسگی با مواردی مثل چاقی، فشارخون و دیگر عوامل مؤثر در ایجاد بیماری قلبی همراه باشد، می‌تواند ارتباط نزدیک‌تری با بروز بیماری‌های قلبی - عروقی داشته باشد (۳).

پر فشاری خون، بالا بودن چربی و لیپوپروتئین‌های خون، مصرف دخانیات، بی‌حرکی و دیابت از عوامل خطرزای سنتی یا پیشگویی کننده بیماری‌های قلبی محسوب می‌شوند و تا کنون مطالعه‌های بسیاری برای شناسایی بهترین شاخص یا پیشگویی کننده این بیماریها صورت گرفته است (۴). اگر چه افزایش کلسترول لیپوپروتئین کم چگال LDL-C و کاهش لیپوپروتئین پر چگال HDL-C شاخص‌های اصلی و عامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی محسوب می‌شوند، اما ۵۰ درصد تمام انفارکتوس‌های قلبی در بین افراد بدون هایپر لیپیدی اتفاق می‌افتد (۵)

بنابراین محققان به دنبال شاخص‌هایی هستند که با دقت و حساسیت بیشتری، خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را پیش‌بینی می‌کنند. پروتئین واکنشی C (hs-crp) به عنوان یکی از زیست‌نشانگرهای جدید پیش‌بینی کننده حوادث قلبی معروف می‌باشد (۶) که برخی از محققین آن را مهم‌ترین پیش‌بینی کننده به ویژه در زنان می‌شناسند (۷). این شاخص از کبد مشتق شده و تولید آن از سوی سایتوکین‌های عمومی که خودشان از منابع مختلفی ترشح می‌شوند، تحریک می‌شود (۸). سیستاتین C نیز یکی از عواملی است که اخیراً به عنوان عامل خطرزای قلبی مورد بحث قرار گرفته است. سیستاتین C یک پروتئین با ۱۲۲ اسید آمینه و وزن مولکولی پائین می‌باشد که آنزیم سیستین پروتئاز را مهار می‌کند و در تمام سلول‌های هسته‌دار بدن وجود دارد (۹). از میان عوامل خطرزای قلبی - عروقی نقش پیشگویی بلند مدت سیستاتین C می‌تواند برای تصلب شرایین، دو برابر سایر عوامل مؤثر باشد، زیرا پیش‌ماده ضروری برای جلوگیری از بی‌ثبات‌سازی پلاک است (۱۰). با توجه به اهمیت سیستاتین به عنوان شاخصی برای تعیین میزان احتمال خطر مرگ و میر ناشی از حوادث قلبی - عروقی حاد و سکنه مغزی در افراد مسن‌تر، اهمیت بررسی عوامل مؤثر بر تغییرات آن در این گروه سنی بیشتر احساس می‌شود (۱۱ و ۱۲).

با توجه به ارتباط قوی که بین شاخص‌های التهابی و شروع بیماری‌های قلبی - عروقی وجود

تاثير تمرين هوازي روي سطوح سرمي سيستاتين C ، پروتئين واكنشي C

قرار گرفت كه در پايان تغييری در CRP مشاهده نشد (۱۸). هم‌چنين در زمينه تأثير تمرين‌های ورزشی بر سيستاتين C نتايج برخی مطالعه‌ها حاکی از آن است كه ۸ هفته تمرين هوازي در آب تأثيری بر سطوح سيستاتين C در زنان يائسه نداشته است (۱۷)، اما مطالعه‌های ديگري نشان دادند كه ۱۲ هفته ورزش هوازي منظم سطوح سيستاتين را در بيماران مبتلا به نقص كليوی متوسط يا شديد بهبود می‌دهد (۱۹).

با توجه به نتايج متناقص و بحث انگيز و از طرفی عدم وجود شيوه‌های تمريني مناسب و منظم با طول و دوره مشخص و با توجه به افزايش روز افزون جمعيت زنان يائسه و كمبود مطالعه‌ها در زمينه پيشگيري و معرفي راهكارهای غير دارویی و خود كنترلي از ابتلا به بيماری‌های قلبی و عروقی در اين گروه و هم‌چنين به دليل عدم وجود تحقيق‌هایی كه به طور هم‌زمان تأثير فعاليت‌های ورزشی را بر هر دو سطوح سرمي سيستاتين C و ساير عوامل خطرزای قلبی - عروقی، مورد بررسی قرار داده باشد، از سوی محقق‌ها انجام پژوهش‌های متنوعی در اين زمينه احساس می‌شود. بنا بر اين تحقيق با هدف بررسی تأثير ۱۰ هفته تمرين‌های هوازي با شدت متوسط بر ميزان سطوح سرمي سيستاتين C و برخی عوامل خطرزای قلبی - عروقی در زنان يائسه غير فعال بود

#### روش بررسی

این پژوهش كه در سال ۱۳۹۲ در شهرستان زرنديه انجام شد، از نوع نیمه تجربی و

دارد، هر عاملی كه باعث کاهش این شاخص‌ها شود، احتمالاً حوادث قلبی - عروقی را نیز کاهش می‌دهد (۱۳). در این زمينه تحقيق‌ها نشان داده‌اند، عوامل متعددی مانند شرايط تغذیه‌ای، آنتی‌اكسیدان‌ها، آمادگی بدنی و ورزش بر شاخص‌های التهابی تأثير دارند (۱۴). به طور مثال افزايش فعاليت بدنی، سطح عوامل التهابی را در افراد سالم و نیز در افراد چاق و كسانی كه مبتلا به سندروم متابوليك و ديابت هستند، بهبود می‌بخشد به عبارت ديگر فعاليت بدنی باعث کاهش التهاب می‌شود (۱۵). در تحقيق‌ها گذشته تأثير ورزش بر شاخص‌های قلبی - عروقی جديد و سنتی مورد بررسی قرار گرفته و نتايج متناقضی ارايه گرديده است. به طور مثال نتايج برخی از اين تحقيق‌ها نشان داده‌اند كه هشت هفته تمرين ورزشی چه از نوع هوازي و چه از نوع بی‌هوازي اثر مطلوبی بر روي عوامل خطرزای قلبی مانند كلسترول، شاخص توده بدن (BMI)، HDL، LDL، VLDL، فشار خون سيستولی و فشار خون دياستولی داشته است (۱۶). نتايج مطالعه ديگري نیز نشان داد كه هشت هفته تمرين هوازي منتخب در آب باعث کاهش برخی عوامل خطرزای قلبی - عروقی مانند تري گليسريد، LDL و كلسترول در زنان يائسه می‌شود (۱۷). در مقابل برخی تحقيق‌ها نشان دادند كه ۱۲ هفته تمرين هوازي با شدت متوسط در سطوح CRP زنان يائسه تأثير معنی‌داری نداشته است. به طور مثال اثر يك دوره تمرين هوازي ۱۴ هفته‌ای (۵۰ دقيقه روي دوچرخه ارگومتر) بر CRP زنان سالم ميانسال مورد بررسی

کاربرد و طرح آن به صورت پیش‌آزمون - پس‌آزمون با گروه‌های تجربی و کنترل می‌باشد. برای انتخاب آزمودنی‌ها، از بین زنان یائسه، ۲۴ زن یائسه غیر فعال که داوطلب شرکت در پژوهش بودند به طور هدفمند انتخاب شدند. معیارهای ورود عبارت بود از: زنان یائسه غیر فعال در ۶ ماه گذشته هیچ گونه فعالیت بدنی منظمی نداشتند و از آخرین دوره قاعدگی آنها حداقل یک سال گذشته بود. آنها هیچ گونه بیماری نظیر: بیماری‌های قلبی - عروقی، گوارشی، متابولیکی، کلیوی و ارتوپدی نداشتند، دارو و مکمل غذایی خاصی استفاده نمی‌کردند. معیارهای خروج نیز در مطالعه حاضر عدم همکاری از طرف آزمودنی‌ها در مدت اجرای پژوهش از جمله عدم شرکت در دو جلسه متوالی تمرین‌ها، داشتن بیماری‌های قلبی - عروقی و هر نوع بیماری دیگر، عدم یائسگی، مصرف دارو و مکمل بود.

این مطالعه به وسیله کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج مورد تأیید قرار گرفت. جهت رعایت ملاحظات اخلاقی ضمن توضیح اهداف پژوهش به آنان اعلام گردید، برای حضور در پژوهش اختیار تام داشته و در صورت تمایل، نتایج آزمون در اختیار آنها قرار خواهد گرفت. در نهایت با اخذ رضایت آگاهانه کتبی از آزمودنی‌ها و اعلام محرمانه ماندن پرسشنامه‌ها، آزمودنی‌ها شروع به تکمیل پرسشنامه‌ها کرده و نیز مورد معاینه و ارزیابی دقیق پزشکی قرار گرفتند و پس از این که به طور تصادفی

در دو گروه تجربی (۱۴ نفر) و کنترل (۱۰ نفر) قرار گرفتند، جلسه‌های تمرینی آغاز گردید. مشخصه‌های زنان یائسه غیر فعال در جدول ۱ نمایش داده شده است. قبل از شروع اجرای برنامه تمرینی، قد افراد با استفاده از قدسنج و با دقت  $\pm 0.1$  سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. وزن، BMI، درصد چربی بدن با استفاده از دستگاه ترکیب بدن مدل (Finland, Omron) مورد ارزیابی قرار گرفت. اکسیژن مصرفی بیشینه زنان یائسه غیر فعال با استفاده از آزمون استاندارد راکپورت برآورد شد (۱۳). همه اندازه‌گیری‌ها، پس از ۱۰ هفته تکرار شدند. از نظر تغذیه‌ای و عادات غذایی نیز آزمودنی‌ها دارای ویژگی‌هایی بودند به طوری که از رژیم غذایی خاصی پیروی نمی‌کردند و از مصرف هر گونه مکمل غذایی نیز اجتناب می‌کردند. به زنان یائسه غیر فعال توصیه شد که در طول تمرین نیز رژیم غذایی خود را مثل سابق اجرا نمایند.

آزمودنی‌های گروه تجربی به مدت ۱۰ هفته در یک برنامه تمرین هوازی با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت ۲۵ تا ۴۵ دقیقه و طی ۳ جلسه در هفته (روزهای یکشنبه و سه شنبه و پنج شنبه) شرکت کردند. این تمرین‌ها شامل: راه رفتن دویدن روی نوار گردان بود که در دو هفته اول با شدت ۶۵ درصد حداکثر ضربان قلب و مدت ۲۵ دقیقه شروع شده و هر دو هفته ۵ دقیقه به مدت زمان و هر چهار هفته ۵ درصد به شدت فعالیت اضافه می‌شد. به طوری که در پایان هفته دهم آزمودنی‌ها به مدت ۴۵ دقیقه با شدت ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب به

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های کولموگروف اسمیرنوف، لون و تحلیل کواریانس تجزیه و تحلیل شدند.

#### یافته‌ها

اطلاعات مربوط به ویژگی‌های بدنی و متغیرهای اندازه‌گیری شده دو گروه تجربی و کنترل در جدول ۱ نشان داده شده است. در این جدول نشان داده شده است که بین میانگین کلیه مشخصات بدنی و متغیرهای دیگر در دو گروه تجربی و کنترل در شروع مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $p > 0.05$ ). در جدول ۲ نتایج آزمون تحلیل کواریانس جهت مقایسه تغییرات بین دو گروه تجربی و کنترل و تعیین تأثیر تمرین بر متغیرهای پژوهش نشان داده شده است. بر اساس نتایج جدول ۲، پس از مداخله تمرین‌های ورزشی هوازی در متغیرهای سیستاتین C ( $F = 0.09$ ) و hs-crp ( $F = 0.81$  و  $P = 0.37$ )، تستی گلیسیرید ( $F = 0.52$  و  $P = 0.48$ )، کلسترول لیپوپروتئین پرچگال ( $F = 0.39$  و  $P = 0.54$ )، کلسترول لیپوپروتئین چگال ( $F = 0.03$  و  $P = 0.86$ )، کلسترول ( $F = 0.18$ ) و  $P = 0.67$  و درصد چربی بدن ( $F = 0.34$  و  $P = 0.57$ ) بین دو گروه کنترل و تجربی تغییرات معنی‌داری وجود نداشت ( $p > 0.05$ ). همچنین نتایج جدول ۲ نشان داد که در متغیر حداکثر اکسیژن مصرفی ( $F = 5.06$  و  $P = 0.03$ ) و فشار خون سیستول ( $F = 4.06$  و  $P = 0.04$ ) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه کنترل و تجربی وجود داشت.

فعالیت خود ادامه دادند. قبل از شروع برنامه تمرینی اصلی ۱۰ تا ۱۵ دقیقه برنامه گرم کردن شامل دویدن آهسته، حرکات کششی و جنبشی به وسیله آزمودنی‌ها به ترتیب انجام می‌شد. همین برنامه به مدت ۵ دقیقه به ترتیب به صورت دویدن نرم، حرکات جنبشی و کششی برای دوره بازیافت اعمال می‌شد (۲۰). برای کنترل شدت فعالیت از ضربان سنج دیجیتالی (China، Choicemme) استفاده شد. آزمودنی‌های گروه کنترل تنها فعالیت‌های بدنی عادی خود را انجام می‌دادند. پس از حدود ۱۰ ساعت ناشتایی در دو مرحله، قبل از شروع تمرین‌ها و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین مقدار ۵ میلی‌لیتر خون از سیاهرگ بازویی در وضعیت نشسته جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون پس از سانتریفیوژ و جدا کردن سرم تا زمان آزمایش در دمای  $70^{\circ}\text{C}$  درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. از آزمودنی‌ها درخواست شد از انجام هر گونه فعالیت ورزشی سنگین ۴۸ ساعت قبل از هر دو مرحله خون‌گیری پرهیز نمایند. سیستاتین C به روش الیزا و با استفاده از کیت تجاری (biovendor، جمهوری چک)، hs-crp به روش ایمینوتوربیدیمتریک و با استفاده از کیت تجاری (پارس آزمون، ایران)، HDL، LDL، کلسترول به روش Enzymatic selective protection / Endpoint و با استفاده از کیت‌های تجاری پارس آزمون و سطح‌تری گلیسیرید سرم با استفاده از کیت‌های تجاری پارس آزمون و با دستگاه اتوآنالیزر سلکترا، اندازه‌گیری شد.

جدول ۱: مقایسه ویژگی‌های بدنی و متغیرهای اندازه‌گیری شده در گروه‌های تجربی و کنترل زنان یائسه قبل از مداخله تمرینی

متغیر	گروه تجربی	گروه کنترل	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۵۴/۷۱ ± ۴/۶۴	۵۴/۵ ± ۲/۹۱	۰/۸۹
وزن (کیلوگرم)	۷۵/۳ ± ۱۵/۷	۷۱/۴۹ ± ۱۰/۷	۰/۱۷
درصد چربی	۴۳/۶ ± ۷/۲	۴۳/۳ ± ۵/۹	۰/۹
اکسیژن مصرفی بیشینه (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	۲۱/۵ ± ۶/۱	۱۹/۷ ± ۶/۲۳	۰/۴۸
فشارخون دیاستول (میلی متر جیوه)	۷/۷۹ ± ۱	۷/۵ ± ۱/۱۳	۰/۵۱
فشارخون سیستول (میلی متر جیوه)	۱۱/۲۷ ± ۱/۶۴	۱۱/۵ ± ۱/۶۳	۰/۷
لیپو پروتئین کم چگال (میلی گرم بر دسی لیتر)	۷۳/۸۵ ± ۴/۱۸	۷۰/۶ ± ۴/۰۶	۰/۰۷
لیپو پروتئین پرچگال (میلی گرم بر دسی لیتر)	۴۴/۷۸ ± ۴/۲	۴۷/۹ ± ۳/۲۱	۰/۰۶
تری گلیسیرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	۸۲/۴۸ ± ۳۶/۰۳	۸۸/۴۶ ± ۳۲/۳۷	۰/۶۸
کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۷۸/۸۵ ± ۳۶/۷۵	۱۷۸/۶ ± ۳۳/۷۸	۰/۹۸
پروتئین واکنشی C (نانوگرم بر میلی لیتر)	۵/۲ ± ۱/۳۲	۵/۲۲ ± ۱/۲۴	۰/۳۶
سیستاتین C (نانوگرم بر میلی لیتر)	۱۰۲۴/۳۵ ± ۳۷۵/۹	۱۰۲۹/۲ ± ۳۴۱/۳۷	۰/۳۸

جدول ۲: مقایسه ویژگی‌های بدنی و متغیرهای اندازه‌گیری شده در گروه‌های تجربی و کنترل زنان یائسه بعد از مداخله تمرینی

متغیر	گروه	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	F	سطح معنی‌داری
چربی بدن (درصد)	تجربی	۴۳/۶ ± ۷/۲	۴۰/۹ ± ۹/۰۴	۰/۳۴	۰/۵۷
	کنترل	۴۳/۳ ± ۵/۹	۴۱/۵ ± ۶/۰۸		
اکسیژن مصرفی بیشینه (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	تجربی	۲۱/۵ ± ۶/۱	۲۲/۹ ± ۵/۹۷	۵/۰۶	۰/۰۳
	کنترل	۱۹/۷ ± ۶/۲۳	۱۷/۹ ± ۴/۱۲		
فشارخون دیاستول (میلی متر جیوه)	تجربی	۷/۷۹ ± ۱	۸/۲۲ ± ۰/۸۸	۰/۵۲	۰/۴۸
	کنترل	۷/۵ ± ۱/۱۳	۷/۹۳ ± ۰/۵۳		
فشارخون سیستول (میلی متر جیوه)	تجربی	۱۱/۲۷ ± ۱/۶۴	۱۲/۲ ± ۱/۴۳	۴/۶۵	۰/۰۴
	کنترل	۱۱/۵ ± ۱/۶۳	۱۱/۱۵ ± ۱/۳۳		
لیپو پروتئین کم چگال (میلی گرم بر دسی لیتر)	تجربی	۷۳/۸۵ ± ۴/۱۸	۷۲/۵۷ ± ۴/۷۸	۰/۰۳	۰/۸۶
	کنترل	۷۰/۶ ± ۴/۰۶	۷۱/۷ ± ۵/۷۳		
لیپو پروتئین پرچگال (میلی گرم بر دسی لیتر)	تجربی	۴۴/۷۸ ± ۴/۲	۴۸/۷۱ ± ۳/۷	۰/۳۹	۰/۵۴
	کنترل	۴۷/۹ ± ۳/۲۱	۴۹/۸ ± ۵/۲۸		
تری گلیسیرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	تجربی	۸۲/۴۸ ± ۳۶/۰۳	۷۴/۲۵ ± ۲۸/۲۱	۰/۵۲	۰/۴۸
	کنترل	۸۸/۴۶ ± ۳۲/۳۷	۶۷/۳۴ ± ۱۴/۲۶		
کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	تجربی	۱۷۸/۸۵ ± ۳۶/۷۵	۱۵۳/۲۵ ± ۲۸/۷۷	۰/۱۸	۰/۶۷
	کنترل	۱۷۸/۶ ± ۳۳/۷۸	۱۵۸/۶ ± ۲۹/۴		
پروتئین واکنشی C (نانوگرم بر میلی لیتر)	تجربی	۵/۲ ± ۱/۳۲	۴/۷۷ ± ۰/۷۴	۰/۸۱	۰/۳۷
	کنترل	۵/۲۲ ± ۱/۲۴	۴/۱ ± ۰/۹۸		
سیستاتین C (نانوگرم بر میلی لیتر)	تجربی	۱۰۲۴/۳۵ ± ۳۷۵/۹	۸۲۲/۲۸ ± ۲۴۲/۶۲	۰/۰۹	۰/۷۶
	کنترل	۱۰۲۹ ± ۳۴۱/۳۷	۸۵۴/۱ ± ۲۵۶/۱۷		

## بحث

سیستاتين C یک پروتئين مهار کننده سيستئين پروتئيناز بوده که اخيراً به عنوان یکی از عوامل خطرزای قلبی - عروقی مورد توجه قرار گرفته است (۹). بر اساس یافته‌های جديد سطوح بالای سيستاتين C به طور معنی‌داری با وضعیت يائسگی در زنان يائسه ارتباط دارد (۲۱). با توجه به این که زنان در سن يائسگی با خطر حوادث قلبی - عروقی بیشتر روبرو می‌شوند، این تحقیق با هدف ارایه راهکار مناسب غیردارویی برای کاهش حوادث قلبی - عروقی در این افراد انجام گرفت. بنابر یافته‌های پژوهش حاضر ، ۱۰ هفته تمرين هوازي با شدت متوسط تأثیر معنی‌داری بر میزان سطوح سيستاتين C در زنان يائسه غیرفعال نداشت. در تحقیق مشابه با تحقیق حاضر، کتابی پور و همکاران عدم تغییر میزان سيستاتين C در زنان يائسه را به شاخص توده بدنی ، مدت و شدت کم تمرين‌ها و کم بودن تعداد آزمودنی‌ها نسبت داده‌اند (۱۷). همچنین حسینی کاخک و همکاران نتیجه گرفتند، ۸ هفته تمرين مقاومتی، تأثیری بر سطوح پلاسمایی پروتئين واکنشی C و سيستاتين C در دختران چاق نداشته است. کافی نبودن شدت و مدت تمرين‌ها از جمله علل احتمالی عدم تأثیر تمرين بر متغیرهای مذکور ذکر شده است (۱۱). در مقابل پچتر و همکاران (۲۰۰۳) نشان دادند، بعد از ۱۲ هفته ورزش منظم در آب ، میزان سيستاتين C در بیماران بانارسایی کلیوی خفیف تا متوسط کاهش می‌یابد. محققين در این پژوهش تغییرات سيستاتين C را به

تغییرات شاخص‌های عملکردی قلبی - تنفسی نسبت دادند. به طوری که نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد، با بهبود همه شاخص‌های عملکردی قلبی - تنفسی، میزان سيستاتين C نیز به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد (۲۲). برخی از پژوهش‌ها، ارتباط مثبتی را بین شاخص توده بدن با سطوح سيستاتين C نشان داده‌اند. به طوری که با کاهش BMI میزان سطوح سيستاتين C نیز کاهش می‌یابد (۲۳). در مطالعه حاضر نداشتن بیماری کلیوی مشخص و مشهود در نمونه‌ها، مدت و شدت کم تمرين‌ها، کم بودن تعداد آزمودنی‌ها و عدم تغییر در شاخص توده بدنی آزمودنی‌ها می‌توانند از دلایل احتمالی عدم تغییر سيستاتين C بعد از ۱۰ هفته تمرين هوازي باشند.

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد انجام ۱۰ هفته تمرين هوازي با شدت متوسط تأثیر معنی‌داری بر میزان CRP ندارد. در مورد سازوکارهایی که به موجب آن فعالیت ورزشی منظم توانسته باعث بهبود CRP شود، می‌توان به این موضوع اشاره کرد که CRP به طور غیرمستقیم تحت تأثیر بافت چربی است و چون چاقی ارتباط زیادی با IL-6 دارد و IL-6 هم محرک اصلی تولید کبدی CRP است، کاهش چربی بدن طی فعالیت بدنی ممکن است منجر به کاهش IL-6 و در نتیجه CRP شود (۲۴). بنابراین تمرين ورزشی ممکن است سطوح CRP را به طور مناسبی با کاهش توده چربی و از طریق تأثیرات مستقیم بر فرآیند التهاب کاهش دهد. از طرف دیگر برخی از مطالعه‌ها بهبود ساختار اندوتلیال و کاهش سلول‌های تک

هسته‌ای خون را از مکانیسم‌های کاهش CRP پس از تمرین می‌دانند (۲۵). نتایج پژوهش حاضر با نتایج برخی مطالعه‌های انجام شده هم‌خوانی دارد از آن جمله می‌توان به تحقیق جفری و همکاران اشاره کرد که نشان دادند، ۸ هفته تمرین‌های هوازی بر میزان CRP تأثیری ندارد. آنها در توجیه این نتایج، احتمال کافی نبودن مدت تمرین را مطرح کردند (۱۵). گری و همکاران نیز نتایج مشابه با نتایج پژوهش حاضر به دست آوردند. آنها کافی نبودن زمان کلی تمرین یا عدم انجام شدت و زمان خواسته شده از سوی آزمودنی را از دلایل عدم تغییر پروتئین واکنشی C بعد از ۱۲ هفته برنامه تمرین ورزشی گزارش کردند (۲۶). برخی محققان کاهش درصد چربی و کاهش وزن را بعد از تمرین‌های هوازی، برای بهبود سطوح پروتئین واکنشی C ضروری می‌دانند (۲۷). به طوری که کالبرت و همکاران نشان دادند، برنامه شش ماهه کاهش وزن و تمرین مقاومتی هوازی به کاهش غلظت‌های پروتئین واکنشی C در زنان چاق یائسه منجر می‌شود (۲۸). با توجه به این که ارتباط قوی و مثبتی بین مقادیر پایه شاخص‌های التهابی و مقدار کاهش آن در اثر تمرین‌های ورزشی وجود دارد، ممکن است مکانیسم عدم کاهش مقادیر پروتئین واکنشی C با سطوح عادی و طبیعی آن ارتباط داشته باشد. شواهد پژوهشی نشان داده‌اند هر قدر مقادیر پایه شاخص‌های التهابی بیشتر باشد، تأثیر تمرین بر این شاخص‌ها بارزتر است (۲۹). برخی محققین نیز در گزارش‌های خود اعلام داشتند که تمرین‌های ورزشی

به تنهایی نمی‌تواند دلیل کاهش CRP باشد، بلکه باید برنامه تمرینی همراه با برنامه رژیم غذایی و کاهش وزن باشد (۳۰). نتایج پژوهش انجام شده با برخی نتایج در دسترس مغایر است. از جمله نتایج تحقیق لاکا و همکارانش که بیان کردند، ۵ ماه تمرین هوازی، موجب کاهش میزان پروتئین واکنشی C می‌شود (۳۱). همچنین سهیلی و همکاران نیز نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی در مردان مسن باعث کاهش معنی دار پروتئین واکنشی C می‌شود (۳۲). در مطالعه حاضر کنترل دقیقی بر رژیم غذایی آزمودنی‌ها انجام نشد، تنها به آنها توصیه شد در مدت اجرای مطالعه از رژیم غذایی طبیعی و معمول خود پیروی کنند و در آن تغییری ایجاد نکنند. زیرا هدف این مطالعه تنها بررسی مداخله ورزشی بر متغیرهای مورد نظر بود. از طرف دیگر در مطالعه حاضر حجم تمرین به تدریج افزایش یافت تا دوره نسبتاً کوتاه تمرینی جبران شود که ظاهراً برای اثرگذاری بر متغیرها باز هم کافی نبوده است. از دلایل احتمالی دیگر که باعث عدم تغییر میزان CRP در آزمودنی‌های پژوهش حاضر شده است می‌توان به شدت و مدت کم تمرین‌ها و در نتیجه عدم کاهش بافت چربی اشاره کرد.

بنابر یافته‌های پژوهش حاضر، تغییر معنی‌داری در نیم‌رخ لیپیدی خون LDL-C تری‌گلیسیرید، کلسترول و افزایش HDL پس از اجرای ۱۰ هفته تمرین هوازی مشاهده نشد. در مورد تغییرات لیپوپروتئین‌های خون با ورزش، یافته‌های برخی تحقیق‌ها نشان داده‌اند که ورزش، فعالیت آنزیم



محققين هم معتقدند کاهش وزن (کاهش درصد چربی) برای اثرگذاری تمرين برچربی های خون مهم است، ولی کاهش وزن لازمه تغييرات در ليپوپروتئين های پلاسما نمی باشد (۳۹). ثالثاً، تمرين های هوازي و قدرتی برنيمرخ ليپیدی به ويژه HDL در افرادی که سطح طبیعی و نرمال از TG دارند تأثير زيادی نخواهد داشت (۴۰). از طرفی نتایج تحقيق های پيشين ارتباطی را بين تغييرات CRP با تغييرات نيم رخ ليپیدی نشان داده اند، به طوری که برخی از آنها نشان داده اند که، به علت کاهش درصد چربی بدن آزمودنی ها و افزایش سطوح HDL و کاهش سطوح کلسترول تام، تری گلیسيريد و LDL میزان سطوح پروتئين واکنشی C در مردان چاق بعد از ۱۳ هفته تمرين مقاومتی کاهش یافته است (۴۱). مطالعه حاضر با محدودیت هایی مانند، کمبود حجم نمونه، عدم کنترل دقیق تغذيه و فعاليت های حرکتی روزانه آزمودنی ها همراه بود. هر چند برای کاهش تأثير عوامل مداخله گر به آزمودنی ها تأکید شده بود در طول مدت مطالعه از هر گونه تغيير در رژيم غذایی و فعاليت های عادی خود بپرهيزند. با توجه به محدودیت های پژوهش حاضر، پيشنهادهای می شود پژوهشگران برای انجام پژوهش های مشابه، حجم نمونه را بالا ببرند و عوامل مؤثر بر متغیرها را کنترل نمایند.

#### نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد اجرای ۱۰ هفته تمرين هوازي با شدت متوسط بر سطوح

ليپوپروتئين لپياز و لستين کلسترول آسپل ترانسفران را نیز افزایش می دهد، که این دو آنزيم کاهش LDL تری گلیسيريد و کلسترول و افزایش HDL را سبب می شوند. از سویی ديگر آنزيم ليپوپروتئين لپياز، کاتابوليسم VLDL و LDL بعد از ورزش هوازي را افزایش می دهد (۳۳). تحقيق های مشابه پژوهش حاضر نشان دادند، که تمرين های کوتاه مدت تنها می تواند بر برخی ليپوپروتئين های خون تأثير معنی دار داشته باشد (۳۴). در مقابل نتایج برخی تحقيق های گذشته نیز مغاير نتایج به دست آمده از تحقيق حاضر است (۳۵). در مجموع محققين معتقدند HDL-C و LDL-C به سختی تحت تأثير تمرين قرار می گیرند و به ويژه HDL-C متأثر از شدت تمرين می باشد. شاید بتوان شدت و مدت تمرين ها را علت حصول این نتایج دانست. به طور کلی نگاهی جامع به تحقيق ها در زمينه اثر تمرين (هوازي و قدرتی) بر نيمرخ ليپیدی چند نکته مهم را روشن می سازد؛ اولاً، مدت طولانی تر تمرين ها می تواند مؤثرتر باشد، چرا که اکثر تحقيق های اثرگذاری تمرين را گزارش نموده اند از برنامه های تمرینی با مدت طولانی تر (مثلاً ۱۶، ۲۰ یا ۲۴ هفته) استفاده کرده اند (۳۶ و ۳۰). ثانياً، درحالی که برخی پژوهشگران معتقدند که تمرين های ورزشی به ندرت بر سطوح TC و LDL اثر می گذارند مگر این که با کاهش رژيم غذایی یا کاهش وزن همراه باشند (۳۷). تحقيق های ديگر نشان می دهد که تمرين های ورزشی مستقلاً و صرف نظر از اثر روی وزن می تواند بر نيمرخ ليپیدی خون تأثير مطلوب بگذارد (۳۸) برخی

سرمی‌سیستاتین C ، hs-crp ، LDL ، HDL ، تری‌گلیسیرید، کلسترول زنان یائسه غیر فعال تأثیری ندارد. احتمالاً افزایش شدت و مدت تمرین و کنترل رژیم غذایی آزمودنی‌ها می‌توانست در ایجاد تغییرات مطلوب مؤثر باشد. با این حال با توجه به محدودیت‌های پژوهش حاضر، لزوم انجام پژوهش‌های بیشتر برای درک ساز و کارهای مرتبط و مسئول به منظور پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی ضروری به نظر می‌رسد.

#### تقدیر و تشکر

در پایان از کلیه شرکت‌کنندگان حاضر در پژوهش و کسانی که ما را در این پژوهش یاری نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

## REFERENCES

- 1.Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252(4): 283-94.
- 2.Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
- 3.Matthew J Sharman, Jeff S Volek. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-lowcarbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men.*Clin Sci* 2004; 107: 365-9.
- 4.Sitiwicheanwong R, Ariyapitipun T, Gulsatitporn S, Nopponpunth V, Abeywardena M, Dahlan W. Alteration's of atherogenic low-density lipoproteins and serum fattyacids after 12 week moderate exercise training in sedentary Thai women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16(4): 602-8.
- 5.Buyukyazi G. The effects of eight-week walking programs of two different intensities on serum lipids and circulating markers of collagen remodelling in humans. *Science & Sports* 2008; 23: 162–9.
- 6.Stauffer BL, Hoetzer GL, Smith DT, Desouza CA. Plasma C-reactive protein is not elevated in physically active postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *J Appl Physiol*. 2004; 96 (1): 143-8.
- 7.Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342(12): 836-43.
- 8.Kim DJ, Noh JH, Lee BW, Choi YH, Jung JH, Min YK, et al. A white blood cell count in the normal concentration range is independently related to cardiorespiratory fitness in apparently healthy Korean men. *Metabolism* 2005; 54: 1448-52.
- 9.Habibzadeh M. Cystatin C as an index of kidney function and new risk factor for cardiovascular disease. *J Medicine Laboratory* 2006; 23: 20-1.
- 10.Niccoli P, Conte M, Bona RD, Altamura L, Siviglia L, Dato I, et al. Cystatin C is associated with an increased coronary atherosclerotic burden and a stable plaque phenotype in patients with ischemic heart filtration rate. *Atherosclerosis* 2008; 198(2): 373-80.
- 11.Hoseini Kakhak A, Amiri Parsa T, Haghghi A, Askari R, Chamri M,Hedayati M. Influence of resistance training on C reactive protein and Cysain C in obese girls. *Daneshvar J* 2009;16(85): 9-18.
- 12.Noori Habashi A. Investigating cardiovascular risk factor in active and non active old ages.*Harkat* 2003; 16: 79-89.
- 13.Arent SM, Landers DM, Etnier JL. The effects of exercise on mood in older adults: A meta-analytic review. *Journal of Ageing and Physical Activity* 2000; 8: 407-30.
- 14.Matthys Jill M, Christopher DL. The effect of different activity modes on attitudes towards physical activity. *IAHPERD Journal* 1998; 31(2): 24-26.
- 15.Jeffrey A, Victiria J, vieira M, Todd K. Exercise ,inflammation and immunity 2000; 24: 585-99.
- 16.Alijani A. The effects of 8 weeks aernoc and amaerpbic training on a number of cardiovascular risk factors of male students of shahid chamran Universithy. *Harkat* 2002; 11: 5-22.
- 17.Ketabi Poor M, Koushki Jahromi M, Salesi M, Sabori AR. The effect of 8 weeks of aerobic exercise in water Cystatin elected and some risk factors of cardio - vascular postmenopausal women. *Journal of Medical Sciences* 2013; 6: 615.
- 18.Sabatir MJ, Schwark EH, Lewis R, Sloan G, Cannon J, and McCully K. femoral remodeling after aerobic exercise training without weight loss in women. *Dynamic Medicine* 2008. 7:13.
- 19.Pechter Ü, Maaros J, Mesikepp S, Veraksits A , Ots M. Regular low-intensity aquatic exercise improves cardio-respiratory functional capacity and reduces proteinuria in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 624-5.
- 20.Tartibian B, Zarneshan A. The effect of 10 weeks of selective aerobic exercise on serum 17 beta estradiol (breast cancer biomarker) and obesity in postmenopausal women. *olympic* 2008; 3(43) :46-52.
21. Liu P, Ma F, Lou H, Zhu Y. Relationship between cystatin C and metabolic syndrome among Chinese premenopausal and postmenopausal women without recognized chronic kidney disease. *menopause* 2015; 22(2): 217-23.
- 22.Pechter U. Beneficial effects of water- based exercise in patients with chronic kidney disease.*Inter. J Rehabil Res* 2003; 26(2): 153-6.
- 23.Elliott K, Sale C, Cable N. Effects of resistance training and detraining on muscle strengthand blood lipid profiles in postmenopausal women. *Br J Sports Med* 2002; 36(5): 340-4.
- 24.Famarzi,M. Relationship ofphysical activity, cardiovascular fitnessand CRPin athletes andnon-athletes. *Motion Magazine* 2008; 36:151-64.

25. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: asystematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med* 2010; 40(19): 397-415.
26. Wong PCH, Chia AYH, Tsou IYY, Wansaicheong GKL, Tan B, Wang JCK, et al. Effects of 12-Weeks Exercise Training Programme on Aerobic Fitness, Body Composition, Blood Lipids and C-Reactive Protein in Adolescents With Obesity. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 286-93.
27. Attarbashi Moghadam B, Bagheri H, Hadian Tavakol and Salarifar. Effects of Strengthening Exercise on Serum C-Reactive Protein After Coronary Artery Bypass Grafts. *Iranian J publ Health* 2008; 37(2): 93-100.
28. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: finding from the health, aging and body composition study. *J AM Geriatr Soc* 2004; 52:1098-104.
29. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. OverWeight, obesity, and elevated serum cystatin c levels in adults in the united states. *The American Journal of Medicine* 2008; 121: 341-8.
30. Saunders J, Mummery WK. Determinants of physical activity intention in the elderly: Role of lifetime physical activity. 5th IOC World Congress on Sport Sciences, Australia 1990.
31. Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, et al. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study. *Eur Heart J* 2005; 26 (19):2018-25.
32. Soheili SH, Gaeini AA, Souri R. The effect of resistance training on systemic inflammatory markers in old men. *Olympic* 2009; 4(48): 51-62.
33. Wilund KR, Feeney LA, Tomayko EJ, Weiss EP, Hagberg JM. Effects of endurance exercise training on markers of cholesterol absorption and synthesis. *Physiol Res* 2009; 58(4):545-52.
34. Miller ER, Erlinger TP, Young DR, Jehn M, Charleston J, Rhodes D, et al. Results of the diet, exercise, and weight loss intervention trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002; 40(5): 612-8.
35. Simon JA, Smoll FL. An instrument for assessing children's attitudes toward physical activity. *Research Quarterly* 1974; 45: 407-15.
36. Leon AS, Gaskill SE, Rice T, Bergeron J, Gagnon J, Rao DC, et al. Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE Family Study. *Int J Sports Med* 2002; 23(1):1-9.
37. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson P. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 2002, 22 (6): 385-98.
38. Krus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effect of The Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347(19):1483-92.
39. Sharma AM. Effects of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2008; 348:1494-6.
40. Zmuda JM, Yurgalevitch SM, Flynn MM, Bausserman LL, Saratelli A, Spannaus-Martin DJ, et al. Exercise training has little effect on HDL levels and metabolism in men with initially low HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 1998;137(1): 215-21.
41. Haghghi AH, Hamedinia MR, Jamili P. The effect of resistance training on CRP in obese male. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 2006; 4(13): 204-210.

# The Effect of Moderate-intensity Aerobic Training on Serum Levels of Cystatin C with High Sensitivity, C-reactive Protein and Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women

Khorrarnjah M<sup>1</sup>, Sarmadiyan M<sup>2\*</sup>, Khurshidy D<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Karaj, Iran, <sup>2</sup>Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Zarandieh unit, Zarandieh, Iran, <sup>3</sup>Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Saveh Branch, Saveh, Iran

Received: 25 Apr 2016

Accepted: 5 Dec 2016

## Abstract

**Background and aim:** The risk of cardiovascular disease in women increases after menopause. The aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise at moderate intensity levels of cystatin C and some cardiovascular risk factors in inactive postmenopausal women.

**Methods:** In this quasi-experimental study, 24 sedentary postmenopausal women (50-65 years) were randomly divided into two experimental groups (n=14) and control group (n=10) groups. The experimental groups performed an aerobic training with 65 to 75% of maximum heart rate, 3 days per week for 10 weeks. Body fat percentage and serum levels of cystatine C with high sensitivity, C-reactive protein, HDL, LDL, triglyceride, cholesterol and blood pressure were measured at baseline and after training. Data were analyzed using analysis of covariance test.

**Results:** No significant difference was seen after performing aerobic training on serum levels of cystatin C (p=0.761), C-reactive protein with high sensitivity (p=0.378), triglyceride (p=0.48), high-density lipoprotein (p=0.54), low-density lipoprotein cholesterol (p=0.86), cholesterol (p=0.67), percent body fat (p=0.57) between the two groups. There was no significant difference between control and experimental groups in the variable maximal oxygen uptake (p = 0.035) and systolic blood pressure (p =0.04).

**Conclusion:** It seems that short-term aerobic training have no effect on serum levels of cystatin c and some moderate-intensity cardiovascular risk factors like reactive protein C, total cholesterol, high density lipoproteins, lipoprotein help disabled density and blood pressure in inactive postmenopausal women.

**Key words :** Cystatine C, C-reactive Protein, Cardiovascular Risk Factors, Aerobic Training, Menopausal

**Corresponding author:** Sarmadian M, Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Zarandieh unit, Zarandieh, Iran

**Email:** msarmadiyan2013@gmail.com

**Please cite this article as follows :**

Khorrarnjah M, Sarmadiyan M, Khurshidy D. The Effect of Moderate-intensity Aerobic Training on Serum Levels of Cystatin C with High Sensitivity, C-reactive Protein and Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women. Armaghane-danesh 2016; 21 (9): 887-899.