

## آثار یک دوره بی‌تمرینی به دنبال برنامه تمرین هوازی بر شاخص‌های التهابی جدید

دکتر مهدی مقرنسی<sup>۱</sup>، دکتر عباسعلی گائینی<sup>۲</sup>، دکتر داریوش شیخ‌الاسلامی وطنی<sup>۳</sup>

۱. استادیار دانشگاه سیستان و بلوچستان

۲. استاد دانشگاه تهران

۳. استادیار دانشگاه کردستان

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۷/۷/۲۸

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۲/۲۸

### چکیده

هدف این پژوهش، مطالعه آثار ۴ هفته بی‌تمرینی به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی بر شاخص‌های التهابی جدید بود. بدین منظور ۴۲ سر موش نر ۳ ماهه نژاد ویستار به صورت تصادفی در دو گروه تجربی (تعداد ۲۴ سر موش با وزن  $20.2 \pm 1.1$  گرم) و کنترل (تعداد ۱۸ سر موش با وزن  $20.1 \pm 1.2$  گرم) قرار گرفتند. برنامه تمرینی ابتدا به مدت ۱۲ هفته و هفته‌ای ۳ جلسه، با شدت (۵۵ تا ۸۵ درصد  $VO_{2max}$ ) و مدت تعیین شده اجرا شد. پس از ۲۴ جلسه تمرین، ۶ سر موش از آزمودنی‌های این گروه، بی‌تمرینی را تجربه کردند تا آثار بی‌تمرینی مطالعه شود. خونگیری پس از ۱۴ ساعت به صورت ناشتا در مراحل مختلف تمرین با شرایط مشابه انجام گرفت و مقادیر sICAM-1 با استفاده از کیت تجاری الایزا شرکت R&D و IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$  از کیت‌های تجاری الایزا شرکت Koma اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های کولموگروف-اسمیرنوف، اندازه‌گیری‌های مکرر و آزمون تعقیبی LSD و آزمون t مستقل تجزیه و تحلیل شدند. نتایج نشان داد مقادیر متغیرهای گروه تمرینی در مراحل مختلف پژوهش کاهش یافته که این کاهش پس از ۸ هفته تمرین معنی‌دار نبوده است به گونه‌ای که sICAM-1 از  $3473.0 \pm 560.80$  به  $3430.0 \pm 728.01$  و IL-1 $\beta$ ، ( $p=0/122$ ) و نیز از  $2188 \pm 252/92$  به  $2110 \pm 283/72$  ( $p=0/072$ ) و TNF- $\alpha$  از  $1257 \pm 55/71$  به  $1248 \pm 50/69$  پیکوگرم بر میلی لیتر ( $p=0/163$ ) تغییر یافت. اما با تداوم تمرین، پس از ۱۲ هفته در انتهای پژوهش این تغییرات معنی‌دار دیده شد به گونه‌ای که sICAM-1 از  $3430.0 \pm 728.01$  به  $3430.0 \pm 728.01$  و IL-1 $\beta$ ، ( $p=0/000$ )  $3330.0 \pm 570/08$  از  $2110 \pm 283/72$  به  $1940 \pm 267/86$  ( $p=0/002$ ) و TNF- $\alpha$  از

مشخص شد، اگرچه ۴ هفته بی تمرینی به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی در شاخص‌های التهابی  $1248 \pm 50/69$  به  $1194 \pm 57/71$  پیکوگرم بر میلی لیتر ( $p=0/016$ ) تغییر نشان داد. همچنین



تغییر معنی داری ایجاد نکرد [sICAM-1] از  $34300 \pm 728/01$  به  $34600 \pm 692/82$  ( $p=0/070$ )،  $IL-1\beta$  نیز از  $2110 \pm 283/72$  به  $2134 \pm 295/35$  ( $p=0/090$ ) و  $TNF-\alpha$  از  $1248 \pm 50/69$  به  $1254 \pm 50/79$  ( $p=0/070$ ) پیکوگرم بر میلی لیتر، اما آثار بی تمرینی در مقایسه با گروه تمرینی معنی دار دیده شد [sICAM-1] از  $34600 \pm 692/82$  در مقایسه  $33300 \pm 570/08$  ( $p=0/006$ )،  $IL-1\beta$  از  $2134 \pm 295/35$  در مقایسه  $1940 \pm 267/86$  ( $p=0/003$ ) و  $TNF-\alpha$  از  $1254 \pm 50/79$  در مقایسه  $1194 \pm 57/71$  ( $p=0/016$ ) پیکوگرم بر میلی لیتر. به طور کلی، با توجه به نتایج به دست آمده می توان گفت، ۴ هفته بی تمرینی می تواند سازگاری های مفید و مطلوب ایجاد شده در نتیجه تمرین را از بین برد و بدن را در معرض خطر آسیب های التهابی آتروژنز قرار دهد.

**کلیدواژه های فارسی:** تمرین هوازی، بی تمرینی، مولکول چسبان بین سلولی،  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1\beta$ ، شاخص های التهابی.

## مقدمه

شواهد زیادی نشان می دهند فرایندهای التهابی در هر یک از مراحل آتروژنز کاملاً درگیر می باشند (۱-۴). مشخص شده است که میانجی های التهابی از قبیل اینترلوکین با زیر رده اول بتا ( $IL-1\beta$ )<sup>۱</sup>، عامل نکروز دهنده آلفا ( $TNF-\alpha$ )<sup>۲</sup> و نیز مولکول چسبان بین سلولی<sup>۳</sup> (sICAM-1) در پاسخ های التهابی نیز نقش دارند و به عنوان شاخص های التهابی جدید شناسایی شده اند (۴-۷). با توجه به ارتباط بین مولکول های چسبان سلولی و میانجی های التهابی، مشخص شده است که این میانجی های التهابی در چسبندگی، افزایش نفوذپذیری و مهاجرت گلبول های سفید به محل بروز عفونت و التهاب دارای نقش هستند و ارتباط قوی ای بین شاخص های التهابی و شیوع بیماری های قلبی و عروقی دیده شده است (۸، ۹). هرچند، افزایش کلسترول لیپوپروتئین کم چگال ( $LDL-C$ )<sup>۴</sup> و کاهش کلسترول لیپوپروتئین پر چگال ( $HDL-C$ )<sup>۵</sup> به عنوان عامل خطر بیماری های قلبی و عروقی می باشند، ولی گزارش ها نشان می دهند بعضی از افراد با  $LDL-C$  و  $HDL-C$  طبیعی به بیماری های قلبی و عروقی مبتلا بوده اند، و عوامل خطر سنتی بیماری های قلبی و عروقی (نیمرخ چربی) در شناسایی بسیاری از افراد در معرض خطر کارائی نداشته است، در حالی که شاخص های جدید بیماری های قلبی و عروقی

Interleukin-1 $\beta$ .1

Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ .2

Inter Cellular Adhesion Molecules.3

4. low Density Lipoprotein

5. High Density Lipoprotein

ICAM-1، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  در پیشگویی و پیش بینی خطر حوادث قلبی و عروقی از حساسیت و دقت بیشتری برخوردار می‌باشند (۱۱، ۱۰، ۴-۱). بنابراین هرگونه عملی که باعث شود شاخص‌های التهابی کاهش یابند، احتمال کاهش حوادث قلبی و عروقی را در پی دارد (۱۲).

نتایج پژوهش‌های انجام شده بسیاری حاکی از این است که پاسخ التهابی در نتیجه کاهش شاخص‌های التهابی پس از تمرین‌های منظم هوازی مهار می‌شوند (۱۴، ۱۳، ۹، ۷، ۵، ۴). از سوی دیگر، آثار احتمالی ناشی از بی‌تمرینی و کاهش آمادگی بر این شاخص‌ها که می‌تواند بر اثر عواملی از جمله، قطع تمرین، آسیب دیدگی و فرایند سالمندی رخ دهد نیز توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است. آداموپلوس و همکاران (۲۰۰۱)، آثار ۱۲ هفته تمرین هوازی و بی‌تمرینی را بر شاخص‌های التهابی در بیماران مبتلا به ناتوانی قلبی مزمن بررسی کردند. یافته‌های پژوهش نشان داده که تمرین‌های ورزشی کاهش معنی‌داری در شاخص‌های التهابی<sup>۱</sup> (sICAM-1، TNF- $\alpha$  و sVCAM-1) در مقایسه با دوره بی‌تمرینی ایجاد کرده است، در حالی که بین مقادیر بی‌تمرینی و مقادیر پایه شاخص‌های مذکور تفاوت معنی‌داری دیده نشده است. (۵). در پژوهش دیگری زیکاری و همکاران (۲۰۰۲) اشاره کرده اند، عدم تعادل بین دریافت و مصرف انرژی که به واسطه بی‌تمرینی صورت می‌گیرد و با افزایش وزن و چاقی افراد همراه می‌باشد، سبب افزایش مقادیر شاخص‌های التهابی ICAM-1، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  شده است (۹). فایل و همکاران (۲۰۰۳) در پژوهشی به مطالعه ورزشکاران پیشکسوتی پرداخته اند که دست کم ۱۵ سال (به طور متوسط ۳/۶ $\pm$ ۲۳ سال) در سطح ملی و بین‌المللی سابقه رقابتی داشته‌اند. این پژوهش، تعداد ۵۳ مرد ورزشکار و ۲۵ فرد غیر ورزشکار کنترل (دامنه سنی ۳۹ تا ۵۹ سال) را که هیچ‌گونه سابقه ورزش رقابتی نداشتند و همه آنها همانند گروه ورزشی ظاهراً سالم بودند، مورد مطالعه قرار داده است. نتایج نشان می‌دهد، ورزشکاران پیشکسوت فعال در مقایسه با ورزشکاران پیشکسوت غیرفعال، اضافه وزن کمتر (شاخص توده بدن و درصد چربی) و وضعیت شاخص‌های آتروژنز (TC، HDL-C، TG، TG/HDL-C) بهتری داشته اند. بین این متغیرها در افراد گروه کنترل و ورزشکاران پیشکسوت غیرفعال هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده است. در مقایسه با گروه کنترل غیر ورزشکار، افراد ورزشکار پیشکسوت که با ترک ورزش غیر فعال شده بودند، مقادیر نیمرخ چربی بدتری داشته‌اند (۱۵). در مطالعه مشابه دیگری نتایج پژوهش نشان داد در مردان ورزشکار پیشکسوت، افزایش وزن در

دوران پس از ترک ورزش با شیوع بیشتر عوامل خطر قلبی و عروقی همراه بوده است (۱۶). در حالی که جاسون و همکاران (۲۰۰۳) در پژوهشی به اثرات یک دوره بی‌تمرینی بر التهاب و عملکرد آندوتلیال در مردان تمرین کرده استقامتی پرداختند. نتایج نشان داد، مقادیر  $TNF-\alpha$ ،  $sICAM-1$ ،  $sVCAM-1$  و  $IL-6$  در دوره‌های تمرینی و بی‌تمرینی تفاوت معنی‌داری نداشتند (۱۷).

با مطالعه پژوهش‌های انجام شده در رابطه با آثار بی‌تمرینی بر شاخص‌های التهابی جدید  $sICAM-1$ ،  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$ ، با توجه به نو بودن موضوع، پژوهش‌های بسیار محدودی در ارتباط شاخص‌های التهابی جدید انجام شده است که احتمالاً به دلیل عدم کنترل عامل‌های اثرگذار، آثار بی‌تمرینی بر این شاخص‌ها کاملاً همسو و روشن نیست. مطالعات نشان می‌دهند عواملی مثل، نوع تغذیه، میزان مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها، استرس، استعمال دخانیات، شیوه زندگی، خلق و خو، مصرف الکل، وجود بیماری‌های التهابی، دیابت، نژاد و شرایط محیطی بر شاخص‌های التهابی تأثیر فراوانی دارند (۷، ۴). از این رو با توجه به مطالب گفته شده، چون پژوهشی که به مطالعه آثار بی‌تمرینی در گونه موش صحرائی با کنترل عوامل اثرگذار پردازد، یافت نشده است، لذا نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف پاسخگویی به اینکه یک دوره ۴ هفته‌ای بی‌تمرینی کاملاً کنترل شده به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی چه تأثیری بر شاخص‌های التهابی جدید خواهد داشت، ضرورت انجام این پژوهش را بیان می‌دارد.

### روش‌شناسی پژوهش

در پژوهش حاضر، تعداد ۴۲ سر موش صحرائی نر ۳ ماهه نژاد ویستار از موسسه واکسن و سرم‌سازی رازی تهیه شدند. حیوانات پس از انتقال به محیط پژوهش و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت، روی نوارگردان به طور تصادفی در دو گروه کنترل (شامل ۱۸ سر موش بدون هیچ نوع برنامه تمرینی در طول دوره) و تجربی (شامل ۲۴ سر موش دارای ۳ جلسه تمرین در هفته، به مدت ۱۲ هفته) قرار گرفتند (جدول شماره ۲). حیوانات به طور انفرادی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف ساخت شرکت رازی در محیطی با دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت  $50 \pm 5$  درصد نگهداری شدند. حیوانات از غذای سالم و استاندارد<sup>۱</sup> که از طریق موسسه رازی تهیه شد، استفاده کردند. همه حیوانات، آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

<sup>۱</sup> Palletted Standard Diet

با توجه به اینکه انجام انتقال و جابه‌جایی در حیوانات باعث استرس در آنها می‌شود، لذا پس از انتقال حیوانات به محیط پژوهش به مدت دو هفته تحت شرایط جدید نگهداری شدند و سپس با نحوه فعالیت روی نوارگردان آشنایی پیدا کردند. برای تحریک دویدن، یک شوک الکتریکی ملایم در انتهای دستگاه تعبیه شده بود. برای جلوگیری از آثار احتمالی شوک الکتریکی بر نتایج پژوهش در مرحله آشنا سازی با نوارگردان از طریق شرطی سازی با صدا به حیوانات آموزش داده شد تا از نزدیک شدن و استراحت در بخش انتهایی دستگاه خودداری کنند. برنامه تمرینی این پژوهش به مدت ۱۲ هفته و هفته‌ای ۳ جلسه با شدت ۵۵ تا ۸۵ درصد  $Vo_2max$  و مدت تعیین شده اجرا شد. در آغاز برای گرم کردن، آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرین، به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه می‌دویدند. در هر دقیقه به سرعت دستگاه دو متر بر دقیقه افزوده می‌شد تا به سرعت مورد نظر برسد و برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرین نیز سرعت نوارگردان به طور معکوس کاهش می‌یافت تا به سرعت اولیه برسد. سرعت برنامه تمرینی هفته‌های اول و دوم از ۱۵ متر بر دقیقه که تقریباً معادل ۵۵ درصد  $Vo_2max$  می‌باشد، آغاز شد و طبق جدول شماره ۱ از ابتدای هفته هفتم تا دوازدهم به ۳۰ متر بر دقیقه که تقریباً معادل ۸۵ درصد  $Vo_2max$  می‌باشد، ادامه یافت. مدت تمرین در گروه تجربی از هفته اول تا دوازدهم، روزانه طوری افزایش یافت که در آن مدت فعالیت از ۱۵ دقیقه در هفته اول به ۶۰ دقیقه در شروع هفته هشتم رسید و سپس تا پایان در این حد به صورت ثابت باقی ماند. این برنامه با توجه به هزینه اکسیژن طراحی شد که با شدت ۵۵ تا ۸۵ درصد  $Vo_2max$  به اجرا در آمد (۱۰، ۱۸).

جدول ۱. برنامه تمرین هوازی

مدت تمرین (دقیقه)	$\approx \%Vo_2max$	سرعت تمرین (متر بر دقیقه)	هفته‌های تمرین
۱۵	$\approx / ۵۵$	۱۵	اول
۱۵	$\approx / ۵۵$	۱۵	دوم
۲۰	$\approx / ۷۰$	۲۰	سوم
۲۵	$\approx / ۷۰$	۲۰	چهارم
۳۰	$\approx / ۷۸$	۲۵	پنجم
۴۰	$\approx / ۷۸$	۲۵	ششم
۵۰	$\approx / ۸۵$	۳۰	هفتم
۶۰	$\approx / ۸۵$	۳۰	هشتم
۶۰	$\approx / ۸۵$	۳۰	نهم
۶۰	$\approx / ۸۵$	۳۰	دهم
۶۰	$\approx / ۸۵$	۳۰	یازدهم
۶۰	$\approx / ۸۵$	۳۰	دوازدهم

از هر دو گروه در سه مرحله ارزیابی، شامل الف- جلسه اول (۲۴ ساعت پس از اولین جلسه تمرینی گروه تجربی)، ب- جلسه بیست و چهارم (۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی گروه تجربی در هفته هشتم)، ج- جلسه سی و ششم (۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی گروه تجربی در هفته دوازدهم) خونگیری به عمل آمد. پس از پایان ۲۴ جلسه تمرینی در هفته هشتم و خاتمه مرحله دوم ارزیابی، برای بررسی آثار بی تمرینی ۶ سر موش از آزمودنی‌های گروه تجربی به صورت تصادفی انتخاب شدند و تا پایان برنامه (هفته دوازدهم یا ۳۶ جلسه) بی تمرینی را تجربه کردند (در واقع، پس از ۲۴ جلسه تمرین، گروه تجربی به دو گروه تمرینی و بی تمرینی تقسیم گردید). ۶ سر موش باقی مانده در گروه تجربی (گروه تمرینی) به برنامه تمرین هوازی خود ادامه دادند. در هر مرحله ارزیابی، ۶ سر موش از هر گروه در شرایط ۱۴ ساعت ناشتایی با اتر بیهوش و با باز کردن شکم حیوان، خونگیری توسط سرنگ آغشته به هیپارین به طور مستقیم از قلب انجام گرفت. تمام مرحله‌های خونگیری با شرایط مشابه هنگام عصر انجام شد. در نهایت، برای استخراج پلاسما، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. برای آنالیز بیوشیمیایی و سنجش میزان sICAM-1 از کیت تجاری الیزا شرکت R&D آمریکا و IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  از کیت‌های تجاری الیزا شرکت Koma گره توسط دستگاه Elisa Reader مدل Spectera استفاده شد.

برای دسته‌بندی داده‌های خام و تنظیم جداول از آمار توصیفی استفاده شد. برای تشخیص همسانی و طبیعی بودن اطلاعات مربوط به آزمودنی‌های گروه‌های پژوهش، آزمون کولموگروف- اسمیرنوف مورد استفاده قرار گرفت و سپس از آزمون اندازه گیری‌های مکرر برای بررسی اختلافات درون گروهی و در صورت مشاهده اختلاف معنی‌دار آماری، آزمون تعقیبی LSD و از آزمون t مستقل برای بررسی اختلافات بین گروهی استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری  $\alpha \leq 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌های پژوهش

تغییرات وزن بدن آزمودنی‌ها در گروه‌های پژوهش پس از سه بار وزن کشی نشان می‌دهد که میانگین وزن بدن هر دو گروه، طی هر مرحله نسبت به مرحله قبل به طور معنی‌داری افزایش یافته است (جدول ۲). در جدول شماره ۳ تغییرات میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش در گروه‌های تجربی و کنترل در مراحل مختلف ارائه شده است.

یک جلسه تمرین هوازی در مقادیر sICAM-1، IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$  نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد. چنانچه در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود، مقادیر متغیرهای گروه

تمرینی در مراحل مختلف پژوهش کاهش یافته که این کاهش پس از ۸ هفته تمرین معنی‌دار نبوده است [sICAM-1 ( $p=0/122$ )، IL-1 $\beta$  ( $p=0/072$ ) و TNF- $\alpha$  ( $p=0/163$ )]. با وجود این، پس از ۱۲ هفته تمرین در انتهای پژوهش این تغییرات در مقایسه با مراحل قبلی معنی‌دار بوده‌اند [sICAM-1 ( $p=0/000$ )، IL-1 $\beta$  ( $p=0/002$ ) و TNF- $\alpha$  ( $p=0/016$ )]. از سوی دیگر، مشخص شد موش‌های گروه تجربی که پس از ۲۴ جلسه تمرین وارد مرحله بی‌تمرینی شده‌اند (گروه بی‌تمرینی)، مقادیر متغیرهای پژوهش در آنها با بی‌تمرینی به سطوح پایه افزایش یافته است. اگر چه این تغییرات معنی‌دار نبوده‌اند [sICAM-1 ( $p=0/070$ )، IL-1 $\beta$  ( $p=0/090$ ) و TNF- $\alpha$  ( $p=0/070$ )]. در حالی که در مقایسه گروه تمرینی و بی‌تمرینی این تغییرات معنی‌دار بوده است [sICAM-1 ( $p=0/006$ )، IL-1 $\beta$  ( $p=0/003$ ) و TNF- $\alpha$  ( $p=0/016$ )]. به علاوه، در این بررسی در sICAM-1 پس از ۸ هفته ( $p=0/040$ ) و ۱۲ هفته تمرین ( $p=0/000$ ) تفاوت معنی‌دار بین گروهی مشاهده شد، در حالی که در مقادیر IL-1 $\beta$  ( $p=0/012$ ) و TNF- $\alpha$  ( $p=0/028$ ) تنها پس از ۱۲ هفته تمرین تفاوت معنی‌داری بین گروهی دیده شد. مقادیر متغیرهای مذکور در گروه کنترل به تدریج افزایش یافته و در مراحل یک جلسه و ۳۶ جلسه معنی‌دار بوده است.

جدول ۲. حجم نمونه و ویژگی‌های موش‌های مورد پژوهش

مجموع	موش‌های معدوم شده (سر)			سن هنگام خونگیری (ماه)			وزن (گرم)			ویژگی گروه
	یک جلسه	۲۴ جلسه	۳۶ جلسه	یک جلسه	۲۴ جلسه	۳۶ جلسه	یک جلسه	۲۴ جلسه	۳۶ جلسه	
۱۸	۶	۶	۶	۶	۵	۳	* $299 \pm 14$	* $274 \pm 11$	$201 \pm 12$	کنترل
۲۴	۶	۶	۶	۶	۵	۳	* $327 \pm 12$	* $277 \pm 10$	$202 \pm 11$	تمرینی
	۶						* $310 \pm 10$			بی‌تمرینی

\* تفاوت معنی‌داری درون گروه

\*\* تفاوت معنی‌داری بین گروهی



جدول ۳. تغییرات میانگین و انحراف معیار متغیرهای  $sICAM-1$ ،  $IL-1\beta$ ،  $TNF-\alpha$  در مراحل مختلف

مراحل / متغیر و گروه	یک جلسه انحراف معیار میانگین	جلسه ۲۴ انحراف معیار میانگین	جلسه ۳۶ انحراف معیار میانگین	بی‌تمرینی انحراف معیار میانگین
$sICAM-1$ (پیکوگرم بر میلی لیتر) کنترل تجربی	۳۴۸۶۴±۴۴۵/۷۹ ۳۴۷۳۰±۵۶۰/۸۰	۳۵۲۳۰±۵۶۷/۴۵ *۳۴۳۰۰±۷۲۸/۰۱	*۳۵۴۶۰±۶۷۲/۱۲ *۳۳۳۰۰±۵۷۰/۰۸	۳۵۴۶۰±۶۷۲/۱۲ *۳۴۶۰۰±۶۹۲/۸۲
$IL-1\beta$ (پیکوگرم بر میلی لیتر) کنترل تجربی	۲۲۲۰±۲۴۸/۹۹ ۲۱۸۸±۲۵۲/۹۲	۲۲۶۰±۲۷۰/۱۸ ۲۱۱۰±۲۸۳/۷۲	*۲۳۰۶±۲۶۵/۸۶ *۱۹۴۰±۲۶۷/۸۶	۲۳۰۶±۲۶۵/۸۶ *۲۱۳۴±۲۹۵/۳۵
$TNF-\alpha$ (پیکوگرم بر میلی لیتر) کنترل تجربی	۱۲۷۴±۵۷/۲۷ ۱۲۵۷±۵۵/۷۱	۱۲۸۲±۵۸/۵۹ ۱۲۴۸±۵۰/۶۹	*۱۲۹۴±۷۱/۲۷ *۱۱۹۴±۵۷/۷۱	۱۲۹۴±۷۱/۲۷ *۱۲۵۴±۵۰/۷۹

\* تفاوت معنی‌داری درون گروهی

\*\* تفاوت معنی‌داری بین گروهی

### بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که مقادیر  $sICAM-1$ ،  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  گروه کنترل در مراحل مختلف به تدریج افزایش داشته است، در حالی که مقادیر  $sICAM-1$ ،  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  گروه تجربی در ۲۴ جلسه نخست کاهش داشته که به لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. با وجود این، تفاوت مقادیر  $sICAM-1$ ،  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل پس از ۳۶ جلسه معنی‌دار بوده است. از سوی دیگر، تغییرات درون گروهی هر یک از گروه‌ها در مقایسه با مقادیر مراحل قبل معنی‌دار بوده است، یافته‌های گروه تجربی با گزارش‌های قبلی مبنی بر آنکه فعالیت بدنی منظم و آمادگی قلبی تنفسی با مقادیر پایه کمتر  $sICAM-1$ ،  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  همراه است، تأیید می‌شود (۲۳-۱۹، ۱۴، ۱۳، ۶، ۵). در ۲۴ جلسه نخست دوره تمرینی گروه تجربی، میزان کاهش  $sICAM-1$ ،  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  قابل توجه نبود که این امر می‌تواند اثر بخشی طول دوره تمرینی و شدت و مدت تمرین بر  $sICAM-1$ ،  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  را بازگو کند. شواهد نشان می‌دهد هر قدر که مقادیر پایه شاخص‌های التهابی بیشتر باشد، تأثیر تمرین

بر این شاخص‌ها نیز بارزتر خواهد بود. (۶). در این پژوهش چون از موش‌های سالم استفاده شده است، احتمالاً مقادیر پایه این شاخص‌ها در این آزمودنی‌ها کمتر از حدی بود که تمرین بتواند پس از ۲۴ جلسه، تأثیر بارزی بر آن داشته باشد. با وجود این، برخی از پژوهشگران رعایت شدت و مدت تمرین را برای ایجاد آثار قابل توجه لازم می‌دانند (۲۴، ۲۵). با توجه به اینکه در هفته‌های پایانی شدت و مدت تمرین افزایش یافته است، ممکن است بتواند کاهش معنی‌دار شاخص‌های التهابی را پس از ۳۶ جلسه تمرین هوازی توجیه کند. از سوی دیگر، موارد ذکر شده درباره ارتباط مقادیر پایه و اثر بخشی تمرین امری مطلق نیست در این راستا باید به نکات دیگری نیز توجه داشت که یکی از موارد مهم، وجود بیماری‌های مختلف عفونی و التهابی است. در این زمینه، یکی از دلایل احتمال یافته‌های متناقض در برخی از پژوهش‌ها (۲۶-۲۸، ۲۰، ۱۳، ۹، ۵) استفاده از آزمودنی‌هایی بوده است که به بیماری‌های گوناگون مبتلا بوده اند. لذا برای نتیجه گیری قاطع درباره اثرات تمرین بر این شاخص‌ها در افراد مبتلا به این بیماری‌ها به مطالعات دقیق و کنترل شده نیاز می‌باشد.

در پژوهش‌هایی که توسط وانگ (۲۰۰۱) و دینگ (۲۰۰۴، ۲۰۰۵) انجام شد به این نتیجه رسیدند که ۳۰ دقیقه دویدن روی تردمیل به طور روزانه و به مدت ۳ هفته، آسیب‌های التهابی مغزی را در موش‌های صحرایی سخته کرده کاهش می‌دهد و دریافته‌اند که تمرین با کاهش معنی‌دار مقادیر sICAM-1، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$ ، آسیب‌های التهابی مغز را مهار می‌کند (۲۱، ۱۹، ۱۴). گولدهامر و همکاران (۲۰۰۵) اثرات ۱۲ هفته تمرین‌های ورزشی هوازی را بر فعالیت سائتوکین‌ها در ۲۸ بیمار عروق کرونری مطالعه کردند. برنامه تمرینی ۴۵ دقیقه‌ای تمرین‌های هوازی با ۷۰ تا ۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب، ۳ روز در هفته پس از ۱۲ هفته، باعث کاهش معنی‌دار TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$ ، IL-6 و CRP شده است (۲۰). پژوهشگران یافته‌های مشابه دیگری را گزارش کرده اند (۹، ۱۱، ۴). یافته‌های پژوهش حاضر، مبنی بر کاهش معنی‌دار مقادیر sICAM-1، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  در گروه تجربی با پژوهش‌های مذکور همسوست. با وجود این، نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش‌های آکیموتو (۲۰۰۲)، سیمپسون (۲۰۰۶) (تمرین‌های شدید، مقاومتی و برون‌گرا)، گیلن (۲۰۰۳)، یاناکولیا (۲۰۰۵) و کریستوفر (۲۰۰۶) (تمرین‌های هوازی) تفاوت دارد (۲۶-۲۹، ۲۳). این تناقض می‌تواند ریشه در تفاوت‌های گروه مطالعه، طول دوره تمرین، شدت، مدت و نوع تمرین داشته باشد.

مطالعات نشان می‌دهند فعالیت‌های هوازی منظم احتمالاً با چند ساز و کار می‌تواند، در مقابل بیماری‌های قلبی و عروقی آثار محافظتی داشته باشد. فعالیت ورزشی با افزایش حجم خون و پلاسما، کاهش ویسکوزیته خون، افزایش حجم ضربه‌ای و افزایش Vo<sub>2</sub>max به طور مستقیم بر

دستگاه قلبی و عروقی تاثیر می‌گذارد. افزایش حجم پلاسما یکی از مهم‌ترین تغییراتی است که در اثر تمرین‌های هوازی ایجاد می‌شود. هرگاه حجم پلاسما زیاد شود حجم خون هم افزایش می‌یابد، در نتیجه خون بیشتری وارد قلب می‌شود و حجم ضربه‌ای و برون‌ده قلب افزایش می‌یابد، که این عوامل موجب افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی می‌گردد. تمرین‌های هوازی از طریق دو فرایند باعث افزایش حجم پلاسما می‌شود: اول با افزایش ترشح هورمون‌های ضد ادراری و آلدوسترون موجب احتباس آب در کلیه‌ها می‌شود و حجم پلاسما را افزایش می‌دهد، دوم، با افزایش پروتئین‌های پلاسما به ویژه آلبومین، فشار اسمزی خون را افزایش می‌دهد و در نتیجه مایع بیشتری در خون می‌ماند. در نتیجه این دو فرایند، با همکاری یکدیگر بخش مایع خون یعنی پلاسما افزایش، و ویسکوزیته خون کاهش می‌یابد (۳۰، ۱۰).

در این پژوهش، شاید تمرین هوازی از این طریق باعث کاهش شاخص‌های التهابی گردیده باشد. با وجود این، مقادیر کمتر التهاب ناشی از سازگاری با فعالیت ورزشی می‌تواند با آثار ضد اکسایشی فعالیت ورزشی ارتباط داشته باشد، اگرچه یک جلسه تمرین هوازی، متابولیسم اکسایشی را افزایش می‌دهد و به موجب آن سبب استرس اکسایشی می‌گردد، شواهدی از تحقیقات حیوانی و انسانی وجود دارد که نشان می‌دهد تمرین هوازی با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن، استرس اکسایشی را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد (۳۱، ۱۱، ۱۰). بدین ترتیب نشان داده شده است، تمرین‌های منظم ورزشی با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش سایتوکین‌های ضد التهابی، رهایش میانجی‌های التهابی  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  از بافت چربی را مهار می‌کند و به دنبال آن غلظت مولکول‌های چسبان سلولی کاهش می‌یابد (۱۴، ۹). مطالعات نشان می‌دهند تمرین‌های هوازی منظم با کاهش چربی‌های مضر ( $LDL-C$ ،  $TC$  و  $TG$ ) و افزایش چربی‌های مفید ( $HDL-C$ ) خون، خطر بیماری‌های قلبی و عروقی را کاهش می‌دهد (۲۲، ۱۰، ۴). در حالی که، تمرین‌های شدید، مقاومتی و برون‌گرا با افزایش تحریک سمپاتیکی و کاهش سایتوکین‌های ضد التهابی، رهایش میانجی‌های التهابی  $IL-1\beta$  و  $TNF-\alpha$  از بافت چربی را افزایش می‌دهد و به دنبال آن با افزایش غلظت مولکول‌های چسبان بین سلولی  $ICAM-1$ ، موجب اتصال مونوسیت‌ها به آندوتلیوم عروقی و انتقال آنها به بافت می‌شود و فرایند آترواسکلروز افزایش می‌یابد (۱۴، ۹).

سیمپسون و همکاران (۲۰۰۶)، با مطالعه اثر انواع تمرین‌ها با شدت متوسط ۶۰ درصد  $Vo_2max$ ، شدید ۸۰ درصد  $Vo_2max$  و دویدن در سرایشی (انقباض اسنتریک) با شیب ۱۰ درصد و ۸۰ درصد  $Vo_2max$  بر فعالیت مولکول‌های چسبان، پی بردند غلظت  $sICAM-1$  پس از تمرین‌های شدید و دویدن در سرایشی سریع افزایش می‌یابد و اظهار کردند افزایش تردد لنفوسیت‌ها هنگام تمرین، باعث افزایش چسبندگی مولکول‌های چسبان و در نهایت ورود

لنفوسیت‌ها به بافت‌ها می‌شود، در نتیجه لنفوسیت‌های خون کاهش می‌یابند. ضمناً اشاره کردند این وقایع تحت تأثیر شدت تمرین‌های ورزشی است نه آسیب‌های عضلانی (۲۹). سرانجام نتایج این پژوهش به تأثیر ۴ هفته بی‌تمرینی بر شاخص‌های التهابی مولکول‌های چسبان و میانجی‌های التهابی اختصاص دارد که مشخص گردید، تغییرات درون گروهی sICAM-1، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  در گروه تجربی تا پایان ۲۴ جلسه تمرین، کاهش، و پس از ۴ هفته بی‌تمرینی به سطوح پایه قبل از تمرین افزایش می‌یابد.

جاسون و همکاران (۲۰۰۳) در پژوهشی نتیجه گرفتند یک هفته بی‌تمرینی به دنبال یک دوره تمرین، تغییر معنی‌داری در مقادیر sICAM-1 و sVCAM-1 ایجاد نمی‌کند، که تغییرات درون گروهی گروه بی‌تمرینی پژوهش حاضر با یافته‌های وی همسو می‌باشد (۱۷). در حالی که آداموپلوس و همکاران (۲۰۰۱)، نتیجه گرفتند یک دوره بی‌تمرینی به دنبال ۱۲ هفته تمرین هوازی در بیماران مبتلا به ناتوانی قلبی مزمن سبب افزایش معنی‌دار مقادیر sICAM-1، sVCAM-1 و TNF- $\alpha$  شده، و این مقادیر در دوره بی‌تمرینی به مقادیر پایه قبل از تمرین برگشته است. نتایج پژوهش حاضر در رابطه با تغییرات غیر معنی‌دار گروه بی‌تمرینی با یافته‌های پژوهش وی همسو نیست (۵). همچنین ون نامیتی و همکاران (۲۰۰۲)، آثار فعالیت بدنی بر متغیرهای هموستازی و التهابی را در مردان مسن ارزیابی کرده‌اند. آزمودنی‌ها در شش گروه غیر فعال، فعالیت تفریحی، فعالیت سبک، فعالیت متوسط، ورزش نسبتاً شدید و ورزش شدید قرار گرفتند. یافته‌های پژوهش نشان داد، افرادی که در ابتدا فعال بوده و سپس غیر فعال شده‌اند، حتی در صورت نبود بیماری عروق کرونری، مقادیر متغیرهای هموستازی و التهابی آنها همانند افراد غیر فعال بوده است. در مقابل، افرادی که دست کم فعالیت بدنی منظم و سبک انجام داده‌اند، مقادیر متغیرهای هموستازی و التهابی در آنها همانند افرادی بوده است که به طور دائم فعال بوده‌اند (۳۲). چند پژوهش دیگر انجام شده روی ورزشکاران پیشکسوت که با ترک ورزش غیر فعال شده‌اند، نشان می‌دهند مقادیر شاخص‌های التهابی و چربی‌های خونی در اثر بی‌تمرینی افزایش معنی‌داری می‌یابد و گزارش کرده‌اند تغییرات معنی‌دار در شاخص‌های ذکر شده ریشه در ماه‌ها و حتی سال‌ها بی‌تمرینی دارد (۱۶، ۱۵، ۱۲). در این ارتباط زیکاردی و همکاران (۲۰۰۲) اشاره می‌کنند عدم تعادل بین دریافت و مصرف انرژی که به واسطه بی‌تمرینی صورت می‌گیرد و با افزایش وزن و چاقی افراد همراه است، سبب افزایش مقادیر سایتوکین‌های پیش التهابی (TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$ ) و مولکول‌های چسبان سلولی می‌شود (۹). به طور کلی، اگرچه ۴ هفته بی‌تمرینی به دنبال ۸ هفته تمرین هوازی در شاخص‌های التهابی تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد، اما آثار بی‌تمرینی در مقایسه با

گروه تمرینی (تمرین هوازی) در مرحله پایانی (۳۶ جلسه) در شاخص‌های ذکر شده معنی‌دار دیده شد، که این افزایش بیانگر آن است که سازگاری‌های ایجاد شده در اثر بی‌تمرینی از بین می‌روند و بدن در معرض خطر آسیب‌های التهابی قرار می‌گیرد. به‌طور خلاصه، با توجه به یافته‌های این پژوهش می‌توان گفت شاخص‌های التهابی جدید بیماری‌های قلبی و عروقی در پیشگویی و پیش‌بینی این بیماری‌ها از حساسیت و دقت بیشتری برخوردار بوده و نیز مقادیر کمتر التهاب ناشی از تغییرات این شاخص‌ها بر اثر برنامه تمرین هوازی منظم و افزایش این مقادیر با بی‌تمرینی می‌تواند بیانگر این باشد که سازگاری‌های مفید و مطلوب ایجاد شده در نتیجه تمرین، با بی‌تمرینی از بین می‌رود و بدن در معرض خطر آسیب‌های التهابی آتروژنز قرار می‌گیرد. البته انجام پژوهش‌های کاملاً کنترل شده در افراد ورزشکار و غیر ورزشکار در رابطه با تأثیر تمرین‌های گوناگون و به دنبال آن دوره‌های بی‌تمرینی متفاوت بر این شاخص‌ها، دورنمای علمی جدیدی ایجاد خواهد کرد.

#### منابع:

1. Blake G.J , Ridker P.M,(2002).Inflammatory bio-marker and cardiovascular risk prediction: J Intern.med.252(4):283-294.
۲. عالی زاده، نسترن؛ پزشکی، محمد؛ خرمی‌زاده، محمدرضا؛ نوروزی، مهدی؛ سعادت، فرشید و صفوی‌فر، فرناز (۱۳۸۳). نقش مولکول‌های چسبان در سلامت و بیماری طب و تزکیه، شماره ۵۲، صص: ۱۰۵-۱۱۲.
3. Piro M, Giubilato G, Pinnellim M, Giordano S.P, Biasucci L.M, (2005): Endothelium and inflammation, Panm Med. 47(2),75-80.
4. Witkowska A.M,( 2005): Soluble ICAM-1: A marker of vascular inflammation and lifestyle, Cyto ,3( 2), 127-134.
5. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D and Karavolias G , Koniavitou K, Coats A.J.S, Kremastinos D.Th, (2001): Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure, Eur Heart J, 22(2),791-797.
6. Blake G.J , Ridker P.M,(2001):Novel clinical marker of vascular wall inflammation:Circul research,89(9),763-771.
7. Demerath E ,Towne B,Blangero J,Sierrogle R.M,(2001):The Relationship of soluble ICAM-1,VCAM-1,P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women.Ann Hum Biol.28(6):664-678.

8. Hosokawa Y, Hosokawa I, Ozaki K, Nakae H, Matsuo T,(2006): Cytokines differently regulate ICAM-1 and VCAM-1 expression on human gingival fibroblast. *Clin Exp Immunol* ,144(3),494-502.
9. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R ,Cioffi M , Andrea F.D, Molinari A.M, Giugliano D, (2002): Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year, *Circul*,105(7),804-809.
۱۰. دبیدی روشن، و؛ گائینی، ع؛ رواسی، ع و جوادی، ا (۱۳۸۴). اثر یک دوره تمرین تداومی بر CRP موش‌های صحرایی ویستار ۱۴۸۴۸. المپیک، ۳۰، صص: ۷-۲۱.
11. Abramson J.L and Vaccario V .(2002):Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged older us adults .*Arch.Intern,Med*.162(11),1286-1292.
12. Zebrack J.S,. Anderson J.L.(2002): Role of Inflammation in Cardiovascular Disease: How to Use C-Reactive Protein in Clinical Practice,*Pro in Cardio Nurs*.17(4),174-185.
13. Roberts C.K,Won D,Pruthi S,Lin S.S,Barnard R.J.(2006):Effect of a diet and exercise intervention on oxidative stress,inflammation and monocyte adhesion in diabetic men, *Diab Res Clin Pract*,73(3),227-336.
14. Ding Y.H,Young C.N,Luan X,Li J, Rafols J.A, Clark JC, McAllister J.P, Ding Y,( 2005):Exercise preconditioning ameliorates inflammatory injury in ischemic rats during reperfusion. *Acta Neuro* , 109(3):237-246.
15. Pihl E ,Zilmer K, Kullisaar T, Kairane C, Pulges A.M,(2003): High-sensitive protein level and oxidative stress-related status in former athletes in relation to traditional cardiovascular risk factors: *Atheroscl*, 171(2),321-326.
16. Pihl E, and Jurimae T,(2001): Relationship between body weight change and cardiovascular disease risk factors in male former athletes, *Int J Obest*, 25(7),1057-1062.
17. Jason M.R. Gill, Muriel J. Caslake, Craig McAllister, Fotini Tsofliou, William R. Ferrell, Chris J. Packard and Dalia Malkova. (2003):Effects of Short-Term Detraining on Postprandial Metabolism, Endothelial Function, and Inflammation in Endurance-Trained Men: Dissociation between Changes in Triglyceride Metabolism and Endothelial Function, *J of Clin Endo & Metabol*,88( 9), 4328-4335.
18. Lawler J.M, Powers S.K, Hammeren J, Martin A.D (1993). Oxygen cost treadmill running in 24-month-old fisher-344 rats, *Med Sci Sport Exer*, 25(11),1259-1264.

19. Ding Y.H, Li J, Luan X, Ding Y.H, Lai Q, Rafols J.A, Phillis J.W, Clark J.C, Diaz F.G.(2004):Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin, *Neurosci*,124(3),583-591.
20. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamin Y,Rosenschein U, Sagiv M.(2005):Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int. J. Cardiol.* 100(1), 93-99.
21. Wang R.Y, Yang Y.R,Yu S.W.(2001):Protective effects of treadmill training on infarction in rats , *Brain Res*, 922(1),140-143.
22. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, Venturi C, Cacciatori V, Moghetti P, Muggeo M.(2006):Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in order patients with type 2 diabetes, *Nutr Metab Cardio Dis*, 16(8),543-549.
23. Akimoto T, Furudate M, Saitoh M , Sugiura K, Waku T, Akama T , Kono I, (2002):Increased plasma concentrations of intercellular adhesion molecule -1 after strenuous exercise associated with muscle damage,*Eur J Appl Physiol*,86(3),185-190.
24. Donovan G.O, Owen A , Bird S.R, Kearney E.M, Nevill A.M, Jones D.W, Woolf-May K, (2005) : Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 weeks of moderate- or high-intensity exercise of equalenergy cost, *J Appl Physiol*,98(5),1619-1625 .
25. King D, Carek P, Mainous A.G, Pearson W.S (2003): Inflammatory markers and exercise : Differences related to exercise type, *Med Sci Spo Exer* , 35(4). 575-581.
26. Christopher JK, Hammett C, Prapavessis H, Baldi J, Varo N, Schoenbeck U, Ameratunga R, French J, White H, Stewart R,(2006):Effects of exercise training on 5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk,*Amer heart J*, 151( 2),367.e7-367.e16.
27. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S,Yu J , Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R (2003):Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure.*J Am Coll Cardiol*,42(5),861-868.
28. Yannakoulia M,Chrousos GP,Sidossis LS.(2005):Aerobic exercise training improves insulin sessitivity without changes in body weight ,body fat,adiponectin,and inflammatory markers in over weight and obese girls,*Metabo*,54(11),1472-1479.
29. Simpson RJ,Florida-James GD,Whyte GP,Guy K.(2006):The effects of intensive ,moderate and downhill treadmill running of human blood lymphocytes

expression the adhesion activation molecules CD54(ICAM-1),CD18(B2integrin) and CD53, Eur J Appl Physiol. ,97(1),109-121.

30. Wisloff U, Helegerud J, Kemi O.J, Ellingsen O, (2001): Intensity controlled tread mill running in rats: Vo2max and cardiac hypertrophy: Am. J. Physiol heart cire , Physiol. 280(3), H1301-1310.

۳۱. گائینی، عباسعلی؛ شیخ الاسلامی وطنی، داریوش؛ علامه، عبدالامیر؛ رواسی، علی اصغر؛ کردی، محمدرضا؛ مقرنسی، مهدی و دادخواه، ابوالفضل (۱۳۸۷). تأثیر تمرین استقامتی و بی‌تمرینی بر پراکسیداسیون لیپید و دستگاه ضد اکسایشی موش‌های ویستار. علوم حرکتی و ورزش، شماره ۱۱، صص: ۶۳-۵۱.

32. Wennamethee S G, Shaper A G and Walker M,(1998): Change in physical activity , mortality and incidence of coronary heart disease in older men,Lancet,351(9116),1603-1608.

