

ROLI I MËNYRËS SË JETESËS NË PARAMETRAT E HEMOSTAZËS: PËRMBLEDHJE E LITERATURËS

ELIANA IBRAHIMI¹, ALDIONA KËRRI², AIDA KUCI¹

¹Universiteti i Tiranës, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Departamenti i Biologjisë

²EHESP - École des hautes études en santé publique, Paris, France

e-mail: eliana.ibrahimi@fshn.edu.al

Përmbledhje

Efektet dhe bashkëveprimi i aktivitetit fizik, dietës dhe elementëve të tjerë të mënyrës së jetës në trombogenezë mbeten në fokusin e shumë studimeve kërkimore. Qëllimi i këtij punimi është vlerësimi i ndikimit të aktivitetit fizik, dietës dhe peshës në parametrat bazë të hemostazës përmes studimit të punimeve shkencore që trajtojnë këtë tematikë. Kërkimi është realizuar në databazat kryesore elektronike MEDLINE/PubMed, EMBASE, dhe DARE. Janë shqyrtuar dhe analizuar gjithashtu abstrakte nga konferenca kombëtare dhe ndërkombëtare, për të identifikuar studimet e pabotuara. Rezultatet përmbledhëse tregojnë një efekt pozitiv të aktivitetit fizik të moderuar dhe afatgjatë në reduktimin e rrezikut për aterotrombozë. Individët të cilët kryejnë aktivitet fizik intensiv paraqesin nivele të larta të fibrinogjenit, aktivatorit indor të plazminogjenit (tPA), D-dimerit dhe aktivizim të trombociteve. Niveli i inhibitorit të aktivatorit të plazminogjenit (PAI) ulet gjatë aktivitetit fizik intensiv, ndësa niveli i faktorit të shtatë (FVII) kryesisht raportohet pa ndryshime. Reduktimi i fibrinogjenit dhe rritja e fleksibilitetit të eritrociteve çon në uljen e rrezikut aterovaskular gjatë përdorimit të një diete të pasur me acide yndyrore të pangopura. Të dhënat e literaturës tregojnë gjithashtu se humbja e moderuar e peshës mund të çojë në uljen e formimit të lezioneve koronare arteriale dhe zvogëlimin e ngjarjeve kardiake. Shumica e të dhënave aktuale mbi profilin trombogjenik në individët mbipeshë kanë lidhje me nivelet e PAI-1 dhe antigjenit tPA. Rezultatet tregojnë se humbja e peshës si rezultat i ndryshimeve në mënyrën e jetesës çon në reduktim të faktorëve trombogjenik, FVII dhe PAI-1, dhe rrit aktivitetin e tPA-së. Pavarësisht se studimet shpesh japin të dhëna kontradiktore, në tërësi vërehet një reduktim i rrezikut për sëmundje aterotrombotike në individët që ruajnë një mënyrë jetese të shëndetshme.

Fjalëkyçe: Hemostaza, aktiviteti fizik, dietë ushqimore, humbje peshe, aterotromboza.

Abstract

The effects and interaction of physical activity, diet, and other lifestyle elements on thrombogenesis are the focus of many research studies. This study aimed to assess the impact of physical activity, diet and body weight on the primary parameters of hemostasis by reviewing scientific papers dealing with this topic. We searched in several electronic databases, such as MEDLINE / PubMed, EMBASE, and DARE. The results show a positive effect of physical activity on reducing the risk of atherothrombosis. Studies report that individuals who perform intensive physical activity present high

fibrinogen, tPA, D-dimer, and platelet activation levels. While PAI levels decrease during intense physical activity, FVII is reported to remain constant. Various studies conclude that dietary changes have an essential role in reducing the risk of atherothrombotic diseases. A diet rich in polyunsaturated fatty acids is associated with reduced fibrinogen levels, and increased flexibility of erythrocytes, leading to a reduction in atherosclerotic risk. The data also show that moderate weight loss can lead to decreased formation of coronary artery lesions and decrease of cardiac events. Most current data on the thrombogenic profile in overweight individuals are related to PAI-1 levels and tPA antigen. Limited weight loss from lifestyle changes leads to reduced thrombogenic factors, FVII and PAI-1 levels, and increases tPA activity. Although the data are often contradictory, there is an overall reduced risk of atherothrombotic disease in individuals who maintain a healthy lifestyle.

Keywords: Haemostasis, physical activity, diet, weight loss, atherothrombosis.

Hyrje

Sistemi hemostatik luan rol të rëndësishëm në patogjenezën e sëmundjeve aterotrombotike. Studimet tregojnë se individët me sëmundje kardiovaskulare kanë nivele më të larta të PAI-1 dhe në krahasim me individët e shëndetshëm, nuk kanë shkallë të ngjashme të rritjes së aktivitetit të tPA-së pas ushtrimit fizik. Nga ana tjetër gjenerimi i trombinës në individët me sëmundje kardiovaskulare është më i lartë se tek ata që janë të shëndetshëm (Rydzewski *et al.*, 1990).

Efektet dhe ndërveprimi i aktivitetit fizik, stresit psiko-social, dietës dhe elementëve të tjerë të mënyrës së jetesës në trombogenezë vazhdojnë të jenë në qëndër të shumë studimeve (Sacks *et al.*, 2001), rezultatet e të cilëve janë të larmishme dhe shpesh herë edhe kontradiktore.

Disa studime të ralizuar kohë më parë kanë treguar efektet pozitive antitrombotike të aktivitetit fizik, në uljen e nivelit plazmatik të fibrinogjenit dhe rritjen e aktivitetit fibrinolitik (Eliasson *et al.*, 1996; El Sayed, 1996). Megjithatë egzistojnë ndryshime të mëdha në protokollet e përdorura nga studime të ndryshme që lidhen kryesisht me tipin e ushtrimeve fizike të kryera, moshën, gjininë, faktorët sezonalë dhe mungesën e standardizimit të metodave analitike të përdorura për të analizuar faktorët e ndryshëm hemostatikë dhe reaktivitetin e trombociteve (Rydzewski *et al.*, 1990).

Nga disa studime është gjetur një lidhje midis përdorimit të dietave me bazë acidet yndyrore të ngopura dhe trombogenezës. Në disa studime, është vënë re se zëvendësimi i acideve yndyrore të ngopur me acide yndyrore të pangopur të familjes n-9, n-6 dhe n-3, çon në inhibimin e zhvillimit të aterotrombozës (Kristensen *et al.*, 2001; Hornstra, 2001; Miller, 2005; Hoak, 1997; Stupin *et al.*, 2019).

Punimi ynë synon të japë një vlerësim përmbledhës të ndikimit të faktorëve të ndryshëm të mënyrës së jetesës në parametrat bazë të hemostazës dhe në rrezikun për sëmundje kardiovaskulare, nëpërmjet kërkimit të literaturës.

Metodologjia

Një kërkim i gjërë u krye në disa databaza kryesore elektronike si: MEDLINE/PubMed, EMBASE, dhe DARE. U shqyrtuan gjithashtu përmbledhje nga konferenca kombëtare dhe ndërkombëtare, për të identifikuar studimet e pabotuara. Fjalët kyçe që u përdorën gjatë kërkimit ishin: aktivitet fizik, peshë, dietë ushqimore, faktori V, proteina C, protrombina, antitrombina, proteina S, faktori VIII, tPA, PAI-1, fibrinolizë dhe trombozë. Kjo strategji u realizua duke përdorur Web of Science duke gjeneruar dhe një listë të artikujve që ishin cituar nga studimet origjinale të identifikuar.

Të gjitha studimet e gjetura janë analizuar nëse plotësonin kriteret e mëposhtëme: Në studim merren në analizë individë të shëndetshëm; Modeli i studimit përfshin grup kontrolli ose matjet zhvillohen në dy momente në të njëjtët individë; Individët e përfshirë në studim nuk marrin medikamente për trajtimin e sëmundjeve kronike.

Në përfundim të analizës fillestare u vendos të analizohesh në detaje një numër i kufizuar punimesh për secilin faktor të marrë në studim. Për të vlerësuar ndikimin e aktivitetit fizik në parametrat e hemostazës u shqyrtuan 148 artikuj, ndër të cilët 128 u përjashtuan në bazë të kriterëve të parapërcaktuar dhe 20 prej tyre u analizuan në detaje. Për të parë ndikimin e dietës ushqimore në hemostazë u shqyrtuan 32 artikuj, ndër të cilët 14 u përjashtuan dhe 18 prej tyre u analizuan në detaje. Për rolin e peshës në hemostazë u shqyrtuan 25 artikuj në total, ndër të cilët vetëm 8 u morrën në shqyrtim.

Ekstraktimi i të dhënave nga studimet që plotësonin kriteret u krye në mënyrë të pavarur nga dy shqyrtues. Rezultatet e nxjerra u dokumentuan në formë tabele përmbledhëse. Të dhënat e nxjerra nga punimet e shqyrtuara u analizuan për të nxjerrë një vlerësim përmbledhës mbi ndikimin e aktivitetit fizik, peshës dhe dietës në faktorët e koagulimit dhe fibrinolizë.

Rezultate dhe diskutime

Nga 20 studimet e analizuar në detaje, 9 prej tyre (45%), nuk raportnin ndryshim në koagulim dhe fibrinolizë pas aktivitetit fizik. Reduktim i aftësisë koaguluese pas aktivitetit fizik jepej vetëm nga një studim, ndërsa reduktim i aktivitetit fibrinolitik raportohet në 3 studime (15%). Gjysma e studimeve të analizuar paraqisnin rritje të koagulimit pas aktivitetit fizik. Rritje të aktivitetit fibrinolitik paraqisnin 8 studime ose 40% e tyre (Tabela 1).

Tabela 1: Përmbledhje e ndikimit të aktivitetit fizik në koagulim dhe fibrinolizë

Ndikimi	Koagulimi		Fibrinoliza	
	Studime	%	Studime	%
Pa ndryshim	9	45	9	45
Reduktim	1	5	3	15
Rritje	10	50	8	40

Në tabelën 2 vërejmë që gjatë aktivitetit fizik të moderuar niveli i fibrinogjenit, faktorit VIII, D-Dimerit, PAI-1 dhe aktivizimi i tromboviteve është i ulët, ndërsa niveli i tPA-së është i lartë. Gjatë një aktiviteti fizik intensiv u vërejt e kundërta, niveli i fibrinogjenit, tPA-së, D-Dimerit dhe aktivizimi i trombociteve ishte i lartë, faktori VIII pa ndryshim dhe niveli i PAI-1 i ulët.

Në përgjithësi studimet e shqyrtuara gjatë këtij punimi tregojnë për një efekt pozitiv të aktivitetit fizik të moderuar në reduktimin e rrezikut për aterotrombozë. Reduktimi i niveleve të fibrinogjenit plazmatik dhe rritja e aktivitetit fibrinolitik arrihet përmes ushtrimeve fizike të rregullta afatgjata (Eliasson *et al.*, 1996).

Efektet e aktivitetit fizik në grumbullimin dhe aktivizimin e trombociteve janë studiuar gjerësisht, por rezultatet ndryshojnë vashdimisht (Davis *et al.*, 1990; Heber & Volf, 2015). Në përgjithësi, aktiviteti fizik afatshkurtër dhe intensiv shkakton një grumbullim të përkohshëm të trombociteve, rritjen e numrit dhe aktivitetit sekretor të tyre. Këto efekte janë më të theksuara në individët me jetë sedentare (Kestin *et al.*, 1993).

Tabela 2: Ndikimi i aktivitetit fizik në parametrat trombogjenik

<i>Parametrat hemostatik</i>	<i>Aktivitet normal</i>	<i>Aktivitet i rënduar</i>
Fibrinogjeni	↓	↑
Faktor VIII	↓	↕
tPA	↑	↑
D-Dimer	↓	↑
PAI-1	↓	↓
Aktivizimi i trombociteve	↓	↑

* Reduktim=↓; Rritje=↑; Pa ndryshim=↕

Në të kundërt, aktiviteti fizik afatgjatë tek meshkujt dhe femrat me intensitet të moderuar (50% -55% të konsumit të oksigjenit) duket se pengon grumbullimin e trombociteve, si gjatë kohës së pushimit edhe pas trajnimit. Ashtu si përgjigja fibrinolitike, reaktiviteti i trombociteve në përgjigje të aktivitetit fizik raportohet të jetë i varur nga kohëzgjatja dhe intensiteti i trajnimit fizik (Kestin *et al.*, 1993; El-Sayed *et al.*, 2004; Kaeng *et al.*, 2003).

Nga 18 artikujt e marrë në shqyrtim për të parë rolin e dietës ushqimore në hemostazë, u vërejt se 12 (66%) nuk paraqisnin ndryshim në koagulim pas marrjes së një diete të ekuilibruar, 3 prej tyre (17 %) raportonin rënie të nivelit të faktorëve të koagulimit dhe 3 (17%) paraqisnin rritje të nivelit të faktorëve të koagulimit.

Fibrinoliza pas dietës, paraqitej pa ndryshime nga 10 studime (56%), me rritje nga 4 studime (22 %), ndërsa pjesa tjetër e punimeve raportonin reduktim të aktivitetit fibrinolitik.

Reduktimi i fibrinogjenit, kontribuesi më i madh në ruajtjen e viskozitet plazmatik, dhe rritja e fleksibilitetit të eritrociteve çon në uljen e rrezikut për aterotrombozë. Efekti i acideve yndyrore me lidhje të shumëfishta të pangopura (PUFA) mbi fibrinogjenin raportohet me pak ose aspak pas marrjes së sasive shtesë n-3 PUFA (Nordoy *et al.*, 1994). Në vitin 1991, Nelson *et al.*, ka raportuar që niveli i FVIII reduktohet si pasojë e konsumit të n-3 PUFAs, por ky fakt bie në kundërshtim me disa studime të tjera ku tregohet se nuk ka ndikim, n-3 PUFA në nivelin e FVII dhe FVIII (Conquer *et al.*, 1999).

Të dhënat në dispozicion për efektet e n-3 PUFA mbi aktivitetin fibrinolitik janë gjithashtu kontradiktore. Barcelli *et al.* (1985), dhe Stupin *et al.*, (2019) raportojnë që n-3 PUFA rrit aktivitetin fibrinolitik, ndërsa studime të tjera nuk gjetën asnjë ndryshim në nivelin e PAI-1 ose të tPA-së pas konsumimit të dietës (Hellsten *et al.*, 1993).

Tabela 3: Përmbledhje e ndikimit të dietës në koagulim dhe fibrinolizë.

Ndikimi	Koagulimi		Fibrinoliza	
	Studime	%	Studime	%
Pa ndryshim	12	66	10	56
Reduktim	3	17	4	22
Rritje	3	17	4	22

Mbipeshja dhe obeziteti, të vlerësuara nga indeksi i masës trupore (BMI), rrisin rrezikun e sëmundjeve kardiovaskulare dhe vdekshmërisë (Rao *et al.*, 2001). Ka prova në rritje se humbja e moderuar e peshës mund të çojë në uljen e formimit

të lezioneve koronare arteriale dhe zvogëlimin e rrezikut për ngjarje kardiake. Shumica e të dhënave aktuale mbi profilin trombogjenik në individët mbipeshë kanë lidhje me nivelin e PAI-1 dhe antigenit tPA. Studimet tregojnë se BMI korrelohet pozitivisht me faktorët hemostatik, por negativisht me aktivitetin fibrinolitik (Yarnell *et al.*, 2000). Ndryshime në stilin e jetesës, si aktiviteti i rregullt fizik dhe kontrolli dietik, çojnë në uljen e peshës, si dhe përmirësimin e koagulimit dhe fibrinolizës. Humbja e kufizuar e peshës nga ndryshimet në stilin e jetesës çon në reduktim të nivelit të faktorëve hemostatik, FVII dhe nivelit të PAI-1, duke rritur aktivitetin e tPA-së (Folsom *et al.*, 1993; Michalska *et al.*, 2013).

Përfundime

Aktiviteti fizik afatshkurtër dhe intensiv shkakton rritje të nivelit të faktorëve trombogjenik si dhe rritje të përkohshme të aktivitetit të trombociteve. Aktiviteti fizik afatgjatë me intensitet të moderuar pengon grumbullimin e trombociteve duke reduktuar rrezikun për sëmundje aterotrombotike. Shumë studime tregojnë pak ose aspak ndryshim në nivelet e fibrinogjenit pas marrjes së sasive shtesë të acideve yndyrore të pangopura. Humbja e moderuar e peshës nga ndryshimet në mënyrën e jetesës çon në reduktim të FVII dhe PAI-1, duke rritur aktivitetin e tPA-së. Pavarësisht se studimet japin të dhëna kontradiktore, në tërësi vërehet një reduktim i rrezikut për sëmundje aterotrombotike në individët që ruajnë një mënyrë jetese të shëndetshme.

Literatura

- Barcelli U, Glas-Greenwalt P, Pollak VE. (1985): Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb Res.* nr.39: 307-312
- Davis RB, Boyd DG, MC Kinney, ME, Jones CC. (1990): Effects of exercise and exercise conditioning on blood platelet function. *Med Sci Sports Exerc.*nr.22: 49-53
- El Sayed MS. (1996): Effects of high and low intensity aerobic conditioning programs on blood fibrinolysis and lipid profile. *Blood Coagul Fibrinolysis.* nr.7: 484-490.
- El-Sayed MS., Ali Z.EI.S., Ahmadizard S. (2004): Exercise and Training Effects on Blood Haemostasis in Health and Disease. *Sports Medicine* nr 34(3):181-200.
- Eliasson M, Asplund K, Evrin PE. (1996): Regular leisure time physical activity predicts high activity of tissue plasminogen activator: The Northern Sweden MONICA Study. *Int J Epidemiol.* nr.25: 1182-1188.
- Folsom AR, Qamhieh HT, Wing RR. (1993): Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI 1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thromb.* nr.13:162 169

- Hellsten G, Boman K, Saarem K, Hallmans G, Nilsson TK. (1993): Effects on fibrinolytic activity of corn oil and a fish oil preparation enriched with omega-3-polyunsaturated fatty acids in a long-term study. *Curr Med Res Opin.* nr.13: 133-139
- Heber S, Volf I. (2015): Effects of Physical (In)activity on Platelet Function, *BioMed Research International*, vol. 2015, nr.11. <https://doi.org/10.1155/2015/165078>
- Hornstra G. (2001): Influence of dietary fat type on arterial thrombosis tendency. *J Nutr Health Aging.* nr.5: 160-166
- Hoak JC. (1997): Fatty acids in animals: thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* nr. 65: 1683S- 1686S
- Kaeng W. Lee, MRCP; Gregory Y. H. Lip, MD, FRCP. (2003): Effects of Lifestyle on Hemostasis, Fibrinolysis, and Platelet Reactivity. A Systematic Review. *Arch Internal Medicine.* nr.163(19):2368-2392.
- Kristensen SD, Iversen AM, Schmidt EB. (2001): n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary thrombosis. *Lipids.* nr.36(suppl): S79-S82
- Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR, Errichetti A, Rosner BA, Michelson AD. (1993): Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation.* nr.88: 1502-1511
- Michalska M, Iwan-Ziętek I, Gniłka W, Dąbrowiecki S, Góralczyk B, Góralczyk K, Drela E, Rość D. (2013): PAI-1 and alpha 2-AP in Patients with Morbid Obesity. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* nr. 22(6):801-807
- Miller G. J. (2005): Dietary fatty acids and the haemostatic system. *Atherosclerosis*, nr. 179(2), 213–227.
- Nelson GJ, Schmidt PC, Corash L. (1991): The effect of a salmon diet on blood clotting, platelet aggregation and fatty acids in normal adult men. *Lipids.* nr.26:87-96
- Nordoy A, Hatcher L, Goodnight S, FitzGerald GA, Conner WE. (1994): Effects of dietary fat content, saturated fatty acids, and fish oil on eicosanoid production and hemostatic parameters in normal men. *J Lab Clin Med.* nr.123: 914-920
- Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, Fuster V. (2001): Results of expert meetings: obesity and cardiovascular disease: obesity as a risk factor in coronary artery disease. *AmHeart J.* nr.142: 1102-1107
- Rydzewski A, Sakata K, Kobayashi A. (1990). Changes in plasminogen activator inhibitor 1 and tissue-type plasminogen activator during exercise in patients with coronary artery disease. *Haemostasis*, nr.20: 305-312
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM. (2001): Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*, nr.344: 3-10
- Stupin M, Kibel A, Stupin A, Selthofer-Relatic K, Matic A, Mihalj M, Mihaljevic Z, Jukic I and Drenjancevic I. (2019): The Physiological Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids (n-3 PUFAs) Intake and Exercise on Hemorheology, Microvascular

Function, and Physical Performance in Health and Cardiovascular Diseases; Is There an Interaction of Exercise and Dietary n-3 PUFA Intake? *Frontiers in Physiology*. nr.10:1129.

Sudi KM, Gallistl S, Trobinger M. (2001): The influence of weight loss on fibrinolytic and metabolic parameters in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. nr.14: 85-94

Yarnell JW, Sweetnam PM, Rumley A, Lowe GD. (2000): Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. nr.20: 271-279

Shtojcë: Literatura e shqyrtuar

Allman-Farinelli MA, Hall D, Kingham K, Pang D, Petocz P, Favalaro EJ. (1999): Comparison of the effects of two low fat diets with different alpha-linolenic: linoleic acid ratios on coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis*. nr.142: 159- 168

Andrioli G, Carletto A, Guarini P, et al. (1999): Differential effects of dietary supplementation with fish oil or soy lecithin on human platelet adhesion. *Thromb Haemost*. nr.82: 1522-1527.

Archer SL, Green D, Chamberlain M, Dyer AR, Liu K. (1998): Association of dietary fish and n-3 fatty acid intake with hemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. nr.18: 1119-1123

Barcelli U, Glas-Greenwalt P, Pollak VE. (1985): Enhancing effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on plasma fibrinolysis in normal subjects. *Thromb Res*. nr.39: 307-312.

Burns P, Wilink T, Fegan C, Bradbury AW. (2003): Exercise in claudicants is accompanied by excessive thrombin generation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. nr.26: 150-5

Calles-Escandon J, Ballor D, Harvey-Berino J, Ades P, Tracy R, Sobel B. (1996): Amelioration of the inhibition of fibrinolysis in elderly, obese subjects by moderate energy intake restriction. *Am J Clin Nutr*. nr.64:7 11.

Cerneca F, Crocetti G, Gombacci A, Simeone R, Tamaro G, Mangiarotti MA. (1999): Variations in hemostatic parameters after near-maximum exercise and specific tests in athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. nr.39: 31-36.

Charles MA, Morange P, Eschwege E, Andre P, Vague P, Juhan-Vague I. (1998): Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. *Diabetes Care*. nr.21: 1967-1972.

Cleuren AC, Blankevoort VT, van Diepen JA, Verhoef D, Voshol PJ, Reitsma PH, van Vlijmen BJ. (2015): Changes in Dietary Fat Content Rapidly Alters the Mouse Plasma Coagulation Profile without Affecting Relative Transcript Levels of Coagulation Factors. *PLoS One*.

- Conquer JA, Cheryk LA, Chan E, Gentry PA, Holub BJ. (1999): Effect of supplementation with dietary seal oil on selected cardiovascular risk factors and hemostatic variables in healthy male subjects. *Thromb Res.* nr.96: 239-250.
- Di Nicolantonio JJ, O'Keefe JH. (2018): Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials. *Open Heart.* 5:e000871. doi:10.1136/openhrt-2018-000871
- El Sayed MS, Lin X, Rattu AJ. (1995): Blood coagulation and fibrinolysis at rest and in response to maximal exercise before and after a physical conditioning programme. *Blood Coagul Fibrinolysis.* nr.6: 747-752.
- El Sayed MS. (1996): Effects of high and low intensity aerobic conditioning programs on blood fibrinolysis and lipid profile. *Blood Coagul Fibrinolysis.* nr.7: 484-490.
- Emeis JJ, van Houwelingen AC, van den Hoogen CM, Hornstra G. (1989): A moderate fish intake increases plasminogen activator inhibitor type-1 in human volunteers. *Blood.* nr.74: 233-237
- Freese R, Mutanen M. (1997): Alpha-linolenic acid and marine long-chain n-3 fatty acids differ only slightly in their effects on hemostatic factors in healthy subjects. *Am J Clin Nut.* nr.66: 591-598
- Hansen J, Grimsgaard S, Nordoy A, Bonna KH. (2000): Dietary supplementation with highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid does not influence PAI-1 activity. *Thromb Res.* nr.98: 123-132
- Hegde SS, Goldfarb AH, Hegde S. (2001): Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run. *Med Sci Sports Exerc.* nr.33: 887-892
- Hellsten G, Boman K, Saarem K, Hallmans G, Nilsson TK. (1993): Effects on fibrinolytic activity of corn oil and a fish oil preparation enriched with omega-3-polyunsaturated fatty acids in a long-term study. *Curr Med Res Opin.* nr.13: 133-139
- Kristin L Sand, Torun Flatebo, Marian Berge Andersen, and Azzam A Maghazachi. (2013): Effects of exercise on leukocytosis and blood hemostasis in 800 healthy young females and males. *World J Exp Med.* Feb 20. nr.3: 11-20.
- Lin X, El Sayed MS, Waterhouse J, Reilly T. (1999): Activation and disturbance of blood haemostasis following strenuous physical exercise. *Int J Sports Med.* nr.20: 149-153.
- Mann, N. J., O'Connell, S. L., Baldwin, K. M., Singh, I., & Meyer, B. J. (2010): Effects of seal oil and tuna-fish oil on platelet parameters and plasma lipid levels in healthy subjects. *Lipids*, nr.45(8), 669-681. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3450-z>
- Marckmann P, Jespersen J, Leth T, Sandstrom B. (1991): Effect of fish diet versus meat diet on blood lipids, coagulation and fibrinolysis in healthy young men. *J Intern Med.* nr.229: 317-323
- Marckmann P, Toubro S, Astrup A. (1998): Sustained improvement in blood lipids, coagulation, and fibrinolysis after major weight loss in obese subjects. *Eur J Clin Nutr.* nr.52: 329-333

- Mavri A, Stegnar M, Krebs M, Sentocnik JT, Geiger M, Binder BR. (1999): Impact of adipose tissue on plasma plasminogen activator inhibitor-1 in dieting obese women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* nr.19: 1582-1587
- Michael M, Gopinathannair R, Paton CM, Phares DA, Hagberg JM. (2007): Exercise training-induced changes in coagulation factors in older adults. *Med Sci Sports Exerc.* nr.39: 587-92.
- Mustonen P, Lepantalo M, Lassila R. (1998): Physical exertion induces thrombin formation and fibrin degradation in patients with peripheral atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* nr.18: 244-249
- Mustonen P, Lepantalo M, Lassila R. (1998): Physical exertion induces thrombin formation and fibrin degradation in patients with peripheral atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* nr.18: 244-249
- Oosthuizen W, Vorster HH, Jerling JC. (1994): Both fish oil and olive oil lowered plasma fibrinogen in women with high baseline fibrinogen levels. *Thromb Haemost.* nr.72: 557-562
- Ponjee GA, Janssen GM, van Wersch JW. (1993): Prolonged endurance exercise and blood coagulation: a 9 month prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* nr.4: 21-25.
- Prisco D, Paniccchia R, Bandinelli B. (1998): Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted physical exercise. *Thromb Res.* nr.89: 73-78
- Prisco D, Paniccchia R, Filippini M. (1994): No changes in PAI-1 levels after four-month n-3 PUFA ethyl ester supplementation in healthy subjects. *Thromb Res.* nr.76: 237-244
- Rankinen T, Vaisanen S, Penttila I, Rauramaa R. (1995): Acute dynamic exercise increases fibrinolytic activity. *Thromb Haemost.* nr.73: 281-286
- Rissanen P, Vahtera E, Krusius T, Uusitupa M, Rissanen A. (2001): Weight change and blood coagulability and fibrinolysis in healthy obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* nr.25: 212-218
- Rogers S, James KS, Butland BK, Etherington MD, O'Brien JR, Jones JG. (1987): Effects of a fish oil supplement on serum lipids, blood pressure, bleeding time, haemostatic and rheological variables: a double blind randomised controlled trial in healthy volunteers. *Atherosclerosis.* nr.63: 137-143
- Sanders TA, Oakley FR, Miller GJ, Mitropoulos KA, Crook D, Oliver MF. (1997): Influence of n-6 versus n-3 polyunsaturated fatty acids in diets low in saturated fatty acids on plasma lipoproteins and hemostatic factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* nr.17: 3449-3460
- Scarabin PY, Aillaud MF, Luc G. (2001): Haemostasis in relation to dietary fat as estimated by erythrocyte fatty acid composition: the PRIME study. *Thromb Res.* nr.102: 285-293

Schmidt EB, Lervang HH, Varming K, Madsen P, Dyerberg J. (1992): Long-term supplementation with n-3 fatty acids, I: effect on blood lipids, haemostasis and blood pressure. *Scand J Clin Lab Invest.* nr.52: 221-228

Schmidt EB, Varming K, Ernst E, Madsen P, Dyerberg J. (1990): Dose-response studies on the effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids and haemostasis. *Thromb Haemost.* nr.63: 1-5

Schuit AJ, Schouten EG, Kluit C, de Maat M, Menheere PP, Kok FJ. (1997): Effect of strenuous exercise on fibrinogen and fibrinolysis in healthy elderly men and women. *Thromb Haemost.* nr.78: 845- 851

Shahar E, Folsom AR, Wu KK. (1993): Associations of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb.* nr.13: 1205- 1212

Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS. (1991): Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation.* nr.83: 1692-1697

Toft I, Bonna KH, Ingebretsen OC, Nordoy A, Jenssen T. (1997): Fibrinolytic function after dietary supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*nr.17:814-819

Vaisanen SB, Humphries SE, Luong LA, Penttila I, Bouchard C, Rauramaa R. (1999): Regular exercise, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity and the 4G/5G promoter polymorphism in the PAI-1 gene. *Thromb Haemost.* nr.82: 1117-1120

Van den Burg PJ, Hospers JE, van Vliet M, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA. (1997): Effect of endurance training and seasonal fluctuation on coagulation and fibrinolysis in young sedentary men. *J Appl Physiol.* nr.82: 613-620

van der Vorm, L. N., Huskens, D., Kicken, C. H., Remijn, J. A., Roest, M., de Laat, B., & Miszta, A. (2018): Effects of Repeated Bouts of Exercise on the Hemostatic System. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, nr.44(8), 710–722. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673619>