

Research Paper

The Effects of Regular Aerobic Exercise on the Serum levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Adiponectin in Obese Girls



*Masoumeh Habibian¹, Seyed Abdolvahab Rezaye Mousavi²

1. Department of Physical Education and Sports Sciences, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Qaemshahar, Iran.
2. Department of Physical Education and Sports Sciences, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.



Citation Habibian M, Rezaye Mousavi S. The Effects of Regular Aerobic Exercise on the Serum levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Adiponectin in Obese Girls. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2019; 23(5):418-429. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.5.418>

<https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.5.418>



ABSTRACT

Background The modulation of the adipokine levels can be important for the long-term prevention of systemic inflammation related to obesity in children.

Objective The current study aimed to investigate the effects of regular aerobic exercise on the serum levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and Adiponectin in obese girls.

Methods This quasi-experimental study conducted in 2014, 14 obese girls in Galikesh city, Iran who were selected by using purposive and convenience sampling techniques and randomly divided into two groups of control and exercise. Aerobic exercise consisted of exercise movements at 50-70% of maximum heart rate performed at 3 sessions per week for 8 weeks. Fasting blood samples were collected before and 48 hours after the last session of intervention. The PAI-1 and Adiponectin levels were measured by ELISA method. Data were analyzed by independent t-test and one-way analysis of covariance (ANCOVA). The significance level was set at $P < 0.05$.

Findings After 8 weeks of regular aerobic exercise, serum PAI-1 level and body weight significantly decreased in obese girls, whereas the serum adiponectin level was significantly increased ($P < 0.01$).

Conclusion findings suggest that regular aerobic exercise can modulate the adipokine levels in cardiovascular and inflammatory diseases by increasing the adiponectin level and downregulating the PAI-1 level and hence improve the health of obese girls.

Received: 22 May 2019

Accepted: 22 Oct 2019

Available Online: 01 Dec 2019

Keywords:

Adiponectin, Aerobic exercise, Plasminogen Activator Inhibitor 1, Obesity

Extended Abstract

1. Introduction

The prevalence of obesity in children is increasing worldwide [1]. Adipose tissue is a metabolically active organ in the body that is capable of responding to the received signals and secreting a number of adipokines involved in modulating metabolic processes and coagulating responses in an endocrine manner [2]. In obesity condi-

tions, excess adipose tissue is directly linked with increased cardiovascular mortality; low-grade systemic inflammation and obesity-induced pre-coagulation environment also can develop the risk of cardiovascular disease [3]. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is a major endogenous inhibitor of the fibrinolytic system whose level increases during obesity; therefore, it can affect the development of atherosclerotic plaques [4]. The production of PAI-1 in pathological conditions can be regulated by inflammatory factors such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and insulin. Elevated plasma PAI-1 levels are associated with impaired

* Corresponding Author:

Masoumeh Habibian

Address: Department of Physical Education and Sports Sciences, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Qaemshahar, Iran.

Tel: +98 (811) 42155025

E-Mail: habibian_m@yahoo.com

fibrinolytic activity in patients with stroke and coronary artery disease, and with increased cardiovascular events in patients with diabetes and obesity, as well as insulin resistance [5]. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for metabolic syndrome in obese children and adolescents [6]. Adiponectin, mainly secreted by adipocytes, has anti-nociceptive, anti-inflammatory, anti-atherogenic, and anti-apoptotic characteristics [7]. Serum adiponectin levels are inversely correlated with the presence and severity of metabolic and neurological disorders as well as cardiovascular diseases [8]. Studies have shown that modulating adiponectin and PAI-1 levels may be useful in preventing chronic obesity-related diseases; therefore, controlling childhood obesity can be considered a successful treatment and using other validated methods for childhood obesity control is a rational approach to preventing major diseases in adults. The present study aimed to investigate the effects of regular aerobic exercise on the serum levels of PAI-1 and adiponectin in obese girls.

2. Methods and Materials

This quasi-experimental was conducted in 2014. The statistical population consisted of all inactive obese girls (body mass index $\geq 95^{\text{th}}$ percentile) aged 8-11 years studying in Galikesh county in Iran. Of these, samples were selected by using purposive and convenience sampling techniques and randomly divided into two groups of control (n=7) and exercise (n=7). Aerobic exercise protocol consisted of exercise activity for 8 weeks (3 sessions per week) at an intensity of 50%-70% maximum heart rate (10-min walking, running, jump rope, school games and some basic sports skills with 2-min rest interval) [16]. Fasting blood samples were collected before and 48 hours after the last session of intervention. The PAI-1 and Adiponectin levels were measured by ELISA method. The Shapiro-Wilk and

Levene's tests were used to determine the normality of data distribution and the equality of variances, respectively. Data were analyzed using independent t-test and analysis of covariance (ANCOVA) at the significant level of $P < 0.05$. All statistical analyses were performed in SPSS v.20 software.

3. Results

The mean and standard deviation (SD) of height, maximal oxygen uptake, and fat percentage in the exercise group were 146.71 ± 10.92 cm, 35.59 ± 1.92 ml/kg/min, and $42.32 \pm 6.92\%$, respectively, and for the control group, they were 143.71 ± 4.85 cm, 36.74 ± 1.59 ml/kg/min and $39.14 \pm 1.97\%$, respectively. The mean and standard deviation of the study variables are shown in Table 1. After the confirmation of the assumptions of ANCOVA, the results showed that the level of adiponectin in the exercise group was significantly higher than in the control group ($P < 0.01$), but the PAI-1 level and body weight were significantly lower.

4. Conclusion

The findings of the present study revealed that regular aerobic exercise can significantly decrease the PAI-1 level and increase the adiponectin levels in obese girls. These results indicate the favorable effect of aerobic exercises on reducing the risk factors of systemic inflammation and the potential complications of obesity. It seems that the high level of TNF- α from abnormal adipose tissue can be a reason for the negative association between obesity and adiponectin levels in obesity [25]. Therefore, decreased fat mass and TNF- α level, suppression of the Nuclear Factor-kappaB (NF-kB) signaling pathway, and reduced insulin resistance induced by exercise can be the possible causes of the effect of exercise on the adiponectin level in obese girls [12, 16, 24, 27, 28]. In addition, adiponectin inhibits the infiltration of mono-

Table 1. Comparison of the study variables before and 8 weeks after intervention

| Variables | Groups | Mean \pm SD | | |
|---------------------------|----------|------------------|------------------|-------------------|
| | | Pre-test | Post-test | Change |
| PAI-1 (ng/mL) | Exercise | 31.93 \pm 3.34 | 23.65 \pm 3.18 | 25.89 \pm 2.73 |
| | Control | 32.89 \pm 3.92 | 33.13 \pm 3.83 | 0.75 \pm 1.36 |
| Adiponectin (μ g/mL) | Exercise | 8.12 \pm 1.09 | 12.11 \pm 1.00 | 50.15 \pm 10.66 |
| | Control | 8.46 \pm 0.98 | 8.26 \pm 0.78 | 2.15 \pm 3.38 |
| Weight (kg) | Exercise | 57.00 \pm 9.15 | 56.00 \pm 9.14 | 1.79 \pm 0.52 |
| | Control | 51.86 \pm 4.30 | 52.01 \pm 4.01 | 0.35 \pm 1.17 |

cytes/macrophages into adipose tissue and converts them into foam cells in the vascular wall and thereby, reduces the PAI-1 level and inhibition of fibrinolysis [7, 29].

In overall, it can be concluded that regular exercise training can modulate the level of mediator adipokines in cardiovascular and inflammatory diseases, through increased adiponectin level and downregulation of serum PAI-1 level in obese girls. Therefore, using regular aerobic exercise as a lifestyle modification method for the control of obesity and its associated complications in childhood is suggested.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

In the present study, prior to the collection process, informed consent was obtained from the participants, and they were assured of the confidentiality of their information. All stages of research were performed after approval of the department of physical education (Code: 1398.2407-5) and was conducted under the supervision of sports experts by observing ethical, safety and health considerations.

Funding

It was extracted from a master thesis approved by Seyed Abdolvahab Rezaye Mousavi in the Islamic Azad University of Sari Branch.

Authors' contributions

All authors have contributed equally to the design and implementation of all stages of the research as well as the preparation of this article.

Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

تأثیر تمرین هوازی منظم بر سطوح سرمی مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ و آدیپونکتین در دختران چاق

* معصومه حبیبیان^۱، سید عبدالوهاب رضای موسوی^۲

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران.

۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۰۱ خرداد ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۳۰ مهر ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۰ آذر ۱۳۹۸

زمینه: تعدیل سطوح آدیپوکتین‌ها می‌تواند در جلوگیری طولانی مدت از التهاب سیستمیک مرتبط با چاقی کودکان مهم باشد.
هدف: پژوهش حاضر با هدف تعیین رابطه تأثیر تمرینات هوازی منظم بر سطوح سرمی مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-1) و آدیپونکتین در دختران چاق انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش نیمه تجربی، ۱۴ دختر چاق شهرگالیکش در سال ۱۳۹۳، به صورت هدفمند و در دسترس انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه شاهد و تمرین تقسیم شدند. تمرین هوازی شامل انجام حرکات ورزشی با حداکثر ضربان قلب ۵۰ تا ۷۰ درصد و سه جلسه در هفته (برای هشت هفته) بود. نمونه‌های خون ناشتا قبل و ۴۸ ساعت بعد از آخرین مداخله جمع‌آوری شد. سطوح PAI-1 و آدیپونکتین با روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تی مستقل و تحلیل کوواریانس در سطح معناداری آماری $P < 0/05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که پس از هشت هفته تمرین هوازی منظم، سطوح سرمی PAI-1 و وزن بدن دختران چاق کاهش معنی‌دار یافت. در حالی که سطوح سرمی آدیپونکتین با افزایش معنی‌دار همراه بوده است ($P < 0/01$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌ها، تمرین ورزشی منظم می‌تواند منجر به تعدیل آدیپوکتین‌های میانجی‌گر در بیماری‌های قلبی-عروقی و التهابی از طریق افزایش سطوح آدیپونکتین و تنظیم منفی PAI-1 سرمی و افزایش سلامتی در دختران چاق شود.

کلیدواژه‌ها:

آدیپونکتین، تمرین هوازی، مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن -۱، چاقی

مقدمه

نیز به افزایش خطر قلبی عروقی کمک می‌کند [۳]. مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن-۱ (PAI-1) مهارکننده اصلی سیستم فیبرینولیتیک درون‌زاست که سطوح آن در شرایط چاقی افزایش می‌یابد. PAI-1 چسبندگی و مهاجرت سلول را در فضای غیرعروقی کنترل می‌کند. بنابراین می‌تواند بر توسعه پلاک‌های آترواسکلروز تأثیر بگذارد. افزایش غلظت PAI-1 یک عامل خطر ساز برای بیماری عروق کرونر است [۴].

سیستم فیبرینولیتیک با تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین توسط پروتئازهای سرین مانند فعال کننده پلاسمینوژن بافتی یا نوع یو کیناز (t-PA و u-PA) فعال می‌شود. در نهایت، خطر ترومبوز تحت تأثیر تعادل بین PAI-1 و t-PA است. بنابراین افزایش سطوح PAI-1 در پلاسما می‌تواند باعث ایجاد وضعیت پیش‌انعقادی بالا

شیوع چاقی کودکان در سراسر جهان رو به افزایش است. چاقی دوران کودکی به طور مستقیم با اختلال در فشارخون، نیمرخ چربی، عملکرد انسولین و همچنین خطر ابتلا به دیابت و بیماری عروق کرونر در دوران بعدی زندگی یعنی بزرگسالی ارتباط دارد [۱]. بافت چربی یک ارگان فعال از نظر متابولیسمی در بدن است که قادر به پاسخ به سیگنال‌های دریافتی و ترشح تعدادی از آدیپوکتین‌های درگیر در تعدیل فرایندهای متابولیک و پاسخ‌های انعقادی به شیوه غدد درون‌ریز است [۲].

بافت چربی اضافی در شرایط چاقی به طور مستقیم با افزایش مرگ‌ومیر قلبی-عروقی مرتبط است و التهاب سیستمیک با درجه کم و محیط پیش‌انعقادی ناشی از چاقی

1. Plasminogen activator inhibitor-1

* نویسنده مسئول:

معصومه حبیبیان

نشانی: قائمشهر، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی.

تلفن: ۰۲۵ ۴۲۱۵۵۰۲۵ (۸۱۱) ۹۸+

رایانامه: habibian_m@yahoo.com

شود و به کارگیری روش‌های معتبر برای کنترل چاقی در دوران کودکی یک رویکرد منطقی برای جلوگیری از بیماری‌های اصلی در بزرگسالان است [۱۰].

جدا از نقش متابولیسمی، هر دو آدیپوکاین مورد مطالعه در پاسخ‌های التهابی بدن با اثرات ضدالتهابی برای آدیپونکتین و پیش‌التهابی برای PAI-1 دخالت دارند. فعالیت ورزشی با کاهش التهاب سیستمیک همراه است؛ به طوری که تأثیرات فعالیت ورزشی مختلف بر بهبود سطوح آدیپونکتین و PAI-1 همراه با کاهش وزن در مطالعات قبلی مشاهده شده است [۱۲، ۱۱]. با این حال، از دست دادن وزن بدن نمی‌تواند هدف اصلی این مداخلات شیوه زندگی، به‌ویژه برای کودکان و نوجوانان باشد؛ زیرا برخلاف از دست دادن چربی بدن، از دست دادن توده عضلانی می‌تواند اثرات منفی بر مرگ‌ومیر داشته باشد؛ همچنین مزایای از دست دادن چربی بدن، مشابه با افزایش توده عضلانی نیست. لذا نوع و نحوه مداخله می‌تواند برای هدف کلی تحقیق حاضر که کاهش عوارض آتروژنیک و التهابی ناشی از چاقی است، ضروری باشد و به کاهش خطر بیماری‌های مزمن قلبی-عروقی در طولانی‌مدت کمک کند [۱۳، ۱۱]؛ بنابراین تحقیق حاضر به منظور بررسی تأثیر تمرین هوازی منظم بر سطوح آدیپونکتین و PAI-1 در دختران چاق انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه نیمه‌تجربی با استفاده از طرح پیش‌آزمون - پس‌آزمون همراه با گروه شاهد در سال ۱۳۹۳ انجام شد. آزمودنی‌ها شامل دختران دانش‌آموز چاق غیرفعال مدارس ابتدایی شهر گالیکش با دامنه سنی ۸ تا ۱۲ سال بودند. ۱۴ داوطلب پس از معاینه پزشکی، اندازه‌گیری قد و وزن، درصد چربی بدن و همچنین حداکثر اکسیژن مصرفی (جهت انتخاب آزمودنی‌های همسان) به صورت نمونه‌گیری هدفمند و در دسترس انتخاب شدند و به طور تصادفی به دو گروه تمرین ورزشی و شاهد تقسیم شدند (هفت نفر در هر گروه). سپس افراد از نحوه و چگونگی شرکت در تحقیق آگاهی یافته و بعد از تکمیل رضایت‌نامه کتبی توسط والدین به تحقیق راه یافتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل تأیید آزمودنی‌ها از نظر چاقی (صداک مساوی ۹۵ درصد یا بیشتر)، عدم سابقه بیماری‌های قلبی-عروقی و مشکلات ارتوپدی، عدم ابتلا به آسم، بیماری‌های مادرزادی و مصرف هرگونه دارو و عدم شرکت در فعالیت‌های منظم ورزشی بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز مصرف مکمل‌های غذایی و هرگونه دارو، منع اجرای ورزش به تأیید پزشک و عدم تمایل آزمودنی برای ادامه همکاری با محقق بود. درصد چربی بدن آزمودنی‌ها با استفاده از کالیپر و اندازه‌گیری چین پوستی عضلات سه سر و ساق پا و فرمول دونقطه‌ای (۵/۱) + (مجموع ضخامت پوستی سه سر+ساق پا) ۱۰/۶۱ = درصد چربی بدن [تعیین شد [۱۴]. حداکثر اکسیژن

شود. PAI-1 توسط سلول‌های اندوتلیال عروقی، هیپاتوسیت‌ها، آدیپوسیت‌ها، کاردیومیوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و پلاکت‌ها آزاد می‌شود. در شرایط پاتولوژیک، تولید PAI-1 می‌تواند توسط عوامل التهابی مانند فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا^۲ و همچنین انسولین تنظیم شود. افزایش سطح PAI-1 پلاسما با اختلال فعالیت فیبرینولیتیک در سکتة مغزی و بیماری عروق کرونر و افزایش حوادث قلبی-عروقی در دیابت، چاقی و موارد مقاومت در برابر انسولین همراه است [۵]. سطوح بالاتر PAI-1 در کودکان و نوجوانان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و چاق مشاهده شده است [۴، ۶، ۱]. بنابراین ارتباط بین PAI-1 و چاقی به عنوان نتیجه‌ای از افزایش تولید PAI-1 در بافت‌های چربی توسط انواع سلول‌های مختلف از قبیل پیش آدیپوسیت‌ها، آدیپوسیت‌های بالغ، ماکروفاژها، سلول‌های عضلانی صاف و اندوتلیال در نظر گرفته می‌شود [۳].

از سوی دیگر هیپوآدیپونکتینی به عنوان یک عامل خطرزای مستقل برای سندرم متابولیک در کودکان و نوجوانان چاق شناخته شده است [۶]. هورمون آدیپونکتین، توسط آدیپوسیت‌ها تولید شده و ضمن تنظیم فرایندهای متابولیک، حساسیت انسولین را بهبود می‌بخشد. این آدیپوکاین عمدتاً از بافت چربی زیرجلدی ترشح می‌شود و دارای اثرات ضددردی، ضدالتهابی، ضد آتروژنیک و ضدآپوپتوزی است [۷]. سطوح سرمی آدیپونکتین ارتباط معکوسی با وجود و شدت اختلالات متابولیسمی و نورولوژیکی و همچنین بیماری‌های قلبی-عروقی از جمله فشارخون بالا، چاقی، دیابت، اختلال در تنظیم چربی خون، آترواسکلروز دارد [۸]. آدیپونکتین با عملکرد عروقی و متابولیسمی مفیدی همراه است و معمولاً در وضعیت چاقی کاهش می‌یابد. به نظر می‌رسد سطوح آدیپونکتین توسط اینترلوکین ۶ تنظیم شده و TNF- α مانع بیان ژنی آن می‌شود [۶]. علاوه بر این سطوح پایین آدیپونکتین در کودکان و نوجوانان چاق و بروز بیشتر علائم بیماری متابولیسمی مانند چاقی شکمی، فشار خون بالا، دیس لیپیدمی و سطوح بالاتر گلوکز در کودکان چاق با سطوح پایین آدیپونکتین گزارش شده است [۹، ۲، ۱].

یافته‌های جدید در مورد فیزیولوژی بافت چربی و وضعیت التهاب مرتبط با چاقی نشان می‌دهد تعدیل سطوح آدیپونکتین و PAI-1 می‌تواند برای پیشگیری از بیماری مزمن مرتبط با چاقی مفید باشد [۵، ۳، ۲]. امروزه کاهش وزن، اولین خط دفاعی در برابر بیماری مربوط به چاقی محسوب می‌شود و به طور گسترده‌ای به رسمیت شناخته شده است که مداخلات شیوه زندگی با اصلاح عادات غذایی و فعالیت بدنی مهم‌ترین اقدام برای تغییر وزن در دوران کودکی و نوجوانی است [۱۰، ۱]. چاقی دوران کودکی به طور دائم خطرات قلب و عروق را افزایش نمی‌دهد؛ بنابراین شاهد آن می‌تواند یک روش درمانی موفق تلقی

2. Tumor necrosis factor-alpha (TNF α)

۰/۱۸۵ با حساسیت کمتر از ۰/۱۸۵ نانوگرم بر میلی لیتر ساخت کشور فنلاند و سطوح PAI-1 با استفاده از کیت تجاری (Human PAI-1 ELISA (EA-0207), Sunnyvale, CA, USA) با حساسیت کمتر از ۰/۷۹ پیکوگرم / لیتر، به روش الیزا و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده (Systems, Minneapolis, MN) اندازه گیری شد.

از آزمون شاپیروویلیک و لوین به ترتیب جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها و همگنی واریانس ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون های تی مستقل و تحلیل کوواریانس تک متغیره (آنکووا) و با استفاده از نسخه ۲۰ نرم افزار SPSS سطح معنی داری $P < 0/05$ انجام شد.

یافته ها

نتایج آزمون های شاپیروویلیک و تی مستقل به ترتیب بیانگر توزیع نرمال داده ها و عدم وجود تفاوت معنی دار در مشخصات آنتروپومتری آزمودنی های تحقیق بود (جدول شماره ۱). شاخص های توصیفی متغیرهای پژوهش در جدول شماره ۲ ارائه شده است. به منظور بررسی اثربخشی مداخله از تحلیل کوواریانس تک متغیره استفاده شد. در این راستا قبل از تحلیل کوواریانس مفروضه های آن مورد بررسی قرار گرفتند. با توجه به آزمون شاپیروویلیک مبنی بر طبیعی بودن توزیع داده های آدیپونکتین، PAI-1 و وزن بدن، همگنی واریانس ها، همگنی شیب های رگرسیون (اثر تعاملی پیش آزمون و گروه "هر دو گروه"؛ به ترتیب $P=0/590$ ، $P=0/500$ و $P=0/167$) مفروضه های آزمون تحلیل کوواریانس تأیید شد. نتایج این آزمون نشان داد که تفاوت معنی داری بین میانگین آدیپونکتین، PAI-1 و وزن بدن گروه تمرین در مقایسه با شاهد وجود دارد (جدول شماره ۳).

مصرفی^۳ با استفاده از آزمون زیر بیشینه شاتل ران ۲۰ متر و با روش متسوزاکا^۴ و همکاران تعیین شد. کلیه اندازه گیری ها در صبح (ساعات ۹ تا ۱۰) انجام شد [۱۵].

گروه تمرینی هشت هفته تمرین هوازی زیر بیشینه فزاینده با شدت ۵۰ الی ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب، ۳۰ تا ۴۵ دقیقه تمرین اصلی در هر جلسه (سه جلسه در هفته) انجام دادند. هر جلسه تمرینی شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن، تمرین اصلی (شامل ست های ۱۰ دقیقه ای ورزش های راه رفتن، دویدن، طناب زدن، بازی های دبستانی و برخی از مهارت های پایه ورزشی با دو دقیقه استراحت بین ست ها) و ۱۰ دقیقه سرد کردن بود. تمرین اصلی به مدت ۳۰ دقیقه و با شدت ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر ضربان قلب، در هفته اول و دوم شروع شد و با افزایش پنج درصد به شدت تمرین در هر دو هفته و دو دقیقه به زمان تمرین در هر هفته، با شدت ۶۵ تا ۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب و به مدت ۴۵ دقیقه، در انتهای هفته هشتم، ادامه یافت [۱۶]. شدت تمرین با شمارش ضربان قلب آزمودنی ها با استفاده از ضربان سنج پولار در طول تمرین کنترل می شد.

به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه (مصرف رژیم غذایی سبک در شب قبل از خون گیری) و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، نمونه های خونی آزمودنی ها (پنج سی سی) در دو مرحله پیش آزمون و پس آزمون، از ورید بازویی دست چپ و پس از ۱۵ دقیقه استراحت، در صبح جمع آوری شد. نمونه های خونی پس از لخته شدن در درجه حرارت معمولی، به مدت ۱۵ دقیقه در دمای چهار درجه سیلسیوس با سرعت سه هزار دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس سرم حاصل در دمای منهای ۸۰ درجه سانتی گراد منجمد شد. سطوح آدیپونکتین با استفاده از کیت تجاری ویژه (ELISA Kit, Vantaa, Finland (Acrop30) Avi-)

3. VO₂max
4. Matsuzaka

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد شاخص های آنتروپومتری آزمودنی های تحقیق (هفت نفر در هر گروه)

| گروه ها | سن (سال) | قد (سانتی متر) | درصد چربی | میانگین ± انحراف |
|------------------|-----------|----------------|--------------|------------------|
| تمرین | ۱۰ ± ۱/۱۵ | ۱۴۶/۷۱ ± ۱۰/۹۲ | ۴۲/۳۲ ± ۶/۹۲ | ۳۵/۵۹ ± ۱/۹۲ |
| شاهد | ۱۰ ± ۰/۸۲ | ۱۴۳/۷۱ ± ۴/۸۵ | ۳۹/۱۴ ± ۱/۹۷ | ۳۶/۷۴ ± ۱/۵۹ |
| * سطح معنی داری | -/۰۰۱ | -/۵۱۹ | -/۰۷۴ | -/۲۴۸ |
| ** سطح معنی داری | -/۵۲۷ | -/۳۳۶ | -/۵۱۹ | -/۴۵۴ |

* با استفاده از آزمون تی مستقل
** آزمون های شاپیروویلیک

جدول ۲. میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای تحقیق پیش و هشت هفته پس از مداخله

| متغیر | گروه‌ها | میانگین \pm انحراف معیار | |
|-----------------------------------|---------|----------------------------|------------------|
| | | پس از مزمون | پیش از مزمون |
| PAI-1 (نانوگرم / میلی‌لیتر) | تمرین | ۲۳/۶۵ \pm ۳/۱۸ | ۳۱/۹۲ \pm ۳/۳۴ |
| | شاهد | ۳۳/۱۳ \pm ۳/۸۳ | ۳۲/۸۹ \pm ۳/۹۲ |
| آدیپونکتین (میکروگرم / میلی‌لیتر) | تمرین | ۱۲/۱۱ \pm ۱/۰۰ | ۸/۱۲ \pm ۱/۰۹ |
| | شاهد | ۸/۲۶ \pm ۰/۷۸ | ۸/۴۶ \pm ۰/۹۸ |
| وزن بدن (کیلوگرم) | تمرین | ۵۶/۰۰ \pm ۹/۱۴ | ۵۷/۰۰ \pm ۹/۱۵ |
| | شاهد | ۵۲/۰۱ \pm ۴/۰۱ | ۵۱/۸۶ \pm ۴/۳۰ |

مجله علمی
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

جدول ۳. خلاصه نتایج آزمون تحلیل کوواریانس بر روی میانگین متغیرهای تحقیق

| متغیر | منبع تغییرات | مجموع مجذورات | میانگین مجذورات | F | ارزش P آزمون تحلیل کوواریانس | ارزش P آزمون شاپیروویلک | ارزش P آزمون لوین |
|------------|--------------|---------------|-----------------|----------|------------------------------|-------------------------|-------------------|
| آدیپونکتین | پیش از مزمون | ۸/۶۷۵ | ۸/۶۷۵ | ۸۲/۴۰۲ | ۰/۰۰۰ | پیش از مزمون ۰/۲۷۷ | |
| | گروه | ۳۶/۶۹۴ | ۳۶/۶۹۴ | ۳۳۸/۵۳۳ | ۰/۰۰۰* | پس از مزمون ۰/۳۱۱ | ۰/۰۶۸ |
| | خطا | ۱/۱۵۸ | ۰/۱۰۵ | | | | |
| PAI-1 | پیش از مزمون | ۱۵۳/۰۷۶ | ۱۵۳/۰۷۶ | ۴۹۷/۶۲۸ | ۰/۰۰۰ | پیش از مزمون ۰/۰۶۴ | |
| | گروه | ۲۵۶/۸۰۰ | ۲۵۶/۸۰۰ | ۸۳۴/۸۲۰ | ۰/۰۰۰* | پس از مزمون ۰/۵۵۰ | ۰/۲۷۸ |
| | خطا | ۳/۳۸۴ | ۰/۳۰۸ | | | | |
| وزن بدن | پیش از مزمون | ۵۹۵/۸۹۱ | ۵۹۵/۸۹۱ | ۲۵۶۲/۴۰۸ | ۰/۰۰۰ | پیش از مزمون ۰/۵۳۷ | |
| | گروه | ۳/۵۸۳ | ۵۹۵/۸۹۱ | ۱۵/۴۰۶ | ۰/۰۰۳* | پس از مزمون ۰/۵۳۶ | ۰/۲۵۲ |
| | خطا | ۲/۵۵۸ | ۰/۲۳۳ | | | | |

* اختلاف معنی‌دار بین گروه تمرین و شاهد

مجله علمی
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

بحث و نتیجه گیری

اگرچه در تحقیق حاضر سطوح شاخص‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی مورد مطالعه، در دختران چاق و نرمال مورد مقایسه قرار نگرفت که از محدودیت‌های تحقیق نیز محسوب می‌شود، ولی در مطالعات گسترده بر روی کودکان چاق و دارای اضافه‌وزن، سطوح بالاتر PAI-1 و کاهش آدیپونکتین به‌ویژه در وضعیت ابتلا به سندرم متابولیک توسط محققین دیگر گزارش شده است [۱۷، ۹، ۶، ۲، ۱۰].

PAI-1 ارتباط زیادی با بروز مقاومت به انسولین و افزایش سایر عوامل التهابی دارد و التهاب مزمن دیواره عروقی و حرکت مکانیسم‌های هموستاتیک را به سمت ترومبوزیس تغییر می‌دهد. این مکانیسم‌ها شامل فرایند افزایش لخته‌زایی، آسیب ظرفیت فیبرینولیزی و کاهش مسیرهای ضدانعقادی طبیعی هستند که در نتیجه منجر به افزایش التهاب مزمن با درجه کم می‌شود [۱۸]. آدیپونکتین نقش ضدالتهابی در سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژها

در تحقیق حاضر اثربخشی تمرین ورزشی منظم هوازی بر سطوح PAI-1 و آدیپونکتین در دختران چاق بررسی شد که با کاهش معنی‌دار سطوح PAI-1 و افزایش آدیپونکتین همراه بود. این نتایج بیانگر تأثیرات مطلوب تمرینات هوازی در کاستن عوامل خطرزای التهاب سیستمیک و عوارض احتمالی ناشی از چاقی در دختران چاق است. چاقی یک بیماری التهابی مزمن است که در آن آدیپوسیت‌ها به علت مصرف زیاد غذا، تحت تأثیر هیپرتروفی و هیپرپلازی قرار می‌گیرند، این وضعیت منجر به استرس سلولی می‌شود که سبب استرس اکسایشی و پاسخ التهابی در بافت چربی می‌شود که می‌تواند به افزایش وضعیت التهابی به واسطه اختلال در تنظیم تولید آدیپوکاین‌های ضدالتهابی مانند کاهش آدیپونکتین و افزایش عوامل پیش‌التهابی از جمله PAI-1 منجر شود [۹، ۱۳].

و انتشار گونه‌های اکسیژن واکنشی در بافت چربی افراد چاق می‌تواند باعث مهار بیان ژن آدیپونکتین و در نتیجه دلیل کمبود سطح آدیپونکتین در وضعیت چاقی باشد [۲۶]؛ بنابراین کاهش در جرم چربی و سطوح TNF- α ، سرکوب مسیر سیگنالینگ فاکتور هسته‌ای کاپا بی (NF-kB) و کاهش مقاومت انسولینی ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند از جمله مکانیسم‌های احتمالی تأثیر فعالیت ورزشی بر افزایش سطوح آدیپونکتین دختران چاق تحقیق حاضر محسوب شود [۲۸، ۲۷، ۲۴، ۱۶، ۱۲].

به طور کلی پذیرفته شده است که بافت چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیرجلدی، به دلیل دارا بودن سلول‌های استرومائی و ماکروفاژها - که مولکول‌های اصلی سلول بافت چربی هستند - PAI-1 بیشتری تولید می‌کنند [۳]. با وجود این بین بافت چربی افراد لاغر و چاق در ترشح آدیپوکاین‌ها تفاوت وجود دارد؛ به طوری که بافت چربی در افراد لاغر به نسبت زیادی سایتوکاین‌های ضدالتهابی از جمله آدیپونکتین و اینترلوکین ۱۰ ترشح می‌کند؛ در حالی که بافت چربی افراد چاق عمدتاً سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α ، اینترلوکین ۶ و PAI-1 تولید می‌کند [۱۴]. همچنین خود آدیپونکتین نیز نفوذ مونوسیت‌ها / ماکروفاژها را به بافت چربی و تبدیل آن‌ها به سلول‌های فومی در دیواره عروقی مهار می‌کند و با سرکوب بیان PAI-1 فعال شده از TNF- α ، از طریق فعال‌سازی سیگنالینگ CAMP-PKA-AMPK، اتصال NF-kB به پروموتور PAI-1 را مهار می‌کند و در نتیجه منجر به کاهش سطوح PAI-1 و مهار فیبرینولیز می‌شود [۲۹، ۷].

تحقیق حاضر با محدودیت‌هایی مانند تعداد کم نمونه‌ها و عدم شاهد دقیق رژیم غذایی همراه بود. جهت درک مکانیسم‌های دقیق و ارتباط احتمالی متغیرها نیاز به مطالعات بیشتری است. به طور خلاصه یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین ورزشی منظم می‌تواند منجر به تعدیل سطوح آدیپوکاین‌های میانجی‌گر در بیماری‌های قلبی-عروقی و التهابی، از طریق افزایش سطوح آدیپونکتین و تنظیم منفی PAI-1 سرمی در دختران چاق شود. از این جهت انجام فعالیت‌های منظم هوازی به عنوان راهکارهای تعدیل شیوه زندگی جهت کنترل چاقی و عوارض مرتبط به آن در دوران کودکی پیشنهاد می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در پژوهش حاضر پس از کسب رضایت آگاهانه از شرکت‌کنندگان، فرایند جمع‌آوری اطلاعات انجام شد و به آن‌ها از محرمانه بودن اطلاعاتشان اطمینان داده شد. کلیه مراحل تحقیق با تایید گروه تربیت بدنی (5-1398، 2407)؛

دارد، بنابراین هیپوآدیپونکتینمی در چاقی، وضعیت پیش‌التهابی را بدتر می‌کند و تشکیل این چرخه معیوب به کاهش بیشتر آدیپونکتین منجر می‌شود [۱۶].

مشابه با یافته‌های تحقیق حاضر افزایش سطوح سرمی آدیپونکتین و کاهش PAI-1 همراه با کاهش درصد چربی پس از هشت هفته تمرین تناوبی در زنان میان‌سال غیرفعال دارای اضافه وزن توسط مصفا و عابدی مشاهده شد [۱۲]. همچنین سوپریا^۵ و همکاران نشان دادند که یک سال تمرین یوگا با افزایش سطوح سرمی آدیپونکتین و کاهش PAI-1 و دور کمر بزرگسالان مبتلا به سندرم متابولیک با فشار خون نرمال همراه بود [۱۹]. علاوه بر این، کاهش سطوح PAI-1 و افزایش آدیپونکتین پس از هفت ماه فعالیت ورزشی شدید همراه با رژیم غذایی متوسط در افراد چاق؛ کاهش سطوح PAI-1 پس از شش ماه فعالیت ورزشی با شدت متوسط در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک و یا پس از هفت هفته فعالیت هوازی با شدت متوسط (۷۰ درصد توان هوازی) در نوجوانان سالم گزارش شده است [۲۲-۲۰].

دالاک^۶ و همکاران در یک مطالعه تجربی نشان دادند که پس از ۱۵ هفته شنا، سطوح PAI-1 در رت‌های چاق کاهش یافت [۲۳]. علاوه بر این سیریکو^۷ و همکاران در یک مطالعه متاآنالیز در خصوص تأثیر فعالیت ورزشی بر شاخص‌های التهابی کودکان و نوجوانان چاق (با شاخص توده بدنی بیشتر از ۹۵ درصد) نشان دادند که فعالیت ورزشی می‌تواند منجر به افزایش سطوح آدیپونکتین و بهبود وضعیت التهابی در این دوران شود [۲].

از جمله یافته‌های دیگر تحقیق حاضر کاهش وزن دختران چاق پس از انجام فعالیت‌های ورزشی هوازی است. القای کاهش وزن توسط فعالیت ورزشی با کاهش تعداد ماکروفاژهای بافت چربی و در نتیجه کاهش شاخص‌های پیش‌التهابی در بافت چربی و در پلاسما همراه است [۲۴]. با این حال کامبولی^۸ و همکاران نشان دادند که صرف نظر از کاهش وزن بدن، پس از یک سال تعدیل شیوه زندگی به صورت ترکیبی از رژیم غذایی و فعالیت ورزشی (سه تا پنج روز در هفته و ۴۵ تا ۶۰ دقیقه در روز) سطوح آدیپونکتین در کودکان و نوجوانان چاق کاهش یافت که با کاهش جرم چربی همراه بود [۱].

اگرچه مکانیسم‌های دقیق تأثیر فعالیت ورزشی بر افزایش آدیپونکتین و کاهش PAI-1 به‌خوبی مشخص نیست ولی افزایش سطح TNF- α از بافت چربی غیرطبیعی در چاقی ممکن است ارتباط منفی بین چاقی و سطوح آدیپونکتین را توجیه کند [۲۵]. از سوی دیگر استرس اکسیداتیو، وضعیت التهابی مزمن و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی آن، همراه با نفوذ ماکروفاژها

5. Supriya
6. Dallak
7. Sirico
8. Cambuli

9. Nuclear factor kappa B

کد پایان نامه: 04931016 208214) و زیر نظر متخصصین ورزشی با رعایت نکات اخلاقی، حفظ ایمنی و سلامت آزمودنی‌ها انجام شد.

حامی مالی

این مقاله حامی مالی ندارد و برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی آقای سید عبدالوهاب رضایی موسوی در دانشکده علوم انسانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی و اجرای همه بخش‌های پژوهش و همچنین تدوین مقاله حاضر به طور یکسان مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنا به اظهار نویسندگان، هیچ تعارض منافی وجود ندارد.

References

- [1] Cambuli VM, Musiu MC, Incani M, Paderi M, Serpe R, Marras V, et al. Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle intervention in overweight and obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8):3051-7. [DOI:10.1210/jc.2008-0476] [PMID]
- [2] Sirico F, Bianco A, D'Alicandro G, Castaldo C, Montagnani S, Spera R, et al. Effects of physical exercise on adiponectin, leptin, and inflammatory markers in childhood obesity: Systematic review and meta-analysis. *Child Obes.* 2018; 14(4):207-17. [DOI:10.1089/chi.2017.0269] [PMID] [PMCID]
- [3] Somodi S, Seres I, Lőrincz H, Harangi M, Fülöp P, Paragh G. Plasminogen activator inhibitor-1 level correlates with lipoprotein subfractions in obese nondiabetic subjects. *Inte J Endocrinology.* 2018; 2018:1-9. [DOI:10.1155/2018/9596054] [PMID] [PMCID]
- [4] Jin R, Krasinskas A, Le NA, Konomi JV, Holzberg J, Romero R, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and severity of liver injury and cardiovascular risk in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Obes.* 2018; 13(1):23-9. [DOI:10.1111/jipo.12183] [PMID]
- [5] Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, Di Santo P, Visintini S, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2018; 16:12, eCollection. [DOI:10.1186/s12959-018-0166-4] [PMID] [PMCID]
- [6] Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porrmatikul S, et al. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2008; 31(3):576-82. [DOI:10.2337/dc07-1540] [PMID]
- [7] Muralidhara DV. The answer to why some are obese but healthy? *J Obes Chronic Dis.* 2018; 2(1):37-43. [DOI:10.17756/jocd.2018-016]
- [8] Bloemer J, Pinky PD, Govindarajulu M, Hong H, Judd R, Amin RH, et al. Role of adiponectin in central nervous system disorders. *Neural Plast.* 2018; 2018:1-15. [DOI:10.1155/2018/4593530] [PMID] [PMCID]
- [9] Klünder-Klünder M, Flores-Huerta S, García-Macedo R, Peralta-Romero J, Cruz M. Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. *BMC Public Health.* 2013; 13(88):1-8. [DOI:10.1186/1471-2458-13-88] [PMID] [PMCID]
- [10] Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016; 5:1-13. [DOI:10.1177/2048004016633371] [PMID] [PMCID]
- [11] Abd El-Kader SM, Saiem Al-Dahr MH. Weight loss improves biomarkers endothelial function and systemic inflammation in obese postmenopausal Saudi women. *Afr Health Sci.* 2016; 16(2):533-41. [DOI:10.4314/ahs.v16i2.22] [PMID] [PMCID]
- [12] Mosaffa N, Abedi B. The Effect of 8 weeks of interval training on the serum adipokines (adiponectin and PAI-1) and adhesion molecule (vcam-1) in sedentary overweight women. *J Sport Biosciences.* 2018; 10(2):193-206.
- [13] Geagea AG, Mallat S, Matar CF, Zerbe R, Filfili E, Francis M, et al. Adiponectin and Inflammation in health and disease: An update. *Open Med J.* 2018; 5:20-32. [DOI:10.2174/1874220301805010020]
- [14] Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Human Biology.* 1988; 60(5):709-23.
- [15] Matsuzaka A, Takahashi Y, Yamazoe M, Kumakura N, Ikeda A, Wilk B, et al. Validity of the multistage 20-m shuttle-run test for Japanese children, adolescents, and adults. *Pediatr Exerc Sci.* 2004; 16(2):113-25. [DOI:10.1123/pes.16.2.113]
- [16] Habibian M, Farzanegi P, Asadi B. The effect of Regular Aerobic Exercise Along with Vitamin C Consumption on Homocysteine levels and insulin resistance in obese girls. *Armaghane Danesh.* 2017; 22(1):61-74.
- [17] Rupérez AI, Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera CM, et al. Cardiovascular risk biomarkers and metabolically unhealthy status in prepubertal children: Comparison of definitions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28(5):524-30. [DOI:10.1016/j.numecd.2018.02.006] [PMID]
- [18] Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2006; 61(5):433-40. [DOI:10.1590/S1807-59322006000500010] [PMID]
- [19] Supriya R, Yu AP, Lee PH, Lai CW, Cheng KK, Yau SY, et al. Yoga training modulates adipokines in adults with high-normal blood pressure and metabolic syndrome. *Scand J Med Sci Sports.* 2018; 28(3):1130-8. [DOI:10.1111/sms.13029] [PMID]
- [20] Ahmadi N, Eshaghian S, Huizenga R, Sosnin K, Ebrahimi R, Siegel R. Effects of intense exercise and moderate caloric restriction on cardiovascular risk factors and inflammation. *Am J Med.* 2011; 124(10):978-82. [In Persian] [DOI:10.1016/j.amjmed.2011.02.032] [PMID]
- [21] Esmat S, Al Salam RF, Rashed L. Effect of exercise on Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) level in patients with metabolic syndrome. *J Am Sci.* 2010; 6(12):1374-80.
- [22] Buchan DS, Ollis S, Young JD, Thomas NE, Cooper SM, Tong TK, et al. The effects of time and intensity of exercise on novel and established markers of CVD in adolescent youth. *Am J Hum Biol.* 2011; 23(4):517-26. [DOI:10.1002/ajhb.21166] [PMID]
- [23] Dallak M, Bin-Jalilah I, Sakr HF, Al-Ani B, Haidara MA. Swim exercise inhibits hemostatic abnormalities in a rat model of obesity and insulin resistance. *Arch Physiol Biochem.* 2018; 13:1-6. [DOI:10.1080/13813455.2018.1538250] [PMID]
- [24] Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 105(2):141-50. [DOI:10.1016/j.diabres.2014.04.006] [PMID]

- [25] Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006; 444(7121): 875-80. [DOI:10.1038/nature05487] [PMID]
- [26] Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes*. 2003; 52(4):942-7. [DOI:10.2337/diabetes.52.4.942] [PMID]
- [27] Ramezani A, Akbari M. Effect of high intensity training on serum TNF α in obese children. *J Rehab Med*. 2017; 6(2):102-9. [In Persian]
- [28] Liu HW, Chang SJ. Moderate Exercise Suppresses NF- κ B Signaling and Activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α Axis to Attenuate Muscle Loss in Diabetic db/db Mice. *Front Physiol*. 2018; 9:636, eCollection 2018. [DOI:10.3389/fphys.2018.00636] [PMID] [PMCID]
- [29] Chen Y, Zheng Y, Liu L, Lin C, Liao C, Xin L, et al. Adiponectin Inhibits TNF- α -Activated PAI-1 Expression Via the cAMP-PKA-AMPK-NF- κ B Axis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 42(6):2342-52. [DOI:10.1159/000480006] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank
