Archive of SID

Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2016; 19(110): 67-77

The Relationship between Lymphocytic ABCA1 Protein with IL10 and TNF-α Cytokines Followed by one period Interval Combined Exercise Training in Overweight and Obese Male Adolescents

Bahloul Ghorbanian[1*]

1- Assistant Professor, Department of Physical Education, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.

Received: 11 Apr 2016, Accepted: 18 May 2016

Abstract

Background: The study on rats showed that some of cytokines and proteins which were produced by macrophages and other cells, plays a critical role in regulating of ABCA1 expression. But, in this area, the study in human subjects, especially subsequent physical activity has not performed. The purpose of this study was to investigate the relationship between lymphocytic ABCA1 protein with IL-10 and TNF-α cyrokines subsequent eight weeks interval combined exercise training (ICET) among overweight and obese boy adolescents.

Materials and Methods: In this semi-experimental study, 28 students (16.93±1.89 yr, 88.07±9.98 kg and 28.35±2.55 kg/m²) were randomly selected and assigned into training (n=13) and control (n=15) groups. Exercise protocol was ICET (8WK, 4 d/wk, 70 min/d).Cell hemolysis and sensitive Elisa method was used for evaluating ABAC1 protein T-student tests and Pearson correlation were used to analyze the data.

Results: The survey changes of post to pre-test of ABCA1, IL-10 and TNF-α showed that there was a positive significant correlation between lymphocytic ABCA1 protein with IL-10 ($r=0.43$, $p=0.032$) and a negative significant correlation with TNF-α ($r=-0.53$, $p=0.012$) ($p<0.01$) after eight weeks training. Also, after exercise, ABCA1 level was significantly increased but the levels of in creased IL10 and decreased TNF-α were not significant.

Conclusion: Due to the increased lymphocytic ABCA1 protein concentration and the correlation between variables following training, the results prove that TNF-α and IL-10 may have negative and positive regulatory effects on lymphocytic ABCA1 protein expression, respectively.

Keywords: ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1), IL10, TNF-α, Interval combined endurance training, overweight and obese boy adolescents

*Corresponding Author:
Address: Department of Physical Education, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran.
Email: b.ghorbanian@azaruniv.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۹، شماره ۵ (شماره پیاپی ۱۱۰)،مرداد ۱۳۹۵، ۷۷-۶۷

رابطه بین پروتئین ABCA1 لنفوسیتی با سایتوکاین‌های TNF-α و IL10 متعاقب یک دوره تمرین استقامتی تناوبی ترکیبی در نوجوانان پسر دارای اضافه وزن و چاق

بهلول قربانیان[1*]

۱- استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، آذربایجان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۵/۲/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: مطالعه روی موش‌ها نشان داده که برخی سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های تولید شده به وسیله ماکروفاژها و سلول‌های دیگر در تنظیم بیان پروتئین ABCA1 نقش دارند، اما در این زمینه، مطالعه‌ای روی آزمودنی‌های انسانی به ویژه متعاقب فعالیت بدنی انجام نگرفته است. هدف مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین پروتئین ABCA1 لنفوسیتی با سایتوکاین‌های IL-10 و TNF-α متعاقب هشت هفته تمرین استقامتی تناوبی ترکیبی در نوجوانان پسر دارای اضافه وزن و چاق بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه نیمه تجربی، ۲۸ دانش آموز (۱/۸۹±۱۶/۹۳ سال، ۹/۹۸±۸۸/۰۷ کیلوگرم، ۲/۵۵±۲۸/۳۵ کیلوگرم بر مترمربع) به صورت تصادفی انتخاب و در گروه‌های کنترل (۱۵ نفر) و تمرین (۱۳ نفر) قرار گرفتند. پروتکل تمرین شامل تمرین استقامتی تناوبی ترکیبی (هشت هفته/ چهارروز/ هفتاد دقیقه هر جلسه) بود. سنجش پروتئین ABCA1 به وسیله همولیز سلولی و روش الایزای حساس انجام شد. داده‌ها با آزمون آماری تی و ضریب هم‌بستگی پیرسون تحلیل شدند.

یافته‌ها: تغییرات پس آزمون نسبت به پیش آزمون نشان داد که متعاقب هشت هفته تمرین، پروتئین ABCA1 با IL-10 هم‌بستگی مثبت و معنی‌دار($p=۰/۰۳۲$ ؛$r=۰/۴۳$) و با TNF–α هم‌بستگی منفی و معنی‌دار($p=۰/۰۱۲$ ؛$r=-۰/۵۳$) دارد($p<۰/۰۱$). هم‌چنین تمرین باعث افزایش معنی‌دار پروتئین ABCA1 شده ولی افزایش IL-10 و کاهش TNF-α معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: با توجه به افزایش غلظت پروتئین ABCA1 لنفوسیتی و هم‌بستگی بین متغیرها متعاقب تمرین، نتایج به دست آمده ثابت می‌کند که احتمالاً TNF–α اثر تنظیمی منفی و IL-10 اثر تنظیمی مثبت بر پروتئین ABCA1 لنفوسیتی دارد.

واژگان کلیدی: ABCA1،IL10 ، TNF–α، تمرین استقامتی تناوبی ترکیبی، نوجوانان پسردارای اضافه وزن و چاق

***نویسنده مسئول:**ایران، آذربایجان، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، گروه تربیت بدنی

Email:b.ghorbanian@azaruniv.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

شیوع اضافه وزن و در پی آن چاقی در کودکان و نوجوانان مشکلات سلامتی و بهداشتی گوناگون را در پی‌خواهد داشت(۱). افزایش شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی(۱، ۲)، دیس لیپیدمی و دیابت نوع ۲ از جمله این مشکلات هستند(۱، ۲). آترواسکلروز بیماری التهابی مزمنی است که عوامل التهابی مولکولی و سلولی متعددی در شکل‌گیری آن دخیل می‌باشند(۲). بسیاری از عوامل تنظیم کننده التهاب از جمله سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های تولید شده به وسیله ماکروفاژها، نقش اساسی در پیشرفت و توسعه این بیماری دارند(۳). پروتئین ناقل جعبه‌ای وابسته به آدنوزین تری فسفات (ABCA1) به عنوان عضوی از خانواده ناقل‌های غشایی (ABC) که از طریق فرآیند انتقال معکوس کلسترول منجر به تشکیل لیپوپروتئین پرچگال می‌گردد، نقش محوری در پیش‌گیری از آترواسکلروز دارد(۴، ۵). یافته‌های مطالعات اخیر حاکی از آن است که التهاب به همراه دیگر عوامل آتروژنیک نقش بارزی در تنظیم بیان ABCA1 دارد. ارتباط مولکولی بین التهاب با ABCA1 و انتقال معکوس کلسترول چندان شناخته نشده است، اما شواهد نشان می‌دهد که تغییرات ABCA1 در شرایط التهاب ناشی از ترشح پروتئین‌ها و سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی می‌باشد؛ به طوری که براساس مطالعات اخیر سایتوکاین‌های پیش التهابی مثل انترفرون گاما و اینترلوکین بتا ۱ باعث مهار بیان ABCA1 می‌شوند، در حالی که سایتوکاین‌ها و آدیپوکاین‌های ضد التهابی نظیر اینترلوکین ۱۰، فاکتور رشد انتقال دهنده بتا ۱ و آدیپونکتین باعث تنظیم افزایشی بیان ABCA1 می‌شوند(۵،۶).

TNF–α که از مهم‌ترین سایتوکاین‌های پیش التهابی است و در پلاک‌های انسان و جوندگان فعال می‌باشد، نقش متفاوت و بعضاً وابسته به دوز را در گونه‌های سلولی مختلف در تنظیم بیان ABCA1 دارد. وانگ و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که TNF-α در سلول‌های THP-1 ماکروفاژی مشتق شده از فوم سل‌ها از طریق یک مسیر وابسته به NF-κB است که باعث کاهش بیان ABCA1 می‌شود(۷). هم‌چنین جفری فیلد و همکاران(۸) نشان دادندکه TNF-α باعث کاهش بیان ABCA1 در سلول‌های Caco-2 روده‌ای انسان می‌شود. از طرفی شوی پینگ و همکاران (۹) در مطالعه روی سلول‌های ادیپوسیت در خرگوش نشان دادند که بیان ABCA1 و خروج کلسترول از سلول وابسته به دوز TNF-α است. آن‌ها با تزریق دوزهای پنج و ده نانوگرم در میلی‌لیتر TNF-α در سلول‌های آدیپوسیت، نشان دادند که بیان ABCA1 افزایش می‌یابد، ولی در دوز بیست نانوگرم در میلی‌لیتر کاهش می‌یابد. هم‌چنین بیان RNA ای PPARγ و گیرنده ایکس کبدی آلفا با دوز ده نانوگرم در میلی‌لیتر TNF-α، به طور معنی‌داری افزایش داشته و در دوز بیست نانوگرم در میلی‌لیتر میزان بیان آن‌ها کاهش داشته است. آن‌ها نتیجه گرفتند که بین TNF-α با ABCA1 و خروج کلسترول ارتباط وجود دارد و یکی از مسیرهای مهم در این ارتباط مسیر ABCA1- LXR-α - PPARγ می‌باشد(۱۰).

بر خلاف TNF–α، IL-10 که برای اولین بار به وسیله موسمان و همکاران با نام فاکتور بازدارنده سنتز سایتوکاین کشف شد به عنوان یک سایتوکاین ضدالتهابی، اثر بازدارنده در التهاب سیستمیک و بروز بیماری‌های مرتبط با چاقی دارد(۱۱). نتایج اغلب مطالعات نشان از نقش مثبت IL-10 روی بیان ABCA1 دارند. برای مثال روبیک و همکاران(۶) و هان و همکاران(۱۰) نشان دادند که IL-10، باعث افزایش مصرف کلسترول در لیپوپروتئین‌های تغییر شکل یافته در ماکروفاژها شده و بیان ABCA1 را افزایش می‌دهد. می و همکاران(۱۱) نیز نشان دادند که IL-10 از طریق کاهش تجمع کلسترول در ماکروفاژهای THP-1 مشتق شده از فوم سل‌ها، باعث تنظیم مثبت ABCA1 و

www.SID.ir

Archive of SID

کاهش TNF-α که در تنظیم منفی ABCA1 نقش دارد، می‌شود. اثر تمرین و فعالیت بدنی بر مقادیر پلاسمایی TNF–α و IL-10 در چندین مطالعه بررسی شده است، اما اثر تمرین بر ABCA1 و ارتباطی که بین ABCA1 با TNF–α و IL-10 وجود دارد، در نمونه‌های انسانی بررسی نشده است. مطالعات نشان می‌دهد که عدم فعالیت بدنی در بین کودکان و نوجوانان و شیوع چاقی زودرس احتمال بروز بیماری‌های مرتبط با چاقی به ویژه آترواسکلروز را در بزرگسالی افزایش می‌دهد و از آن جایی که پروتئین ABCA1 و سایتوکاین‌ها نقش اساسی در جلوگیری و یا پیشرفت آترواسکلروز دارند، از این رو در این مطالعه محقق و همکاران درصدد هستند که ضمن بررسی تغییرات بیان پروتئین ABCA1 لنفوسیتی و غلظت پلاسمایی سایتوکاین‌های TNF–α و IL10، هم‌بستگی بین این پروتئین را با سایتوکاین‌های مذکور در شرایط پایه و بعد از تمرین استقامتی تناوبی در نوجوانان دارای اضافه وزن و چاق بررسی نمایند. وجود تحقیقات اندک در زمینه موضوع و انجام این تحقیق برای اولین بار روی آزمودنی‌های کم سن و سال با شرایط بدنی ویژه و استفاده از پروتکل تمرینی طناب زنی که ضمن ایجاد اثرات و سازگاری‌های مورد نظر با مزایایی چون سادگی اجرا،کم هزینه بودن و تناوبی بودن اجرا همراه می‌باشد از جمله تفاوت مهم این پژوهش محسوب می‌شوند.

مواد و روش ها

در این پژوهش نیمه تجربی، ۲۸ دانش آموز سالم با میانگین سنی ۱/۰۸±۱۷/۱ سال، وزن ۹/۹۸±۸۹/۹۱ و شاخص توده بدنی ۲/۵۵±۲۸/۳۲ کیلوگرم بر متر مربع از بین دانش آموزان دبیرستان‌های شهرستان تکاب که با توجه به اطلاعات مربوط به پرسش‌نامه محقق ساخته در شش ماه گذشته سابقه شرکت در تمرین منظم غیر از فعالیت‌های ورزشی مدرسه را نداشته و نیز در این مدت تغییرات وزنی بیش از دو کیلو گرم نداشتند و عاری از مواردی چون مصرف سیگار، مصرف داروهای هورمونی و ابتلا به بیماری‌های قلبی، تنفسی، کلیوی و متابولیکی و غیره بودند، بر اساس معیار استاندارد چاقی واضافه وزن ایران (۲۰۱۱)(۱۲) انتخاب شدند. از میان دانش آموزان دارای اضافه وزن (شاخص توده بدنی ۲۴/۷۶ تا ۲۸/۲۲) و چاق (شاخص توده بدنی بیش از ۲۸/۲۲)، ۳۰ سی نفر به طور تصادفی ساده انتخاب شدند و به صورت تصادفی در دو گروه کنترل (۱۵ نفر) و تمرین(۱۵ نفر) قرار گرفتند. دو نفر از آزمودنی‌های گروه تجربی به دلیل عدم رعایت شرایط پژوهش کنار گذاشته شدند و تجزیه و تحلیل نهایی گروه تجربی بر روی ۱۳ نفر صورت گرفت. برخی شاخص‌های آنتروپومتریک آزمودنی‌ها به صورت ذیل اندازه‌گیری شدند: قد و وزن به ترتیب با استفاده از قدسنج و ترازوی استاندارد و با دقت ۰/۱ سانتی‌متر و ۰/۱ کیلوگرم، شاخص توده بدن با استفاده از فرمول وزن بدن تقسیم بر مجذور قد به متر و درصد چربی بدن از طریق کالیپر (یاگامی، ساخت کشور ژاپن، با دقت ۰/۲میلی‌متر) و با استفاده از معادله سه نقطه‌ای جکسون پولاک(۱۳). هم‌چنین، حداکثر اکسیژن مصرفی آزمودنی‌ها به وسیله آزمون یک مایل راه رفتن (آزمون راکپورت) و فرمول مربوطه ارزیابی شد(۱۴).

پروتکل تمرین که برای گروه تمرین در نظر گرفته شد شامل هشت هفته (چهار جلسه در هفته و هر جلسه هفتاد دقیقه) تمرین استقامتی تناوبی فزاینده طناب زنی همراه با تمرینات بسکتبال بود. در گروه تجربی، آزمودنی‌ها پس از اتمام تمرین استقامتی تناوبی فزاینده طناب زنی (سی دقیقه)، تمرینات بسکتبال (چهل دقیقه) را انجام دادند. جدول ۱ پروتکل تمرینی ترکیبی را به صورت کامل و با جزئیات ارائه می‌دهد(۱).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱. پروتکل ورزشی ترکیبی(طناب زنی و بسکتبال)

هفته	گرم کردن (۱۰ دقیقه)	پروتکل استقامتی تناوبی فزاینده طناب زنی (۳۰ دقیقه)		تمرین تناوبی بسکتبال (۴۰ دقیقه)	سرد کردن (۵ دقیقه)
		شدت فعالیت (پرش در دقیقه)	فعالیت فزاینده – استراحت		
۱	دویدن آرام و حرکا ت کششی	۶۰	۱دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس،دریبل، شوت،بازی	دویدن آرام و حرکا ت کششی
۲		۶۰	۱/۵دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس،دریبل، شوت،بازی	
۳		۶۰	۲دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس،دریبل، شوت،بازی	
۴		۷۰	۲/۵دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس،دریبل، شوت،بازی	
۵		۸۰	۳دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس،دریبل، شوت،بازی	
۶		۹۰	۳/۵دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس،دریبل، شوت،بازی	
۷		۹۰	۴دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس،دریبل، شوت،بازی	
۸		۹۰	۴دقیقه فعالیت، ۳۰ ثانیه استراحت	پاس،دریبل، شوت،بازی	

مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون از ورید قدامی بازو بعد از ناشتایی کامل شبانه (ده تا دوازده ساعته) در قبل و بعد از برنامه تمرینی گرفته شد. خون‌گیری پس آزمون آزمودنی‌های گروه تمرین، سه روز پس از آخرین جلسه تمرینی به عمل آمد. این مدت زمان برای اطمینان از عدم تاثیرگذاری کوتاه مدت فعالیت ورزشی بود. نمونه‌های گرفته شده با دور ۳ هزار در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد. سپس مقدار ۷ سی‌سی از آن به منظور جداسازی سرم و مقدار ۳ سی‌سی دیگر به منظور جداسازی لنفوسیت‌ها و استخراج پروتئین ABCA1، جهت نگهداری در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد به آزمایشگاه انتقال داده شد.

جهت اندازه‌گیری پروتئین ABCA1 از همولیز سلولی و روش الایزای حساس استفاده شد(۱۵). به این ترتیب که تهیه لیز سلولی به کمک بافر لیز کننده (بافر تریس ۵۰ میلی‌مولار با اسیدیته ۷/۴ حاوی ۵ میلی‌مولار EDTA و ۱ درصد تریتون ایکس ۱۰۰) حاوی مخلوط آنتی پروتئازها (کوکتل آنتی پروتئازی پروبلاک ساخت کمپانی کولد بیو آمریکا) روی یخ صورت گرفت. سپس محلول رویی هموژنات پس از سانتریفوژ در دور ۱۲ هزار به مدت ۱۵ دقیقه، در دمای ۴+ درجه به کمک سانتریفوژ یخچال‌دار (شرکت هتیش، آلمان) جداسازی شد و بعد میزان پروتئین ABCA1 از طریق کیت الایزای شرکت کاسابیوی چین اندازه‌گیری شد (دارای حساسیت ۰/۰۵۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر در دامنه ۰/۱۵۶ تا۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون پردازشی کوچک‌تر از ۱۰ درصد و برون پردازشی کوچک‌تر از ۱۲ درصد). در کیت مذکور، از روش بسیار حساس بیوتین استرپتوآویدین بهره گرفته شده بود. روش اندازه‌گیری بر اساس دستورالعمل کیت اجرا شد.

غلظت پلاسمایی IL-10 با استفاده از روش الایزای ساندیچی به وسیله کیت الایزا ساخت شرکت کومابیوتک کشور کره (دارای حساسیت ۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر در دامنه ۳۱/۲ تا۲۰۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب

www.SID.ir

Archive of SID

تغییرات درون پردازشی ۴/۲-۲/۰ درصد و برون پردازشی ۶/۴-۳/۳ درصد) و TNF-α بااستفاده از همان روش به وسیله کیت الایزا (دارای حساسیت ۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر در دامنه ۳۱/۲ تا۲۰۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون پردازشی ۵/۲-۲/۷ درصد و برون پردازشی ۹/۵-۴/۹ درصد) اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری لیپوپروتئین کم چگال و لیپوپروتئین پرچگال از روش رنگ سنجی آنزیمی و کیت ویژه ساخت شرکت رندوکس انگلستان و برای اندازه‌گیری تری گلیسرید و کلسترول پلاسما از روش نورسنجی آنزیمی و کیت‌های ویژه ساخت شرکت پارس آزمون استفاده شد.

تحلیل آماری

پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف به منظور بررسی تفاوت سطوح متغیرها در قبل و بعد از تمرین در بین دو گروه، از آزمون آماری تی تست مستقل و برای بررسی هم‌بستگی بین متغیرها از آزمون آماری هم‌بستگی پیرسون استفاده شد و سطح معنی‌داری برابر با$p<۰/۰۱$ در نظر گرفته شد. تحلیل داده‌ها به وسیله نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گرفت.

یافته‌ها

یافته‌های مربوط به آزمودنی‌ها نشان داد که در شرایط پایه تفاوت میانگین‌های تمامی متغیرهای اندازه‌گیری شده بین دو گروه کنترل و تمرین معنی‌دار نبوده که این مسئله نشان دهنده همگن بودن دو گروه است. در حالی که بررسی داده‌های مربوط به آزمودنی‌ها بعد از تمرین نشان داد که مقادیر مربوط به پروتئین ABCA1 لنفوسیتی($p=۰/۰۰۱$) و حداکثر اکسیژن مصرفی ($p=۰/۰۰۰$) افزایش معنی‌دار داشته و غلظت پلاسمایی IL-10 ($p=۰/۵۳$) و لیپوپروتئین پرچگال از افزایش غیر معنی‌داری ($p=۰/۷۳$) برخوردار بوده‌اند. از طرفی مقادیر پلاسمایی تری گلسیرید ($p=۰/۰۱۰$)، درصد چربی بدن($p=۰/۰۱۵$)، شاخص توده بدنی($p=۰/۰۴۲$) و اندازه دور کمر ($p=۰/۰۴۷$) کاهش معنی‌داری داشتند($p<۰/۰۵$)، اما کاهش TNF-α ($p=۰/۳۲$)، لیپوپروتئین کم چگال ($p=۰/۲۱$) و کلسترول تام ($p=۰/۰۶۱$) معنی‌دار نبود($p>۰/۰۵$). نتایج آزمون تی همبسته نیز نشان داد که در گروه تمرین تغییرات اغلب متغیرها در اثر تمرین معنی‌دار بود($p<۰/۰۵$†) (جدول۲). هم‌چنین یافته‌ها نشان داد در شرایط پایه، هم‌بستگی معنی‌داری بین بیان پروتئین ABCA1 لنفوسیتی با هیچ یک از متغیرها وجود ندارد، اما بعد از تمرین بین ABCA1 با IL-10 ($r=۰/۴۳$؛ $p=۰/۰۳۲$) و لیپوپروتئین پرچگال ($r=۰/۵۱$؛ $p=۰/۰۱۷$) هم‌بستگی مثبت و معنی‌دار و با TNF-α ($r=-۰/۵۳$؛ $p=۰/۰۱۲$)، تری گلسیرید ($r=-۰/۵۵$؛ $p=۰/۰۳$) و اندازه دور کمر ($r=۰/۰۵۳$؛ $p=۰/۰۱۳$) هم‌بستگی منفی و معنی‌دار وجود داشت($p<۰/۰۱$)(جدول۳).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲. مقایسه متغیرهای بررسی شده، قبل و بعد از مداخله در گروه های مورد مطالعه

متغیرها	گروه شاهد(۱۵نفر)		گروه تجربی (۱۳نفر)	
	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
سن (سال)	۱۶/۸۶± ۱/۲۲		۱۷/۰۰± ۲/۲۱	
قد (سانتی متر)	۱۷۳/۸۱±۹/۵۱		۱۷۶/۱۸±۶/۵	
وزن (کیلوگرم)	۹۰/۰۰±۱۱/۲۸	۹۰/۲۳±۱۱/۱۷	۸۸/۰۷±۱۲/۸۱	۸۴/۰۰±۱۱/۸۷†
در صد چربی بدن	۳۰/۴۶±۲/۲۹	۳۰/۳۰±۲/۱۲	۲۹/۹۱±۲/۸۸	‡۲۸/۲۳±۲/۵†
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۹/۱۸±۲/۴۸	۲۹/۱۴±۲/۴۱	۲۸/۲۶±۲/۸۲	‡۲۶/۸۵±۲/۵۸†
VO_2max (میلی لیتر /کیلوگرم/دقیقه)	۳۴/۵۶±۳/۲۹	۳۴/۱۷±۳/۱۱	۳۴/۸۴±۳/۵۶	‡۳۹/۷±۷/۵۳†
دور کمر (سانتی متر)	۹۸/۶۴±۶/۶۲	۹۸/۶±۶/۵۱	۹۸/۰۷±۷/۶	‡۹۴/۵۷±۷/۶†
ABCA1(پیکوگرم بر میلیگرم پروتئین پلاسما)	۵/۷۴±۱/۳۸	۶/۶۷±۲/۶	۵/۱۲±۲/۴۱	‡۹/۰۱۷±۳/۱۳†
HDL-c (میلی گرم بر دسی لیتر)	۴۳/۷۱±۵/۱۲	۴۲/۶۶±۳/۵۳	۴۶/۰۶±۶/۵۳	۴۳/۴۶±۷/۸۲
LDL-c (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۲۸/۶۰±۲۸/۸۵	۱۳۲/۲±۳۲/۷۹	۱۰۷/۰۸±۲۴/۲۲	۱۱۷/۳۱±۲۷/۹۴
کلسترول (میلی گرم بر دسی لیتر)	۲۰۳/۰۷±۴۲/۱۲	۲۰۹/۸±۳۸/۲۵	۱۹۴/۵±۲۹/۲۱	۱۹۶/۶۱±۳۰/۲۶
تری گلسیرید (میلی گرم بر دسی لیتر)	۲۰۳/۴±۱۲۰/۰۱	۲۲۳/۹۳±۸۸/۸۳	۹۴/۵۷±۷/۵۳	‡۱۶۶/۸۹±۵۱/۸۵†
TNF-α (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۲۷/۶۶±۶/۲۷	۲۶/۲۰±۶/۳	۳۰/۹۳±۹/۱۱	۲۹/۰۶±۹/۲۳†
IL-10 (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۱۰۰/۱۷±۴۵/۵	۹۸±۴۰/۷	۷۷/۰۶±۳۶/۱۲	۸۷/۳۱±۳۷/۱۴†

داده ها به صورت میانگین و انحراف معیار؛ (†($p<۰/۰۵$)) پس آزمون نسبت به پیش آزمون در هر گروه؛ (‡($p<۰/۰۵$)) پس آزمون گروه تمرین نسبت به پس آزمون گروه کنترل

جدول ۳. هم‌بستگی بین ABCA1 با IL-10، TNF–α و دیگر متغیرها متعاقب هشت هفته تمرین استقامتی تناوبی

متغیر	ABCA1		IL-10		TNF-α	
	r	p	r	p	r	p
ABCA1(پیکوگرم بر میلی گرم پروتئین پلاسما)	–	–	۰/۴۳	۰/۰۳۲†	-۰/۵۳	۰/۰۱۲†
IL-10(پیکوگرم بر میلی لیتر)	۰/۴۳	۰/۰۳۲†	–	–	-۰/۳۸	۰/۰۴۱†
TNF-α(پیکوگرم بر میلی لیتر)	-۰/۵۳	۰/۰۱۲†	-۰/۳۸	۰/۰۴۱†	–	–
HDL-c(میلی گرم بر دسی لیتر)	۰/۵۱	۰/۰۱۷†	۰/۱۹۲	۰/۱۸۷	-۰/۲۴۳	۰/۱۱۷
LDL-c(میلی گرم بر دسی لیتر)	-۰/۲۱۲	۰/۲۵۴	-۰/۵۸۲	۰/۰۱۶۱†	-۰/۳۷	۰/۱۱۶
TC(میلی گرم بر دسی لیتر)	-۰/۱۶۵	۰/۲۹۶	-۰/۰۹۱	۰/۳۸	-۰/۲۸۷	۰/۱۷
TG(میلی گرم بر دسی لیتر)	-۰/۵۵	۰/۰۳†	-۰/۲۳۲	۰/۲۱۲	-۰/۲۳	۰/۲۷
در صد چربی بدن	۰/۲۳	۰/۱۹	۰/۳۳	۰/۱۶	۰/۰۱۸	۰/۵۵
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	۰/۲۹۱	۰/۱۹	۰/۵۴	۰/۰۲۳†	۰/۰۷	۰/۴۸
دور کمر(سانتی متر)	۰/۵۳	-۰/۰۱۳†	۰/۶۹	۰/۰۰۷†	۰/۱۷	۰/۲۵
VO_2 max (میلی لیتر/کیلوگرم/دقیقه)	۰/۰۱۱	۰/۴۰	۰/۰۸	۰/۳۹	۰/۳۷	۰/۱۴

†هم‌بستگی معنی‌دار ($p<۰/۰۱$)

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که بین بیان پروتئین ABCA1 لنفوسیتی با IL-10 هم‌بستگی مثبت و معنی‌دار($r = ۰/۴۳$؛ $p=۰/۰۳۲$) و با TNF–α هم‌بستگی منفی و معنی‌دار($r = -۰/۵۳$؛ $p=۰/۰۱۲$)) وجود دارد، هم‌چنین تمرین باعث افزایش معنی‌دار ABCA1 ($p=۰/۰۰۱$) شد،

www.SID.ir

Archive of SID

ولی تغییرات TNF–α (p=۰/۳۲) و IL-10 (p=۰/۵۳) معنی‌دار نبود.

در این مطالعه، افزایش پروتئین ABCA1 با نتایج همه مطالعات انسانی که توسط محققان دیگر مانند بوتچر و همکاران(۱۶)، هانگ و همکاران(۱۷)، قنبری نیاکی و همکاران(۱۸) و رشیدلمیر و همکاران(۱۹) روی آزمودنی‌هایی با شرایط سنی و فیزیکی متفاوت صورت گرفته هم‌خوانی دارد. هم‌چنین عدم تغییرات معنی‌دار TNF–α و IL-10 در اثر تمرین با برخی مطالعات هم‌سو(۲۰، ۹)، ولی با برخی دیگر در تناقض می‌باشد(۲۱، ۲۲).

سازوکارهایی که بتوانند اثر فعالیت ورزشی استقامتی تناوبی را روی بیان ABCA1 لنفوسیتی توجیه کنند به خوبی شناخته نشده‌اند. احتمال داده می‌شود که یکی از سازوکارهای مطرح در این خصوص مربوط به گیرنده‌های هسته‌ای PPAR، گیرنده X کبدی و گیرنده X رتینوئید باشد. گیرنده‌های PPAR که در تنظیم بیان ژن‌های کنترل کننده سوخت و ساز چربی و قند نقش دارند، به صورت سه ایزوفرم γ ، β/δ و α و به طور گسترده دراغلب بافت‌ها به ویژه قلب، عضله، کلیه‌ها، کبد، مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای دیواره عروق وجود دارند(۱۸، ۲۳)، شواهد حاکی است که فعالیت بدنی باعث تنظیم مثبت بیان این گیرنده‌ها در سطح mRNA می‌شود(۲۴ ،۲۵)، هر چند که احتمال می‌رود سازوکار تنظیم بیان ABCA1 در بافت‌های مختلف از جمله عضله و لوکوسیت متفاوت باشد(۲۶). از طرفی دیگر بوتچر و همکاران(۱۶) گزارش کردند که فعالیت بدنی کم شدت (پیاده روی ده هزار گام در هر جلسه با سه تکرار در هفته و به مدت هشت هفته) به تغییرات معنی‌دار در بیان ژن گیرنده X کبدی (به عنوان تنظیم کننده بیان ABCA1 در کبد) در لوکوسیت‌های انسان منجر می‌شود. سازوکار دیگر به تغییرات غلظت پلاسمایی و بافتی آدیپونکتین مربوط می‌باشد. نشان داده شده که افزایش آدیپونکتین اثر تنظیمی مثبت روی بیان پروتئین ABCA1 دارد(مقدار آدیپونکتین در این مطالعه اندازه‌گیری شده و مقدار آن افزایش یافته است، ولی در این مطالعه آورده نشده است)(۱۷). هم‌چنین نشان داده شده که آدنوزین مونوفسفات حلقوی نیز می‌تواند سبب افزایش نسخه‌برداری ژنی ABCA1 شود(۲۷).

هم‌بستگی بین IL10 با ABCA1 در این مطالعه متعاقب ۸ هفته تمرین تناوبی استقامتی، موید نقش ضدآتروژنیک IL-10 از طریق تنظیم افزایشی بیان ABCA1 می‌باشد. نشان داده شده که IL-10 به عنوان یک سایتوکاین ضد التهابی از طریق مسیر وابسته به PPARγ ، باعث تنظیم مثبت ABCA1 می‌شود(۲۸). هم‌چنین اثبات شده که القای IL-10 در فوم سل‌های غنی از چربی، از بیان مولکول‌های التهابی مثل TNF-α، مولکول چسبندگی درون سلولی۱، ماتریکس متالوپروتئاز۹ از طریق سرکوب آبشار مسیر NF-kB و به همان نسبت سرکوب آپوپتوز سلول که نقش مهم در شکل‌گیری هسته نکروزی در طول پیشرفت آترواسکلروز دارد جلوگیری می‌کند. در واقع IL10 ماشه شروع آبشار مسیر PPARγ برای مصرف و خروج کلسترول از طریق تنظیم مثبت ABCA1 و گیرنده رفتگر CD36 است(۲۹).

بنابرین یکی از مکانیسم‌هایی که از طریق آن IL-10 باعث افزایش بیان ABCA1 می‌شود، اثر روی گیرنده‌های رفتگر می‌باشد. از آن جائی که فعالیت بدنی روی ترشح IL-10 و نیز روی بیان گیرنده‌های رفتگر اثر افزایشی دارد، از این رو منجربه افزایش بیان ABCA1 می‌شود(۹).

یکی دیگر از مکانیسم‌های افزایش ABCA1 به وسیله IL-10 ، از طریق اثر بازدارندگی IL-10 بر ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی از جمله TNF-α صورت می‌گیرد. در این ارتباط می و همکاران(۱۱) نشان دادند که IL-10 باعث کاهش تجمع کلسترول در ماکروفاژهای THP-1 مشتق شده از فوم سل‌ها از طریق تنظیم مثبت ABCA1 و کاهش TNF-α که در تنظیم منفی ABCA1 نقش دارد، می‌شود. این اثر تنظیمی IL-10 از طریق مسیر وابسته به PPARγ انجام می‌شود. بنابرین از آن جایی که در این مطالعه تمرین باعث افزایش IL-10 و کاهش TNF-α

www.SID.ir

Archive of SID

شده است(هرچند در مقایسه بین گروهی معنی‌دار نبود)، احتمالاً بخشی از اثر افزایشی تمرین روی بیان ABCA1 ناشی از تغییرات این دو سایتوکاین می‌باشد.

از طرفی دیگر، در این مطالعه متعاقب هشت هفته تمرین تناوبی استقامتی، همبستگی منفی بین ABCA1 با TNF–α به دست آمد. یافته‌ها در مورد ارتباط بین آن دو ضد و نقیض می‌باشد. یافته این مطالعه موافق با مطالعاتی است که اظهار می‌دارند TNF–α دارای نقش پیش آتروژنیک می‌باشد و این عمل را از طریق تنظیم منفی بیان ABCA1 به وسیله مسیرهای سیگنالینگ از جمله مسیر NF-kB انجام می‌دهد. به ویژه در سلول‌های اندوتلیال نشان داده شده که TNF–α باعث کاهش بیان ABCA1 و کاهش خروج کلسترول از سلول و در نتیجه باعث تشدید روند اسکلروتیک می‌شود(۷). در این ارتباط ژائو و همکاران(۹) نشان دادند که در سلول‌های HEPG2، سایتوکاینTNF-α به طور وابسته از طریق کاهش غلظت آپولیپوپروتئین A1 و لستین آسیل ترانسفراز باعث کاهش بیان ABCA1 می‌شود و این موضوع مغایر با یافته‌های مطالعاتی می‌باشد که اظهار می‌دارند TNF– α دارای نقش ضدآتروژنیک است، از جمله مغایرت با یافته‌های گربد جیانون و همکاران(۳۰) که نشان دادند TNF–α از طریق مسیر NF-kB باعث القای بیان ABCA1 در ماکروفاژها می‌شود. برای دست‌یابی به پاسخ مناسب در مورد نقش TNF–α نیاز به مطالعات بیشتری است.

نتیجه گیری

با توجه به افزایش غلظت پروتئین ABCA1 لنفوسیتی (به عنوان دروازه بان فرآیند انتقال معکوس کلسترول) و همبستگی بین متغیرها متعاقب تمرین، نتایج به دست آمده ثابت می‌کند که احتمالاً TNF–α اثر تنظیمی منفی و IL-10 اثر تنظیمی مثبت بر پروتئین ABCA1 لنفوسیتی در نوجوانان پسر دارای اضافه وزن و چاق دارد، هرچند که برای رسیدن به نتایج قطعی نیاز به مطالعات بیشتری است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از آزمودنی‌های این تحقیق که در انجام این پژوهش نهایت همکاری را داشته‌اند تشکر و سپاس‌گزاری می‌شود.

منابع

1. Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. Obesity. 2007; 15(12):3023-30.
2. Zhang X, Shu X, Gao Y, Yang G, Matthews C, Li Q, et al. Anthropometric predictors of coronary heart disease in Chinese women. International Journal of Obesity. 2004; 28(6): 734-40.
3. Yin K, Liao D-f, Tang C-k. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport. Molecular medicine. 2010; 16(9):438-49.
4. Davis NE. Atherosclerosis-an inflammatory process. J Insur Med. 2005; 37(1):72-5.
5. Khabazian BM, Ghanbari-Niaki A, reza Safarzadeh-Golpordesari A, Ebrahimi M, Rahbarizadeh F, Abednazari H. Endurance training enhances ABCA1 expression in rat small intestine. European journal of applied physiology. 2009; 107(3):351-8.
6. Rubic T, Lorenz RL. Downregulated CD36 and oxLDL uptake and stimulated ABCA1/G1 and cholesterol efflux as anti-atherosclerotic mechanisms of interleukin-10. Cardiovascular research. 2006; 69(2):527-35.
7. Wang YF, Yang XF, Cheng B, Mei CL, Li QX, Xiao H, et al. Protective effect of Astragalus polysaccharides on ATP binding cassette transporter A1 in THP-1 derived foam cells exposed to tumor necrosis factor-alpha. Phytotherapy Research. 2010; 24(3):393-8.
8. Field FJ, Watt K, Mathur SN. TNF-α decreases ABCA1 expression and attenuates HDL cholesterol efflux in the human intestinal cell line Caco-2. Journal of lipid research. 2010; 51(6): 1407-15.
9. Zhao S-p, Dong S-z. Effect of tumor necrosis factor α on cholesterol efflux in adipocytes. Clinica Chimica Acta. 2008; 389(1):67-71.

www.SID.ir

Archive of SID

10. Han X, Kitamoto S, Lian Q, Boisvert WA. Interleukin-10 facilitates both cholesterol uptake and efflux in macrophages. Journal of Biological Chemistry. 2009; 284(47):32950-8.
11. Mei C-l, Chen Z-j, Liao Y-h, Wang Y-f, Peng H-y, Chen Y. Interleukin-10 inhibits the down-regulation of ATP binding cassette transporter A1 by tumour necrosis factor-alpha in THP-1 macrophage-derived foam cells. Cell biology international. 2007; 31(12):1456-61.
12. Mirmohammadi S, Hafezi R, Mehrparvar A, Rezaeian .B, Akbari H. Prevalence of Overweight and Obesity among Iranian School Children in Different Ethnicities. Iranian Journal of Pediatrics. 2011; 21(4).515-20
13. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. British journal of nutrition. 1978; 40(03):497-504.
14. Adams GM. Exercise Physiology Laboratory Manual. McGraw-Hill Publishers, New York. 2002.
15. Patel DC, Albrecht C, Pavitt D, Paul V, Pourreyron C, Newman SP, et al. Type 2 diabetes is associated with reduced ATP-binding cassette transporter A1 gene expression, protein and function. PLoS ONE. 2011; 6(7): e22142.
16. Butcher L, Thomas A, Backx K, Roberts A, Webb R, Morris K. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPARF. Med Sci Sports Exerc. 2008; 40(7): 1263-70.
17. Hoang A, Tefft C, Duffy SJ, Formosa M, Henstridge DC, Kingwell BA, et al. ABCA1 expression in humans is associated with physical activity and alcohol consumption. Atherosclerosis. 2008; 197(1):197-203.
18. Ghanbari-Niaki A, Saghebjoo M, Hedayati M. A single session of circuit-resistance exercise effects on human peripheral blood lymphocyte ABCA1 expression and plasma HDL-C level. Regulatory peptides. 2011; 166(1): 42-7.
19. Rashidlamir A, Ghanbari-Niaki A, Saadatnia A. The Effect of eight weeks of wrestling and wrestling technique based circuit training on lymphocyte ABCA1 gene expression and plasma apolipoprotein AI. World J Sport Sci. 2011; 2(2):144-50.
20. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, et al. Plasma tumour necrosis factor-α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. European Heart Journal. 2002; 23(5):376-83.
21. Hardardóttir I, Moser AH, Fuller J, Fielding C, Feingold K, Grünfeld C. Endotoxin and cytokines decrease serum levels and extra hepatic protein and mRNA levels of cholesteryl ester transfer protein in syrian hamsters. Journal of Clinical Investigation. 1996; 97(11):2585-6.
22. Ettinger WH, Miller LA, Smith TK, Parks JS. Effect of interleukin-1 alpha on lipoprotein lipids in cynomolgus monkeys: comparison to tumor necrosis factor. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism. 1992; 1128(2-3):186-92.
23. Francis GA, Annicotte J-S, Auwerx J. PPAR-α effects on the heart and other vascular tissues. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2003; 285(1):H1-H9.
24. Fatone C, Guescini M, Balducci S, Battistoni S, Settequattrini A, Pippi R, et al. Two weekly sessions of combined aerobic and resistance exercise are sufficient to provide beneficial effects in subjects with Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. Journal of endocrinological investigation. 2010; 33(7): 489-95.
25. Spangenburg EE, Brown DA, Johnson MS, Moore RL. Alterations in peroxisome proliferator-activated receptor mRNA expression in skeletal muscle after acute and repeated bouts of exercise. Molecular and cellular biochemistry. 2009; 332(1-2):225-31.
26. Singaraja RR, Van Eck M, Bissada N, Zimetti F, Collins HL, Hildebrand RB, et al. Both hepatic and extrahepatic ABCA1 have discrete and essential functions in the maintenance of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels in vivo. Circulation. 2006; 114(12):1301-9.
27. Abe-Dohmae S, Suzuki S, Wada Y, Aburatani H, Vance DE, Yokoyama S. Characterization of apolipoprotein-mediated HDL generation induced by cAMP in a murine macrophage cell line. Biochemistry. 2000; 39(36):11092-9.

www.SID.ir

Archive of SID

28. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. Science. 1996; 271(5249):665-8.
29. Tian L, Luo N, Klein RL, Chung BH, Garvey WT, Fu Y. Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells. Atherosclerosis. 2009; 202(1):152-61.
30. Gerbod-Giannone M-C, Li Y, Holleboom A, Han S, Hsu L-C, Tabas I, et al. TNFα induces ABCA1 through NF-κB in macrophages and in phagocytes ingesting apoptotic cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006; 103(9):3112-7.

www.SID.ir