

تأثیر تمرینات شنا بر مقاومت به انسولین و بیان ژن‌های ادیپونکتین و APPL-1 کبد به دنبال القاء سندرم تخمدان

پلی کیستیک موش‌های صحرایی

مریم خلیلی نژاد^۱، دکتر ماندانا غلامی^{۲*}، دکتر فرشته شاه‌محمدی درمنی^۳، دکتر فرشاد
غزالیان^۲

۱. دانشجوی دکتری تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات، علوم انسانی و اجتماعی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات، علوم انسانی و اجتماعی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۰/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۰۹

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال اندوکراین شایع در زنان است که با مقاومت به انسولین (IR) ارتباط دارد. فاکتورهایی چون ادیپونکتین و APPL-1 در سیگنالینگ IR نقش دارند که تحت تأثیر ورزش قرار می‌گیرند. مطالعه حاضر با هدف تأثیر تمرینات شنا بر مقاومت به انسولین و بیان ژن‌های ادیپونکتین و APPL-1 کبد به دنبال القاء سندرم تخمدان پلی کیستیک موش‌های صحرایی انجام شد.

روش کار: این مطالعه نیمه‌تجربی در سال ۱۴۰۰ بر روی ۳۶ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار انجام شد. موش‌ها در ۶ گروه قرار گرفتند. تمرین شنا در گروه مداخله تمرینی (۶ و ۸ هفته/ ۵ روز در هفته، هر جلسه ۶۰ دقیقه و تغییر سرعت جریان آب از ۷ به ۱۵ لیتر در دقیقه) انجام شد. ۲۴ ساعت بعد از قربانی شدن موش‌ها، میزان IR، بیان ژن‌های ادیپونکتین و APPL1 از بافت کبد اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون تحلیل واریانس دوره‌ای انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: اجرای ۶ هفته تمرین بر سطوح سرمی IR ($p=۰/۰۰۱$) و بیان ژن ادیپونکتین ($p=۰/۰۰۴$) اثر معناداری داشت، در حالی که بر میزان بیان ژن APPL-1 ($p=۰/۴۳۳$) تأثیر معناداری نداشت. همچنین ۸ هفته تمرین بر میزان IR ($p=۰/۰۰۱$) و بیان ژن‌های APPL-1 ($p=۰/۰۰۱$) و ادیپونکتین ($p=۰/۰۰۱$) تأثیر معناداری داشت.

نتیجه‌گیری: تمرینات شنا می‌تواند منجر به تغییرات معنی‌دار در سطوح سرمی IR، بیان ژن‌های ادیپونکتین و APPL1 شود. به نظر می‌رسد ۸ هفته تمرین شنا با بهبود بیشتر در مسیر متابولیکی می‌تواند اثرات مثبتی در بیماران PCOS داشته باشد.

کلمات کلیدی: ادیپونکتین، سندرم تخمدان پلی کیستیک، شنا، مقاومت به انسولین، APPL1

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر ماندانا غلامی؛ دانشکده ادبیات، علوم انسانی و اجتماعی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. تلفن:

۰۲۱-۴۴۸۴۵۲۰۳ پست الکترونیک: Gholami_man@yahoo.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)^۱ یک اختلال اندوکراین شایع در سن باروری است که ۲۰-۱۵٪ زنان را درگیر می‌کند. طبق گزارشات روتردام (۲۰۲۰)، تشخیص PCOS زنان با دو نشانه از سه علامت: هایپرآندروژنیسم^۲، عدم تخمک‌گذاری/الیگومنوره^۳ و کیست تخمدان قابل شناسایی است. PCOS توسط مقادیر زیاد چربی احشایی، چاقی، مقاومت به انسولین (IR)^۴ و افزایش خطر ابتلاء به بیماری‌های قلبی - عروقی و سندرم متابولیک شناخته می‌شود (۱). همچنین شیوع دیابت حاملگی، تحمل گلوکز مختل و دیابت نوع ۲ (۵ برابر در آسیا، ۴ برابر در آمریکا و ۳ برابر در اروپا) در PCOS بدون در نظر گرفتن سن، به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۲). گزارش شده است که بیماران مبتلا به PCOS حدود ۷-۵ برابر بیشتر از بیماران بدون PCOS به دلیل متابولیسم غیرطبیعی گلوکز ناشی از IR یا هایپرانسولینمی، احتمال دیابت نوع ۲ دارند (۳). مقاومت به انسولین به عنوان یک واکنش بیولوژیکی مختل کننده در تحریک انسولین بافت‌های هدف، در درجه اول کبد، عضله و بافت چربی شناخته می‌شود. IR متابولیسم گلوکز را مختل می‌کند و باعث افزایش جبرانی تولید انسولین سلول‌های بتا و هایپرانسولینمی می‌شود (۴). مقاومت به انسولین در ۶۵-۹۰٪ بیماران PCOS چاق و ۲۵-۴۵٪ بیماران بدون اضافه وزن اتفاق می‌افتد. با وجود تحقیقات پیشرفته در این مورد، مکانیسم مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا PCOS هنوز قابل بحث است (۵). مقاومت به انسولین با کاهش پاسخ به تحریک انسولین مشخص می‌شود، در نتیجه بافت‌های هدف نمی‌توانند به اندازه کافی گلوکز خون را دفع کنند، لیپولیز را مهار کرده، سنتز گلیکوژن را تحریک کرده و خروجی گلوکز کبدی را مهار می‌کنند. در صورت پاسخ جبرانی، ترشح انسولین افزایش می‌یابد که منجر به هایپراینسولینمی می‌شود. این نقایص ممکن است با کاهش وزن، ورزش و

رژیم‌های غذایی مناسب قابل برگشت باشد (۶). ادیپونکتین، یک پروتئین شبه‌چربی مانند کلاژن است که به طور انحصاری از بافت چربی سنتز می‌شود (۳). ادیپونکتین اثرات ضد چاقی، ضد التهاب، ضد تکثیر و حساسیت به انسولین را نشان می‌دهد و چندین اثر محافظتی بر روی متابولیسم ایجاد می‌کند (۷). همچنین ادیپونکتین، یک هورمون حساس به انسولین است که عملکرد تخمدان را تنظیم می‌کند و از طریق تعامل با گیرنده ادیپونکتین ۱ (AdipoR1) و گیرنده ادیپونکتین ۲ (AdipoR2) عمل می‌کند (۸). در واقع AdipoR1 عمدتاً در عضلات اسکلتی بیان می‌شود، در حالی که AdipoR2 در کبد بیان می‌شود (۹). علاوه بر این ادیپونکتین به طور مستقل به انسولین مرتبط است و در ناهنجاری‌های متابولیک PCOS نیز نقش دارد؛ به طوری که در یک مطالعه مروری به کاهش ادیپونکتین در سلول‌های گرانولوزا گروه PCOS اشاره شده است (۹).

APPL-1^۵ اولین واسطه پروتئینی است که نقش مهمی در مسیر انتقال پیام درون سلولی گیرنده‌های ادیپونکتین بازی می‌کند. APPL-1 یک پروتئین سیگنالینگ آداپتور است که برای واسطه مسیره‌های سیگنالینگ ادیپونکتین و انسولین ضروری است (۷). همچنین به عنوان واسطه مهم در مسیر سیگنالینگ انسولین، ممکن است نقش مهمی را در تنظیم حساسیت به انسولین در بافت‌های هدف به دنبال تحریک ادیپونکتین بازی کند (۱۰). اختلال ادیپونکتین و گیرنده‌های آن، نقش کلیدی در هایپرآندروژنیسم PCOS دارد (۹). مقاومت به انسولین با سرکوب لیپولیز در بافت چربی همراه است که منجر به هجوم قابل توجهی از اسیدهای چرب آزاد به کبد می‌شود. هنگامی که جذب گلوکز عضلانی کاهش می‌یابد، مقدار اضافی آن در کبد جمع می‌شود که لیپوژنز جدید را افزایش می‌دهد و به تولید یک استخر چربی خارج رحمی کمک می‌کند؛ این امر باعث افزایش IR می‌شود. کمبود انسولین برای سرکوب لیپولیز در بافت چربی، به ویژه بافت احشایی، اسیدهای

¹ Polycystic Ovary Syndrome

² Hyperandrogenism

³ Oligomenorrhea

⁴ Insulin Resistance

⁵ Adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1

چرب آزاد در گردش خون را افزایش می‌دهد که مستقیماً بر کبد و عضلات تأثیر می‌گذارد و باعث تشدید IR می‌شود (۱۰). مقاومت به انسولین، نقش کلیدی در متابولیک بیماران PCOS دارد و به نظر می‌رسد تا حدی مستقل از چاقی است. شیوع آن در ۳۰٪ از زنان لاغر و ۷۰٪ از زنان چاق مبتلا به PCOS تخمین زده می‌شود که شاخص توده بدنی (BMI)^۱ بالاتر، مقاومت به انسولین را در زنان PCOS بیشتر از زنان بدون PCOS تشدید می‌کند. طبق شواهد، بیان APPL-1 تحت شرایط مختلف فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی مانند ورزش، جذب گلوکز و چاقی تغییر می‌کند (۷). در سلول‌های عضلانی، مهار APPL-1 باعث کاهش جذب گلوکز ناشی از ادیپونکتین، جابجایی GLUT4 و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود. مسیر سیگنالینگ ادیپونکتین به دلیل اثرات ضد التهابی، کاهش قندخون و حساسیت به انسولین مورد توجه محققان است. کاهش ادیپونکتین، واسطه مقاومت انسولین در عروق از طریق تنظیم منفی APPL-1 است (۷). همچنین در کبد، ادیپونکتین AMPK را فعال می‌کند، در نتیجه باعث کاهش گلوکونئوزنز از طریق کاهش سطح کربوکسی کیناز فسفوانول پیروات و گلوکز ۶- فسفاتاز می‌شود (۱۱). پژوهش‌ها نشان می‌دهد حذف AdipoR1- و AdipoR2 منجر به مقاومت به انسولین و اختلال در تحمل گلوکز در موش‌ها می‌شود (۱۲). با این حال، بیان بیش از حد AdipoR1 و AdipoR2، مسیره‌های AMPK و PPAR α را فعال می‌کند که به ترتیب منجر به افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، کاهش گلوکونئوزنز کبدی و مهار التهاب و استرس اکسیداتیو می‌شود. بنابراین AdipoR1 و AdipoR2 در کبد، مسیره‌های مختلف سیگنالینگ را فعال می‌کنند. APPL-1 واسطه مسیر سیگنالینگ ادیپونکتین از طریق اتصال به AdipoR1 و AdipoR2 در کبد است (۱۳). تمرین مقاومتی کوتاه‌مدت، محتوای APPL-1 را افزایش می‌دهد که این افزایش در محتوای APPL-1 در پاسخ به تمرین مقاومتی با بهبود حساسیت به انسولین همراه است. تمرین مقاومتی کوتاه‌مدت باعث

¹ Body Mass Index

بهبود هومئوستاز گلیسمی و افزایش APPL-1 در بافت کبدی موش‌های تحت درمان با رژیم غذایی پرچرب می‌شود (۱۴). همچنین یافته‌ها نشان می‌دهد APPL-1 نقش اساسی در تنظیم فسفوریلاسیون Akt تحریک شده با انسولین و تنظیم متابولیکی متعاقب آن در عضله اسکلتی، سلول‌های اندوتلیال، کبد و بافت چربی دارد. از طرفی بیان بیش از حد APPL-1 در کبد موش، باعث مهار انسولین در تولید گلوکز کبدی و کاهش دیابت می‌شود، در حالی که حذف APPL-1 در کبد موش منجر به عدم تحمل گلوکز می‌شود. ورزش تک جلسه‌ای و چند جلسه‌ای بر عملکرد انسولین تأثیر مثبتی دارد و فواید آن کاملاً اثبات شده است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تمرینات هوازی می‌توانند محتوای APPL-1 کبدی و فسفوریلاسیون Akt با تحریک انسولین را در موش‌هایی که با رژیم غذایی پرچرب تغذیه می‌شوند، بهبود بخشند (۱۴). همانطور که مطالعات نشان داده‌اند؛ در یک ترکیب از زنان لاغر یا چاق همراه با هایپراندرئوزنیسم و PCOS، ادیپونکتین سرم با مقاومت به انسولین رابطه معکوس دارد. تجویز ادیپونکتین از مقاومت به انسولین ناشی از آندروژن در موش محافظت می‌کند. بنابراین، ادیپونکتین ممکن است خطر ایجاد مقاومت به انسولین را در زنانی که به PCOS مبتلا هستند، کاهش دهد (۳).

طبق مطالعات انجام شده، تمرکز اصلی باید بر اصلاح سبک زندگی برای درمان مقاومت به انسولین باشد. فعالیت بدنی به افزایش مصرف انرژی و بهبود حساسیت به انسولین کمک می‌کند (۴). ورزش به‌عنوان مدیریت درمانی برنامه‌ریزی شده و ساختار یافته برای کاهش علائم بالینی PCOS و کاهش خطر ابتلاء به بیماری‌های مرتبط با آن در طولانی‌مدت تعریف می‌شود (۱۵). برخی مطالعات نشان می‌دهند فعالیت جسمانی از قبیل فعالیت‌های ورزشی هوازی به‌تنهایی و یا توأم با فعالیت‌های ورزشی دیگر، منجر به بهبود متغیرهای آنتروپومتریک و هورمونی می‌شود (۱۶). ورزش باعث افزایش جریان خون از طریق بافت چربی و افزایش اسیدهای چرب آزاد برای استفاده توسط عضله اسکلتی و همچنین باعث بهبود اکسیداسیون اسیدهای چرب و

کاهش تجمع متابولیت‌های چربی درون سلول و متعاقباً باعث بهبود IR می‌شود (۱۷). تاکنون در مطالعات متعدد ارتباط بین چاقی، تغییرات هورمونی، اثر بر بافت تخمدان و PCOS و همچنین تغییرات سبک زندگی و کاهش وزن مورد کاوش قرار گرفته‌اند؛ اما تاکنون مسیره‌های سلولی مولکولی درگیر در این بیماری به‌خصوص در بافت کبد به درستی بررسی نشده است و از طرف دیگر مطالعات اندکی به بررسی ژن ادیپونکتین، APPL-1 و اثرات تمرین شنا بر روی این ژن‌ها در بهبود علائم مرتبط با PCOS در بافت کبد پرداخته‌اند، از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرینات شنا بر تغییر سطوح مقاومت به انسولین و بیان ژن‌های ادیپونکتین و APPL-1 در کبد موش‌های PCOS القایی انجام شد تا از این طریق بتوان به روش‌های درمانی بهتری دست یافت.

روش کار

این پژوهش نیمه‌تجربی در سال ۱۴۰۰ بر روی ۳۶ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی 180 ± 20 گرم انجام شد. موش‌ها از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انستیتو رازی خریداری و به حیوان‌خانه بخش زیست دانشگاه شیراز انتقال یافتند. جهت تغذیه حیوانات از غذاهای فشرده تهیه شده از شرکت سهامی خوراک دام و طیور استفاده شد. درجه حرارت محیط نگهداری 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد و در طول شبانه‌روز ثابت بود که طی دوره ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۶۰-۴۰٪ بود. قفس‌های نگهداری حیوانات از جنس پلی‌کربنات به ابعاد $43 \times 27 \times 25$ سانتی‌متر با سقف مشبک بود. کف قفس‌ها از خاک اره و تراشه چوب پوشیده شد و کف اتاق و تجهیزات موجود در آن با ساوین ضدعفونی شده و همچنین هر روز قفس‌ها خالی، تمیز و ضدعفونی می‌شدند. در طول دوره تیمار، حیوانات تحت غذای کنترل شده قرار داشتند و شرایط نگهداری برای تمامی حیوانات یکسان بود. از آنجایی که موش‌های آزمایشگاهی به بیماری تنفسی بسیار حساس هستند، از این رو تهویه مناسب برای جلوگیری از تجمع

آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات در محل نگهداری تعبیه شد. در این پژوهش برای ایجاد تهویه و جریان هوای سالم، از دو دستگاه تهویه بدون صدا استفاده شد. همچنین برای القاء PCOS در این پژوهش، از روش القاء هورمونی با استرادیول والرات استفاده شد؛ به این صورت که ۲۴ سر رت انتخاب شده که دارای ۲-۳ دوره متوالی منظم سیکل استروس در طی ۱۴-۱۲ روز مشاهده اسمیر واژینال بودند، انتخاب و به آنها در مرحله استروس سیکل تولید مثلی، دوز ۴ میلی‌گرم استرادیول والرات که در $0/2$ میلی‌لیتر روغن کنجد به‌عنوان حلال شده بود، به‌صورت درون ماهیچه‌ای و یک بار در ناحیه کشاله ران در سطح زیر شکمی تزریق شد (۱۹)؛ به این صورت که با توجه به وزن حیوانات، مقدار مورد نیاز از دارو به وسیله سرنگ‌های انسولینی تزریق گردید و پس از تزریق، روزانه تست اسمیر واژینال تا تغییرات سیکل استروس و نامنظم شدن آن و رسیدن به مرحله اسمیر واژینال شاخی پایدار (PVC)^۱ که یکی از علائم وجود کیست‌های فولیکولی در تخمدان است، گرفته شد (۶۰ روز). استرادیول والرات به‌صورت آمپول در بسته‌های چندتایی از شرکت داروسازی رازی خریداری و در یخچال در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند تا از فاسد شدن آنها جلوگیری گردد و قبل از استفاده، آنها از یخچال خارج شده تا به دمای اتاق برسند. جهت تزریق، یک پای حیوان را در دست نگه داشته و سرش را کمی پایین‌تر قرار داده، سپس تزریق به‌صورت زیرپوستی و یک‌بار در ناحیه کشاله ران در سطح شکمی انجام شد و موش‌های گروه‌های مختلف برای اطمینان از ایجاد پلی‌کیستیک، به‌مدت ۶۰ روز نگهداری شدند. برای انجام آزمایش روی موش‌های صحرایی ماده بالغ، همگی روی یک سیکل جنسی قرار گرفتند. سیکل استروس در موش‌های صحرایی ماده ۵-۴ روز طول کشید. با توجه به اینکه موش‌های صحرایی استفاده شده در این پژوهش در فازهای مختلف از سیکل استروس قرار داشتند، برای هم‌سایکل شدن موش‌های صحرایی، از تمام آنها اسمیر واژنی تهیه گردید و اطمینان حاصل

¹ Persistent Vaginal Cornification

جدول ۱- پروتکل تمرینی شنا (۱۸)

روز هفته	زمان (دقیقه)	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم تا هشتم
اول	۱۰	۳۵	۶۰	
دوم	۱۵	۴۰	۶۰	
سوم	۲۰	۴۵	۶۰	
چهارم	۲۵	۵۰	۶۰	
پنجم	۳۰	۵۵	۶۰	

استخر ویژه موش‌های صحرایی با الگو از طراحی مقاله میردار و همکاران (۲۰۱۲) به شکل یک مخزن آب فایبرگلاس به ابعاد: طول ۱۱۰ سانتی‌متر، ارتفاع ۳۵ سانتی‌متر، عرض ۵۰ سانتی‌متر، عرض کف ۴۷ سانتی‌متر، طول کف ۱۰۸ سانتی‌متر، عرض بالبه ۵۹ سانتی‌متر، طول بالبه ۱۱۸ سانتی‌متر، ظرفیت ۲۰۰ لیتر و جنس بدنه از پلی‌اتیلن مربوط به شرکت رادمان پلاست طراحی شد. مراحل طراحی این استخر به این‌گونه بود که در مرحله اول، امکان آب‌گیری و غوطه‌ور شدن رت‌ها، تنظیم و کنترل درجه حرارت در محدوده ۳۵-۳۰ سانتی‌گراد با هیتر فراهم گردید. پس از ارزیابی اولیه استخر به‌منظور افزایش دقت کار، قابلیت کنترل دبی آب مخزن با استفاده از فلومتر (Flow meter) و تنظیم دور پمپ و در نتیجه امکان گردش جریان آب به‌جای وضعیت راکد مرحله مقدماتی به مخزن افزوده شد تا امکان شنا و تحرک موش‌ها بهتر فراهم شود. سپس با تنظیم برنامه تمرینی و اصلاحات لازم، برنامه نهایی اجرا شد.

شد که همگی در یک فاز از سیکل استروس هستند. مقداری سرم فیزیولوژی توسط سمپلر برداشته و نوک سر سمپلر وارد واژن موش صحرایی شد و سپس سرم فیزیولوژی در واژن تخلیه شد و سر سمپلر چند بار پر و خالی گردید و به‌دنبال آن مقداری از مایعات واژنی توسط سمپلر برداشته شد. از این مایع یک قطره روی لام ریخته، یک اسمیر تهیه و توسط میکروسکوپ نوری مطالعه شد. بر اساس نوع سلول‌های موجود در اسمیر واژنی، مراحل مختلف سیکل استروس تشخیص داده شد (شکل ۱). پس از مطالعه و مشاهده لام‌ها مشخص گردید که موش در چه مرحله‌ای از سیکل استروس قرار دارد و موش‌های هم‌سیکل نیز در قفس‌های مربوط به خود نگهداری شدند. پس از اطمینان از پلی‌کیستیک شدن، موش‌های PCOS و سالم به شکل تصادفی به شش گروه: ۱. کنترل سالم (شش سر رت غیربیمار) ۲. کنترل PCOS (شش سر رت بیمار) ۳. تمرین سالم ۶ هفته (۶ سر رت غیربیمار با ۶ هفته مداخله تمرین شنا) ۴. تمرین سالم ۸ هفته (۶ سر رت غیربیمار با ۸ هفته مداخله تمرین شنا) ۵. تمرین PCOS ۶ هفته (۶ سر رت بیمار با ۶ هفته مداخله تمرین شنا) ۶. تمرین PCOS ۸ هفته (۶ سر رت بیمار با ۸ هفته مداخله تمرین شنا) تقسیم شدند. پس از دو هفته آشناسازی و سازگاری حیوانات با محیط جدید، تمرینات به‌مدت ۶ و ۸ هفته، هفته‌ای ۵ جلسه طبق پروتکل تمرینی اجرا گردید (جدول ۱).



شکل ۱- تصویر تخمدان‌های پلی‌کیستیک پس از تشریح

بیش از ۹۰٪ بود. همچنین برای محاسبه شاخص مقاومت به انسولین از روش HOMA_IR بهره گرفته شد:

$$\text{HOMA IR} = (\text{Fasting insulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Fasting glucose (mmol/l)}) \div 22/5$$

استخراج RNA توسط محلول RNSol H Reagent شرکت roje به میکروتیوب حاوی سلول‌ها اضافه گردید. به ازای هر میلی‌لیتر محلول RNSol H استفاده شده در شروع استخراج، مقدار ۲۰۰ میکرولیتر کلروفورم (مرک آلمان از شرکت بتا ژن) اضافه شد. جهت ساخت cDNA از کیت شرکت RT-ROSET Kit شرکت roje استفاده گردید. تمامی محلول‌ها و مواد پس از باز شدن کامل روی یخ قرار داده شد. جهت ساخت cDNA از پرایمر Random hexamer استفاده شد. همچنین برای بررسی میزان بیان ژن‌های مورد نظر از روش Real Time PCR استفاده گردید. پرایمرهای مطالعه حاضر با استفاده از محصول شرکت معتبر پیشگام طراحی شد. توالی mRNA ژن‌های هدف و خانه‌بان از مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی (NCBI)^۱ گرفته شد و اتصال صحیح پرایمرها به توالی مربوطه بررسی گردید. اتصال احتمالی پرایمرها به توالی‌های دیگر نیز توسط برنامه Blast در NCBI مورد بررسی قرار گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در واکنش Real time PCR در جدول ۲ ارائه شده است. همچنین واکنش Real-time PCR در دستگاه ترموسایکلر ABI کمپانی ABI و با روش محاسبه Ct $\Delta\Delta$ انجام شد. کد اخلاق این پژوهش با شماره IR.IAU.SRB.REC.1400.187 از دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران اخذ گردید.

در ابتدا به منظور نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و همچنین برای بررسی همگنی واریانس داده‌های مورد مطالعه از آزمون لون استفاده شد. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، جهت تجزیه و تحلیل از آزمون پارامتریک تحلیل واریانس دوره‌ها ($p \leq 0.05$) و جهت مقایسه دوبه‌دوی گروه‌ها از آزمون تعقیبی بنفرونی استفاده شد.

قبل از اجرای برنامه تمرینی به منظور آشنایی با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی، موش‌ها در طی ۲ هفته در داخل استخر آب قرار گرفتند. برای این منظور موش‌های گروه‌های تمرینی یک بار در روز (۵ روز در هفته به صورت متوالی) ۲ روز استراحت) تا انتهای برنامه در این مخزن به شنا پرداختند. مدت زمان تمرین در آب در روز اول ۱۰ دقیقه بود که این مدت با افزایش ۵ دقیقه روزانه به زمان تمرین تا پایان ۲ هفته ادامه داشت. از ابتدای هفته سوم، مدت زمان تمرین ۶۰ دقیقه بود که تا پایان هفته ششم و هشتم ثابت بود. اضافه بار تمرینی از طریق تنظیم سرعت آب هنگام شنا انجام شد که در هفته‌های سازگاری تمرین ثابت و در هفته‌های دیگر با ثابت ماندن زمان ۶۰ دقیقه سرعت جریان آب از ۷ به ۱۵ لیتر در دقیقه افزایش یافت (۱۸). تمامی موش‌ها، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۶ و ۸ هفته) و پس از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به روش بدون درد توسط متخصصین کارآزموده بیهوش و جراحی شدند. سپس با سرنگ و به میزان کافی مستقیماً از بطن چپ قلب آنها خون‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های خون به منظور تهیه سرم با دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم آنها جدا شد. سپس سرم حاصل تا زمان آزمایش‌های بیوشیمیایی در یخچال و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. همچنین بافت کبد جداسازی و تا زمان استخراج RNAها در یخچال آزمایشگاه نگهداری شدند. میزان گلوکز ناشتا با روش کالری‌متری آنزیمی با فناوری گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت یاخته پژوهان سارای- ایران) اندازه‌گیری شد. سطح انسولین ناشتای سرم مبتنی بر روش الایزای ساندویچی با استفاده از (Kit Elisa Insulin Rat) ساخت شرکت Elabscience آمریکا اندازه‌گیری شد. از لحاظ حساسیت، حداقل مقدار اندازه‌گیری ۰/۱۹ نانوگرم بر میلی‌لیتر و دامنه تشخیص آن ۳۰-۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. دقت تکرارپذیری و درون‌سنجی کیت

¹ National Center for Biotechnology Information

جدول ۲- توالی پرایمرهای مورد استفاده در واکنش Real time PCR

Accession number	Product size (bp)	Reverse	forward	
XM_039095137.1	184	GACCAAAGGCTTTTGCCTGG	CGTCCAGGAGGACAATCTCG	APPL1
NM_144744.3	109	ATCTCCTGGGTCACCCTTAGG	TCCTGGTCACAATGGGATACC	Adiponectin

یافته‌ها

در این مطالعه که بر روی ۳۶ سر رت ماده انجام شد، بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس دوره‌ای ۶ هفته تمرین بر میزان IR ($p=0/001$) و بیان ژن ادیپونکتین ($p=0/004$) تأثیر معناداری داشت، در حالی که بر میزان بیان ژن APPL1 ($p=0/433$) تأثیر معناداری نداشت. همچنین ۸ هفته تمرین بر میزان IR ($p=0/001$) و بیان ژن‌های APPL-1 ($p=0/011$) و ادیپونکتین ($p=0/001$) تأثیر معناداری داشت (جدول ۳).

جدول ۳- نتایج آزمون تحلیل واریانس دوره‌ای جهت تعیین اثر تمرین بر بیان ژن APPL-1، ADIPONECTIN و IR در رت‌های ماده سالم و مبتلا به PCOS

معنی‌داری	خطای انحراف	میانگین تفاوت‌ها	گروه‌ها	گروه	متغیر
0/318	0/082	-0/136	۸ هفته تمرین	۶ هفته تمرین	APPL-1
0/433	0/082	0/123	کنترل	۶ هفته تمرین	
0/011	0/082	0/295	کنترل	۸ هفته تمرین	
0/064	0/051	-0/123	۸ هفته تمرین	۶ هفته تمرین	ADIPONECTIN
0/004	0/051	0/179	کنترل	۶ هفته تمرین	
0/001	0/051	0/302	کنترل	۸ هفته تمرین	
1/000	0/048	0/033	۸ هفته تمرین	۶ هفته تمرین	IR
0/001	0/048	-0/260	کنترل	۶ هفته تمرین	
0/001	0/048	-0/292	کنترل	۸ هفته تمرین	

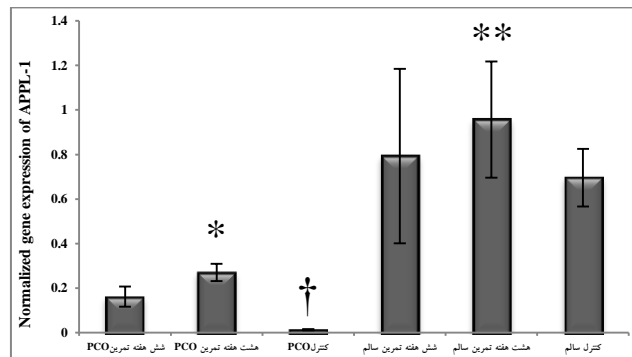
ادیپونکتین اثر معنی‌داری نداشت. همچنین تمرین APPL-1 ($p=0/013$) و PCOS ($p=0/001$) بر ژن APPL-1 اثر معنی‌داری داشت، اما تلفیق تمرین و PCOS ($p=0/932$) بر ژن APPL-1 اثر معنی‌داری نداشت (جدول ۴). نتایج تعامل تمرین و PCOS هر کدام از متغیرها به صورت مجزا در نمودار آمده است (شکل ۱، ۲ و ۳).

جهت تعیین اثر تمرین بر فاکتورها از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد که بر اساس نتایج آن تمرین ($p=0/001$)، PCOS ($p=0/001$) و تلفیق تمرین و PCOS ($p=0/001$) بر IR تأثیر معنی‌داری داشت. همچنین تمرین ($p=0/001$) و PCOS ($p=0/001$) بر ژن ادیپونکتین اثر معنی‌داری داشت، اما تلفیق تمرین و PCOS ($p=0/676$) بر ژن

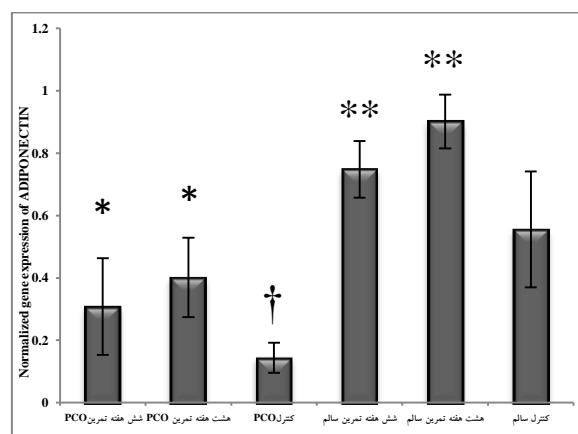
جدول ۴- نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر جهت تعیین اثر تمرین بر بیان ژن APPL-1، ADIPONECTIN و IR در رت‌های ماده سالم و مبتلا به PCOS

اندازه اثر Eta squared	معناداری	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مربعات	عامل
0/250	0/013	5/01	0/201	2	0/403	تمرین
0/768	0/001	99/54	4/00	1	4/00	PCOS
0/005	0/932	0/071	0/003	2	0/006	تلفیق تمرین و PCOS
0/544	0/001	17/90	0/277	2	0/553	تمرین
0/798	0/001	118/17	1/82	1	1/82	PCOS
0/026	0/676	0/397	0/006	2	0/012	تلفیق تمرین و PCOS

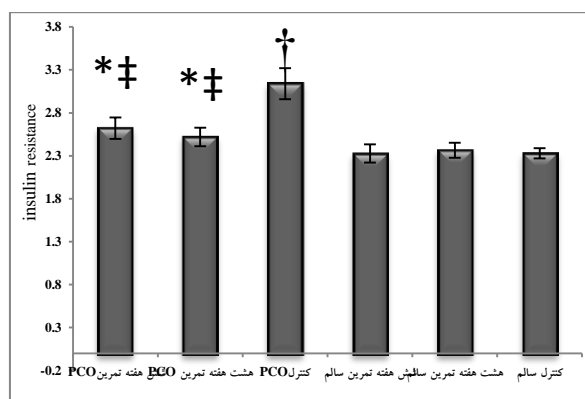
تمرین	۰/۶۱۷	۲	۰/۳۰۸	۲۲/۳۹	۰/۰۰۱	۰/۵۹۹
PCOS	۱/۵۸	۱	۱/۵۸	۱۱۵/۲۸	۰/۰۰۱	۰/۷۹۴
تلفیق تمرین و PCOS	۰/۷۲۰	۲	۰/۳۶۰	۲۶/۱۵	۰/۰۰۱	۰/۶۳۶



شکل ۱- تغییرات بیان ژن APPL-1 در گروه‌های مورد مطالعه. * نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل PCOS. † نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم، * نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف معیار گزارش شده است.



شکل ۲- تغییرات بیان ژن ADIPONECTIN در گروه‌های مورد مطالعه. * نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل PCOS. † نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم، * نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف معیار گزارش شده است.



شکل ۳- تغییرات میزان مقاومت به انسولین در گروه‌های مورد مطالعه. * نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل PCOS. † نشانه تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم، ‡ نشانه تعامل معنادار تمرین و PCOS. اطلاعات بر اساس میانگین و انحراف معیار گزارش شده است.

بحث

در این مطالعه که بر روی ۳۶ سر رت ماده مبتلا به PCOS و سالم انجام شد، ۶ و ۸ هفته تمرین شنا باعث بهبود در مقاومت به انسولین و افزایش بیان ژن ادیپونکتین و APPL1 شد. در این مطالعه میزان IR در اثر القای PCOS در مقایسه با گروه کنترل افزایش پیدا کرد که نتایج نشان داد میزان IR در اثر تمرین شنا کاهش معناداری داشت. این نتایج در ارتباط با کاهش مقاومت به انسولین با نتایج مطالعه پندیت و همکاران (۲۰۲۲) که نشان دادند تمرین با کاهش وزن، BMI، مقاومت به انسولین و فاکتورهای التهابی (که نقش اساسی در کاهش التهاب و افزایش حساسیت به انسولین در بیماران PCOS دارد)، در ارتباط است، همخوانی داشت (۲۰). جعفری و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند مقاومت به انسولین و فاکتورهای التهابی در اثر تمرین هوازی بهبود پیدا می‌کند (۲۲). همچنین در مطالعه بیژه و همکاران (۲۰۱۴) متعاقب ۸ هفته تمرین مقاومتی در زنان مبتلا به PCOS، بهبودی معناداری در سطح گلوکز ناشتا، انسولین ناشتا و مقاومت به انسولین در گروه تمرینی در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون مشاهده شد که نشان‌دهنده اثر تمرین بر بهبود حساسیت انسولین در گروه PCOS است که مقاومت به انسولین را نیز اصلاح می‌کند (۱۹). با وجود اینکه بسیاری از مطالعات نشان دادند در اثر فعالیت ورزشی IR بهبود می‌یابد، در مطالعه استپتو و همکاران (۲۰۲۰) با عنوان تمرین و مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به PCOS، طی ۱۲ هفته تمرین استقامتی، میزان IR تغییر نکرد. با توجه به اینکه PCOS موجب کاهش در سیگنالینگ mTOR می‌شود و مطالعات نشان داده‌اند در اثر تمرینات هوازی این نقص سیگنالینگ بهبود می‌یابد، اما هیچ تفاوتی در فعالیت AKT و بیان GLUT-4 که در مسیر سلولی مولکولی IR دخیل است، به‌وجود نیامد (۲۱). ممکن است این نتایج متناقض، به‌دلیل تعداد کم آزمودنی‌ها باشد. این در حالی است که مطالعه بروس و همکاران (۲۰۰۶) نشان داد که ۸ هفته ورزش استقامتی با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندری، تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشد (۱۷). به‌علاوه عوامل دیگری می‌تواند

در الگوی عملکرد انسولین نقش داشته باشد که در این ارتباط، لیم و همکاران (۲۰۱۶) مدت زمان خواب، ورزش، شیفت کاری و نتایج مرتبط با PCOS در یک جمعیت سالم را بررسی کردند و دریافتند که عدم ورزش منظم با متوسط انسولین ناشتا و HOMA-IR بالاتر همراه است (۲۳).

مطالعات حاکی از آن است که عملکرد طبیعی کبد برای هموستاز منظم گلوکز ضروری است. در این زمینه جوزف و همکاران (۲۰۲۰) طی مطالعه‌ای نشان دادند ۴ هفته تمرین ورزشی، حساسیت انسولین کبدی را در موش‌های هایپرانسولین با رژیم غذایی با کربوهیدرات و چربی بالا افزایش می‌دهد (۲۴). همچنین در مطالعه فخری و همکاران (۲۰۲۱) به‌دنبال ۶ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)^۱، مقاومت به انسولین دختران دارای اضافه وزن، کاهش معناداری داشت که می‌تواند نشان‌دهنده اثرات مثبت HIIT در بهبود IR و برخی شاخص‌های نیمرخ چربی باشد (۲۵). به‌علاوه خوشکام و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که تمرین ورزشی TRX و مصرف مکمل امگا-۳ می‌تواند باعث کنترل وزن و همچنین کاهش مقاومت به انسولین و سطح قند خون در مبتلایان PCOS شود (۲۶). بر اساس یافته‌ها، تمرینات ورزشی بر مقاومت به انسولین اثر مثبت دارد؛ به‌طوری‌که حتی یک جلسه تمرین منجر به افزایش حساسیت به انسولین ساعتی پس از ورزش می‌گردد (۲۵). از طرفی در مطالعه رامانجایا و همکاران (۲۰۲۲) به‌دنبال ۸ هفته تمرین هوازی متوسط، حساسیت به انسولین در هر دو گروه کنترل و PCOS افزایش یافت، اما مسیر سلولی کاهش IR تنها در گروه کنترل معنی‌دار بود (۲۷). ممکن است شرایط تمرینی در مسیر سلولی - مولکولی نقش داشته باشد که در این راستا، در مطالعه حاضر کاهش IR در مدت ۸ هفته تمرین در مقایسه با ۶ هفته تمرین، بیشتر بود. بنابراین احتمالاً شدت، مدت (۲۷) و نوع تمرینات (۲۸) در بهبود حساسیت به انسولین نقش دارد که در این زمینه، سنتوس و همکاران (۲۰۲۱) در یک مطالعه مروری نشان دادند که HIIT در کاهش مقاومت به انسولین و BMI در PCOS

¹ High Intensity Interval Training

نقش بسزایی دارد. همچنین پیشنهاد کردند که مطالعات آینده با دوره‌های بالای ۱۶ هفته (در انسان) و آزمودنی‌های بیشتر بررسی شود (۲۸). همچنین در این مطالعه ژن‌های ادیپونکتین و APPL1 مورد بررسی قرار گرفتند که ژن‌های مورد نظر در اثر القای PCOS در مقایسه با گروه کنترل کاهش پیدا کردند که میزان بیان این ژن‌ها در اثر تمرین، هم در گروه PCOS و هم در گروه سالم افزایش یافت، اما این افزایش تنها در مدت ۸ هفته تمرین معنادار بود. در این راستا نتایج مطالعات مرتبط نشان می‌دهد، ورزش باعث افزایش سیگنالینگ مسیر AMPK/AKT می‌شود که در مطالعه اصل دهقان و همکاران (۲۰۱۵) بیان ژن‌های APPL1، INSR، ادیپونکتین و گیرنده‌های آن در سلول‌های گرانولوزای بیماران PCOS در مقایسه با زنان نرمال به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که APPL1 ممکن است واسطه مهمی در مسیر انتقال پیام ادیپونکتین و انسولین و همچنین فاکتور مهمی در تکوین PCOS و مقاومت به انسولین باشد (۲۹). در این میان مطالعاتی همسو با مطالعه حاضر وجود دارد که می‌توان به مطالعه سان و همکاران (۲۰۱۹) که نشان دادند تمرینات منظم شنا باعث افزایش بیان گیرنده ادیپونکتین در موش‌ها می‌شود (۳۰)، اشاره کرد. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که میزان ادیپونکتین عضلات با تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد (۳۱). در مطالعه کیدو و همکاران (۲۰۱۸) تمرینات مقاومتی، باعث افزایش APPL1 و حساسیت به انسولین در موش‌های تغذیه شده با غذای چرب شد (۳۲). مطالعه گاسپر و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که تمرین تک جلسه‌ای باعث افزایش مسیر سیگنالینگ APPL-1/PI3K می‌شود (۳۳). اما با توجه به اینکه در مطالعه حاضر تغییرات معنادار تنها در مدت ۸ هفته تمرین شنا مشاهده شد، دلیل عدم نتایج یکسان ممکن است به عواملی غیر از مدت تمرین ارتباط داشته باشد. مطالعه فاریاس و همکاران (۲۰۱۲) ثابت کرد اجرای تمرینات ورزشی باعث کاهش درجات IR و بهبود سطوح APPL-1 می‌شود (۳۴). زایدی و همکاران (۲۰۲۱) طی پژوهشی نشان دادند که مداخلات ورزشی،

میزان ادیپونکتین در گردش را بهبود می‌بخشد (۳۵). همچنین در مطالعه شکری و همکاران (۲۰۲۱) به دنبال تمرین ورزشی، میزان ادیپونکتین به‌طور معناداری افزایش یافت (۳۶). در مطالعه کائو و همکاران (۲۰۲۰) تمرینات تک جلسه‌ای با شدت بالا، باعث بهبود مقاومت به انسولین در هر دو گروه وزن نرمال و چاق شد، در حالی که نسبت ادیپونکتین به گرلین تنها در گروه وزن نرمال افزایش یافت که ممکن است به دلیل تک جلسه‌ای بودن تمرینات باشد (۳۷). بر اساس مطالعه مروری شل و همکاران (۲۰۲۰) که به بررسی روش‌های تمرینی مختلف پرداختند، توصیه شد که زنان مبتلا به PCOS با تمرینات شدید هوازی و مقاومتی، میزان حساسیت انسولین و اندروژن را بهبود ببخشند (۳۸). کیگو و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهشی با تنظیم بیان پپتید مشتق از میتوکندری MOTS-c و پاسخ آن به ورزش از طریق APPL1-SIRT1 PGC-1 α ، مقاومت به انسولین را در موش بهبود بخشیدند (۳۹) که نشان دهنده ارتباط بین فاکتورهای مورد نظر است. همچنین در مطالعه دلک و همکاران (۲۰۱۸) که تغییرات ساختار سلول‌های کبد موش‌ها را بررسی کردند، مشخص شد تمرین شنا باعث بهبود تغییرات فراساختاری سلول‌های کبدی می‌شود. همچنین در مطالعه آنها ورزش شنا باعث افزایش سطح ادیپونکتین شد که نشان می‌دهد آسیب کبدی ناشی از رژیم کلسترول و فروکتوز بالا با ورزش تمرینی شنا احتمالاً از طریق ترمیم قندخون طبیعی و چربی، القای ادیپونکتین و مهار نشانگرهای زیستی آسیب التهابی و کبدی بهبود می‌یابد (۴۰) که نتایج این مطالعه نیز موارد مذکور را تا حدودی تأیید می‌کند. بنابراین مطالعات حاکی از آن است که ادیپونکتین احتمالاً در PCOS نقش مهمی دارد (۴۱) و با وجود اینکه نتایج مطالعات مختلف در زمینه کاهش ادیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS متفاوت است (۹)، اما نتایج مطالعات متعدد نشان می‌دهد که PCOS و IR با کاهش ادیپونکتین همراه است (۹، ۴۱). بنابراین با توجه به همسو بودن نتایج مطالعه حاضر با اکثر مطالعات که نشان داد میزان ادیپونکتین در اثر PCOS کاهش پیدا می‌کند و متعاقب تمرین شنا افزایش معناداری در بیان

ژن ادیپونکتین مشاهده شد، می‌توان نتایج را به نوع، شدت و طول دوره تمرینی که از عوامل تأثیرگذار در بیان فاکتورهای موردنظر هستند، ارتباط داد (۱۷).
 بنابراین افزایش سطح گلوکز خون باعث ترشح انسولین لوزالمعده می‌شود که متعاقباً به گیرنده‌های انسولین متصل می‌شود تا جذب گلوکز و ذخیره گلیکوژن را افزایش دهد. علاوه بر این تحریک INSR باعث ایجاد آبشار فسفوریلاسیون- دفسفوریلاسیون می‌شود که توسط کینازهای مختلف مانند S6 کیناز (S6K)، پروتئین کیناز Akt B، پروتئین کیناز ۱ وابسته به ۳- فسفونوزیتید ۱ (PDK1) و ایزوفرماهای PKC ایجاد می‌شود. این پروتئین‌ها برای تنظیم مسیرهای متعدد در عضلات اسکلتی که به متابولیسم گلوکز کمک می‌کند، عمل می‌کنند. یکی از مسیرهای سیگنال‌دهی، انتقال وزیکول‌های ذخیره کننده GLUT4 به غشای پلاسمایی است که توسط Akt2 تنظیم می‌شود. سایر اثرات پایین‌دست منجر به افزایش G6P (گلوکز-۶- فسفات)، دفسفوریلاسیون پروتئین‌های متابولیک گلیکوژن و سنتز گلیکوژن می‌شود. بنابراین، برای حفظ جذب طبیعی گلوکز تحریک شده توسط انسولین در عضلات، مسیر IRS1/PI3K/Akt باید حفظ شود (۶) که این مسیر در اثر فعالیت ورزشی فعال می‌شود (۲۰).
 فسفوریلاسیون تیروزین IRS باعث جذب PI3K و جذب گلوکز توسط انسولین می‌شود. برعکس، فسفوریلاسیون سرین و ترئونین IRS باعث ایجاد اثرات مخالف می‌شود. قرار گرفتن مداوم در معرض سطوح بالای انسولین، باعث ایجاد فسفوریلاسیون سرین یا ترئونین می‌شود که در نتیجه IRS1 را مهار کرده و انتقال GLUT4 به غشای پلاسمایی را کاهش می‌دهد (۶). APPL1، یک پروتئین آداپتور با گیرنده‌های ادیپونکتین واسطه است که با سیگنالینگ ادیپونکتین مرتبط است و به‌عنوان یک تنظیم کننده حیاتی از تقابل بین ادیپونکتین و مسیر سیگنالینگ انسولین عمل می‌کند (۱۴). مسیر APPL1-SIRT1-PGC-1 α با واسطه‌سازی سیگنالینگ ادیپونکتین تولید و یا ترشح عضله اسکلتی MOTS-c را تنظیم می‌کند که بینشی از مسیرهای سلولی و مولکولی زمینه‌ساز پاتوژنز دیابت را

فراهم می‌کند (۳۹). مطالعات نشان می‌دهند تجویز ادیپونکتین، اثرات تقویت کننده گلوکز را دارد و می‌تواند IR را در موش‌ها معکوس کند. چنانچه هانسن و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند سطح ادیپونکتین در گردش، ناشی از تجویز Quercetin® افزایش می‌یابد که باعث بهبود حساسیت به انسولین در زنان چاق و هایپرآندروژنیسم مبتلا به PCOS می‌شود (۳). طبق یافته‌ها، چربی خارج رحمی در عضله، کبد و سلول‌های بتا از طریق ذخیره تری‌گلیسیرید منجر به کاهش میزان اکسیداسیون لیپید میتوکندری در عضله اسکلتی می‌شود و در نتیجه تجمع متابولیت‌های چربی داخل سلول در انتقال گلوکز با سیگنالینگ انسولین تداخل ایجاد می‌کنند، از این رو منجر به IR می‌شوند. بنابراین، اگر این دلیل اصلی IR در PCOS باشد، ورزش از طریق کاهش متابولیت‌های چربی داخل سلول، باعث بهبود IR نسبت به گروه کنترل می‌شود (۱۷). چربی احشایی^۱، یک علامت معمولی PCOS است و با خطر سندرم متابولیک، دیابت و فشارخون بالا مرتبط است. بنابراین، سازگاری‌های عضلانی ناشی از تمرینات مقاومتی اغلب با طیف وسیعی از سازگاری‌های فیزیولوژیکی (متابولیکی) و عملکردی همراه است که ممکن است از نظر بالینی در میان زنان مبتلا به PCOS مهم باشد (۱۵). در مطالعه اوربو و همکاران (۲۰۱۶) بهبود قابل توجهی در اندازه-گیری‌های تن‌سنجی، شاخص‌های حساسیت به انسولین، مشخصات لیپیدی، عملکرد قلبی ریوی، نشانگرهای التهابی و تعداد دفعات قاعدگی در زنان مبتلا به PCOS مشاهده شد (۴۲). جوزف و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه‌ای که اثر تمرین بدنی را بر سیگنالینگ انسولین، آنزیم‌های استرس اکسیداتیو و فعالیت گلوکز-۶- فسفاتاز در کبد موش‌های صحرایی ویستار بررسی کردند، نشان دادند تغذیه با کربوهیدرات و چربی بالا منجر به افزایش فشارخون با افزایش فعالیت G6Pase کبدی، اختلال در فسفوریلاسیون IRS1 و کاهش بیان آنزیم‌های آنتی-اکسیدان می‌شود. به‌دنبال فعالیت ورزشی G6Pase کبدی کاهش یافته، فسفوریلاسیون PI3K تنظیم شده

¹ Visceral Fat

های بعدی، بررسی بیماری کبد چرب غیرالکلی در کبد نیز انجام شود.

نتیجه‌گیری

تمرینات شنا می‌تواند منجر به کاهش معنی‌دار در سطوح IR و افزایش بیان ژن‌های ادیپونکتین و APPL-1 شود. به‌نظر می‌رسد ۸ هفته تمرین شنا تأثیر بیشتری بر بیان ژن‌ها داشته باشد. بنابراین مدت بالای تمرین، با بهبود بیشتر در مسیر متابولیسمی می‌تواند اثرات مثبت بیشتری در بیماران PCOS داشته باشد. بنابراین انجام تمرینات شنا به‌عنوان روش مناسب برای کنترل PCOS توصیه می‌شود و می‌توان به درمان افراد مبتلا به PCOS کمک کرد و یا از ابتلاء به آن جلوگیری نمود و بار تحمیلی اقتصادی به خانواده و جامعه را کاهش داد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل رساله دکتری با کد ۱۲۳۴۸۴۹۸۸۷۷۳۹۰۶۱۴۰۰۱۶۲۴۱۱۱۳۷ می‌باشد و هیچ‌گونه تعارض و منافعی در آن وجود نداشت. بدین‌وسیله از تمام افرادی چون پرسنل آزمایشگاه که در پژوهش حاضر همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

و تنظیم منفی فسفوریلاسیون IRS1 و در نتیجه افزایش GLUT اتفاق می‌افتد (۲۴)؛ چنانچه ایه و همکاران (۲۰۱۸) گزارش دادند که افراد آموزش‌دیده (ورزشکار) نسبت به افراد آموزش‌ندیده، تحمل بیشتری نسبت به مقاومت به انسولین ناشی از لیپید دارند، زیرا ظرفیت اکسیداتیو میتوکندریایی بیشتری در عضله اسکلتی دارند. بنابراین، برای حفظ تعادل جذب و استفاده از اسیدهای چرب جهت محافظت از تجمع بیش از حد تری‌گلیسیریدهای داخل سلول و متابولیت‌های آنها، به اکسیداسیون کافی لیپید میتوکندری نیاز است (۱۷). بنابراین بر اساس نتایج مطالعات، تمرین هوازی (۱۹)، مقاومتی و HIIT برای مدیریت PCOS مفید است، حتی ورزش یوگا به‌عنوان ورزش آرامش‌بخش، سبب بهبود نمرات کیفیت زندگی در زنان مبتلا به PCOS تحت درمان ناباروری شد (۴۳). با این حال نتایج نشان می‌دهند تمرینات طولانی‌مدت اثرات بهتری بر مسیرهای متابولیکی دارد.

هرچند در این مطالعه بهبود IR، ادیپونکتین و APPL1 در اثر تمرینات شنا مشاهده شد، اما با بررسی مورفولوژیکی کبد، ارتباط دقیق‌تری از آبشارهای سلولی مولکولی به‌دست می‌آمد که این امر از محدودیت‌های این تحقیق می‌باشد. بنابراین توصیه می‌شود در پژوهش-

منابع

- Woodward A, Broom D, Dalton C, Metwally M, Klonizakis M. Supervised exercise training and increased physical activity to reduce cardiovascular disease risk in women with polycystic ovary syndrome: study protocol for a randomized controlled feasibility trial. *Trials* 2020; 21:1-8.
- Aye MM, Butler AE, Kilpatrick ES, Kirk R, Vince R, Rigby AS, et al. Dynamic change in insulin resistance induced by free fatty acids is unchanged though insulin sensitivity improves following endurance exercise in PCOS. *Frontiers in Endocrinology* 2018; 9:592.
- Hansen SL, Svendsen PF, Jeppesen JF, Hoeg LD, Andersen NR, Kristensen JM, et al. Molecular mechanisms in skeletal muscle underlying insulin resistance in women who are lean with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 104(5):1841-54.
- Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/>
- Anwar AA, Abdullah N, Padjalangi AN, Hamid F, Mappeware NA, Lukas E. Serum leptin concentration is correlated to insulin resistance in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences* 2021; 5(2):93-7.
- da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiological Reports* 2020; 8(19):e14607.
- Artimani T, Najafi R. APPL1 as an important regulator of insulin and adiponectin-signaling pathways in the PCOS: A narrative review. *Cell Biology International* 2020; 44(8):1577-87.
- Dobrzyn K, Smolinska N, Kiezun M, Szeszko K, Rytelewska E, Kisielewska K, et al. Adiponectin: a new regulator of female reproductive system. *International journal of endocrinology* 2018; 2018.
- Pahlavan F, Tork Tatari F, Fazeli S, Razavinia F, Tehranian N. Role of Adiponectin Hormone in Fertility and Sterility: A Systematic Review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2018; 21(5):97-107.

10. Salva-Pastor N, Chavez-Tapia NC, Uribe M, Nuno-Lambarri N. Understanding the association of polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2019; 194:105445.
11. Combs TP, Marliss EB. Adiponectin signaling in the liver. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2014; 15:137-47.
12. Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin/AdipoR research and its implications for lifestyle-related diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2019; 6:116.
13. Gamberi T, Magherini F, Modesti A, Fiaschi T. Adiponectin signaling pathways in liver diseases. *Biomedicines* 2018; 6(2):52.
14. Minuzzi LG, Kuga GK, Breda L, Gaspar RC, Muñoz VR, Pereira RM, et al. Short-term Resistance Training Increases APPL1 Content in the Liver and the Insulin Sensitivity of Mice Fed a Long-term High-fat Diet. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2020; 128(1):30-37.
15. Wright PJ, Corbett CF, Pinto BM, Dawson RM, Wirth M. Resistance Training as Therapeutic Management in Women with PCOS: What is the Evidence? *International Journal of Exercise Science* 2021; 14(3):840-54.
16. Amiri M, Ramezani Tehrani P, Ramezani Tehrani F. Effect of interventions based on lifestyle modification on clinical, hormonal and metabolic findings in the patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2016; 17(6):489-500.
17. Bruce CR, Thrush AB, Mertz VA, Bezaire V, Chabowski A, Heigenhauser GJ, et al. Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism* 2006; 291(1):E99-107.
18. Mirdar S, Arab A, Hedayati M, Hajizade A. The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-inducible factor-1 α levels of neonatal lung. *Tehran University Medical Journal* 2012; 69(12).
19. Bijeh N, Delpasand A, Hejazi K. The effect of different intensities of aerobic exercise on insulin levels and insulin resistance in rats with polycystic ovary syndrome. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 2014; 21(6):1163-72.
20. Pandit U, Singh M, Ranjan R, Gupta V. The Effect of Exercise Training on Body Composition, Insulin Resistance and High Sensitivity C-reactive Protein (Hs-CRP) in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study From North India. *Cureus* 2022; 14(4).
21. Stepto NK, Hiam D, Gibson-Helm M, Cassar S, Harrison CL, Hutchison SK, et al. Exercise and insulin resistance in PCOS: muscle insulin signalling and fibrosis. *Endocrine connections* 2020; 9(4):346-59.
22. Jafari S, Taghian F. The effect of aerobic exercise training on biochemical and inflammatory markers among young females suffering from polycystic ovary syndrome. *Journal of Midwifery and Reproductive Health* 2020; 8(2):2194-202.
23. Lim AJ, Huang Z, Chua SE, Kramer MS, Yong EL. Sleep duration, exercise, shift work and polycystic ovarian syndrome-related outcomes in a healthy population: a cross-sectional study. *PLoS one* 2016; 11(11):e0167048.
24. Joseph A, Parvathy S, Varma KK, Nandakumar A. Four weeks exercise training enhanced the hepatic insulin sensitivity in high fat-and high carbohydrate-diet fed hyperinsulinemic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2020; 19:1583-92.
25. Fakhri F, Fakhri S, Shakeryan S, Alizadeh A. Effect of six weeks of high intensity interval training on under-Carboxylated Osteocalcin serum levels, insulin resistance, and lipid profile in overweight girls: randomized clinical trial. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2021; 23(12):57-66.
26. Khoshkam F, Taghian F, Jalali Dehkordi K. Effect of eight weeks of supplementation of omega-3 supplementation and TRX training on visfatin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2018; 21(9):58-70.
27. Ramanjaneya M, Abdalhakam I, Bettahi I, Bensila M, Jerobin J, Aye MM, et al. Effect of moderate aerobic exercise on complement activation pathways in polycystic ovary syndrome women. *Frontiers in Endocrinology* 2022; 12:1933.
28. Santos IK, Nunes FA, Queiros VS, Cobucci RN, Dantas PB, Soares GM, et al. Effect of high-intensity interval training on metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos one* 2021; 16(1):e0245023.
29. Asl Dehghan R. Investigation of APPL adiponectin gene expression and its relationship with insulin and adiponectin receptors in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome. [Master's degree, medical biotechnology] Iran. University of Medical Sciences of Hamadan Faculty of Medicine, 2015.(Persian)
30. Sun L, Lv Y, Tian J, Yu T, Niu F, Zhang X, et al. Regular swimming exercise attenuated neuroma pain in rats: involvement of leptin and adiponectin. *The Journal of Pain* 2019; 20(9):1112-24.
31. Martinez-Huenchullan SF, Tam CS, Ban LA, Ehrenfeld-Slater P, McLennan SV, Twigg SM. Skeletal muscle adiponectin induction in obesity and exercise. *Metabolism* 2020; 102:154008.
32. Kido K, Ato S, Yokokawa T, Sato K, Fujita S. Resistance training recovers attenuated APPL1 expression and improves insulin-induced Akt signal activation in skeletal muscle of type 2 diabetic rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2018; 314(6):E564-71.
33. Gaspar RC, Muñoz VR, Kuga GK, Nakandakari SCBR, Crisol BM, Lenhare L, et al. Acute physical exercise increases APPL1/PI3K signaling in the hypothalamus of lean mice. *Eur J Neurosci* 2019; 50(7):3181-3190.

34. Farias JM, Maggi RM, Tromm CB, Silva LA, Luciano TF, Marques SO, et al. Exercise training performed simultaneously to a high-fat diet reduces the degree of insulin resistance and improves adipoR1-2/APPL1 protein levels in mice. *Lipids in health and disease* 2012; 11:1-9.
35. Zaidi H, Byrkjeland R, Njerve IU, Åkra S, Solheim S, Arnesen H, et al. Adiponectin in relation to exercise and physical performance in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Adipocyte* 2021; 10(1):612-20.
36. Shokri E, Heidarianpour A, Razavi Z. Positive effect of combined exercise on adipokines levels and pubertal signs in overweight and obese girls with central precocious puberty. *Lipids in Health and Disease* 2021; 20(1):1-4.
37. Kao HH, Hsu HS, Wu TH, Chiang HF, Huang HY, Wang HJ, et al. Effects of a single bout of short-duration high-intensity and long-duration low-intensity exercise on insulin resistance and adiponectin/leptin ratio. *Obesity research & clinical practice* 2021; 15(1):58-63.
38. Shele G, Genkil J, Speelman D. A systematic review of the effects of exercise on hormones in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology* 2020; 5(2):35.
39. Guo Q, Chang B, Yu QL, Xu ST, Yi XJ, Cao SC. Adiponectin treatment improves insulin resistance in mice by regulating the expression of the mitochondrial-derived peptide MOTS-c and its response to exercise via APPL1-SIRT1-PGC-1 α . *Diabetologia* 2020; 63:2675-88.
40. Dallak MA, Bin-Jaliah I, Albawardi A, Haidara MA, Sakr HF, Eid RA, et al. Swim exercise training ameliorates hepatocyte ultrastructural alterations in rats fed on a high fat and sugar diet. *Ultrastructural pathology* 2018; 42(2):155-61.
41. Hasanheyvadi N, Razavinia F, Yahyavi Koochaksaraei F, Rezaei Chamani S. Role of adiponectin and nsafatin_1 hormones in polycystic ovary syndrome: systematic review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2020; 23(4):75-88.
42. Orio F, Muscogiuri G, Giallauria F, Savastano S, Bottiglieri P, Tafuri D, et al. Oral contraceptives versus physical exercise on cardiovascular and metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology* 2016; 85(5):764-71.
43. Bahrami H, Mohseni M, Amini L, Karimian Z. The effect of six weeks yoga exercises on quality of life in infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 22(5):18-26.