Comparison of continuous training with and without caloric restriction on leptin and adiponectin gene expression in adipose tissue and insulin resistance in elderly rats

Saeed Rezae, Mahtab Moazzami*, Nahid Bijeh, Seyed Alireza Hosseini Kakhk, Mohammad Mosaferi Ziaaldini

Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Iran

Corresponding author e-mail: moazami@um.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Adipose tissue plays a crucial role in body metabolism and inflammation by releasing adipokines. Both caloric restriction and continuous exercise can impact adipose tissue and affect inflammation and the aging process. Therefore, the aim of this research was to investigate the effect of caloric restriction and continuous exercise on the expression of the leptin gene, adiponectin, the ratio of adiponectin to leptin, and insulin resistance in aged rats.

Materials and Methods: The study included a total of 36 aged male Wistar rats (26 months old), randomly divided into four groups: control, restriction, caloric, and continuous exercise, as well as caloric restriction+continuous exercise. The rats underwent a six-week continuous training protocol, with five sessions per week. Samples were then taken from the epididymal fat tissue of the rats, and Real-Time PCR was used to measure the expression of the adiponectin and leptin genes. Statistical analysis was conducted using non-parametric statistics.

Results: The statistical tests showed that the expression of the adiponectin gene significantly increased in the caloric restriction and continuous exercise groups. However, in the caloric restriction+continuous exercise group, the expression of the adiponectin gene decreased. Furthermore, there was no significant difference in leptin gene expression, the ratio of adiponectin to leptin gene expression, or insulin resistance in fat tissue among the groups.

Conclusion: These findings suggest that while caloric restriction and continuous exercise have beneficial effects on increasing adiponectin gene expression, their combination may not always result in synergy.

Keywords: Continuous training, Calorie restriction, Aging, Adiponectin, Leptin, Insulin resistance

Received: Sep 18, 2024 **Revised:** Nov 07, 2024 **Accepted:** Nov 15, 2024

How to cite this article: Rezae S, Moazzami M, Bijeh N, Hosseini Kakhk A, Mosaferi Ziaaldini M. Comparison of continuous training with and without caloric restriction on leptin and adiponectin gene expression in adipose tissue and insulin resistance in elderly rats. Daneshvar Medicine 2024; 32(5):11-22. doi: 10.22070/DANESHMED.2024.19617.1546

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

مقایسه تمرین تداومی با و بدون محدودیت کالریک بر بیان ژن لپتین و آدیپونکتین در بافت چربی و مقاومت به انسولین در موش های بزرگ سالمند

سعید رضایی، مهتاب معظمی*، ناهید بیژه، سید علیرضا حسینی کاخک، محمد مسافری ضیاءالدینی

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

*نویسنده مسئول: مهتاب معظمی **Email: moazami@um.ac.ir**

چکیده

مقدمه و هدف: بافت چربی با آزادسازی آدیپوکاین‌ها نقش مهمی در متابولیسم و التهاب بدن دارد و محدودیت کالری و تمرین تداومی با تأثیر بر بافت چربی می‌تواند بر التهاب و روند پیری تأثیر بگذارد، لذا هدف این تحقیق بررسی تأثیر محدودیت کالریک و تمرین تداومی بر بیان ژن لپتین، آدیپونکتین، نسبت آدیپونکتین به لپتین و مقاومت به انسولین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی‌های سالمند بود.

مواد و روش ها: ۳٦ موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند (۲٦ ماه) ویستار نر به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: کنترل، محدودیت کالریک، تمرین تداومی و محدودیت کالریک+ تمرین تداومی. پروتکل تمرین تداومی و محدودیت کالری به مدت شش هفته و هر هفته ۵ جلسه انجام شد. سپس از بافت چربی اپیدیدیم موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی نمونه‌برداری انجام شد و از روش Real Time PCR برای اندازه‌گیری بیان ژن‌های آدیپونکتین و لپتین استفاده شد. برای مقاومت به انسولین، شاخص HOMA-IR گزارش شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز کروسکال–والیس و یومن ویتنی و در سطح معنادار ۰/۰۵ صورت پذیرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که بیان ژن آدیپونکتین در گروه‌های محدودیت کالری و تمرین تداومی افزایش معنی‌داری یافته است اما در گروه محدودیت کالری به همراه تمرین تداومی بیان ژن آدیپونکتین کاهش یافته است. از سوی دیگر، نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه‌ها در بیان ژن لپتین، نسبت بیان ژن آدیپونکتین به لپتین و مقاومت به انسولین در بافت چربی وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: نشان دادند که در حالی که محدودیت کالری و تمرین تداومی اثرات مفیدی بر افزایش بیان ژن آدیپونکتین دارند اما ترکیب آنها ممکن است همیشه به هم افزایی منجر نشود.

واژه های کلیدی: تمرین تداومی، محدودیت کالری، سالمندی، آدیپونکتین، لپتین، مقاومت به انسولین

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۰۶/۲۸
اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۰۸/۱۷
پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۵

مقدمه

سالمندی یک فرآیند بیولوژیکی پیچیده است که با کاهش تدریجی عملکرد فیزیولوژیکی، افزایش التهاب و افزایش حساسیت به بیماری‌های مرتبط با افزایش سن مشخص می‌شود. التهاب مزمن با درجه پایین، یکی از عوامل کلیدی است که در روند سالمندی نقش دارد (۱). التهاب با افزایش سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و کموکاین‌ها و همچنین افزایش فعال شدن سلول‌های ایمنی تشخیص داده می‌شود که می‌تواند به آسیب بافت و اختلال در عملکرد کمک کند (۱). بافت چربی نقش مهمی در تنظیم التهاب و متابولیسم دارد. با افزایش سن افراد، تغییری در توزیع بافت چربی با افزایش چربی احشایی و کاهش چربی زیر جلدی صورت می‌گیرد (۲). این تغییر با افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و کاهش ترشح آدیپوکاین‌های ضدالتهابی همراه است (۳). لپتین و آدیپونکتین، دو آدیپوکاین کلیدی هستند، هورمون‌هایی که توسط بافت چربی ترشح می‌شوند و نقش مهمی در متابولیسم انرژی، التهاب و پیری دارند. تأثیر متقابل آنها و نسبت بین آنها به طور قابل توجهی بر فرآیندهای مختلف فیزیولوژیکی و پاتولوژیک تأثیر می‌گذارد (٤). همچنین نسبت آدیپونکتین به لپتین به عنوان شاخصی از اختلال عملکرد بافت چربی و نشانگر زیستی برای مقاومت به انسولین و خطر قلبی متابولیک پیشنهاد شده است (۵). لپتین مسیرهای JAK-[1]، STAT، PI3K-Akt[2] و MAPK[3] را فعال می‌کند. این مسیرها اشتها، مصرف انرژی و عملکردهای عصبی غدد درون ریز را تنظیم می‌کنند. لپتین مصرف غذا را سرکوب می‌کند و با تأثیر بر هیپوتالاموس، مصرف انرژی را افزایش می‌دهد (٦). همچنین بر هموستاز گلوکز و متابولیسم لیپید در بافت‌های محیطی تأثیر می‌گذارد. لپتین پیش‌التهابی است و باعث تولید سایتوکاین‌هایی مانند TNF-α[4]، IL-6[5] و IL-12 می‌شود. با تأثیر بر فعال شدن سلول‌های T و عملکرد ماکروفاژها، پاسخ ایمنی را تقویت می‌کند (۷). آدیپونکتین از طریق دو گیرنده اصلی به نام‌های AdipoR1 و AdipoR2 سیگنال می‌دهد که تأثیر آن بر متابولیسم گلوکز و لیپید را واسطه می‌کنند. آدیپونکتین پس از اتصال به گیرنده‌های خود، مسیرهای AMPK، PPAR-α[6] و p38 MAPK را فعال می‌کند که منجر به افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب و جذب گلوکز می‌شود (۹،۸). آدیپونکتین حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد، گلوکونئوژنز را در کبد کاهش می‌دهد و اکسیداسیون اسیدهای چرب را در عضلات اسکلتی افزایش می‌دهد. آدیپونکتین دارای خواص ضدالتهابی است و تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهد (۱۰). تعادل پیچیده بین لپتین و آدیپونکتین، و مسیرهای سیگنال دهی مربوطه آنها، برای حفظ سلامت متابولیک، تنظیم التهاب و تأثیرگذاری بر روند پیری بسیار مهم است. نسبت آدیپونکتین به لپتین بالاتر معمولاً مفید است و باعث افزایش اثرات ضدالتهابی و هموستاز متابولیک می‌شود که عوامل کلیدی در پیری سالم هستند (۱۱). درک این مکانیسم‌ها می‌تواند راهبردهای درمانی برای بیماری‌های متابولیک و التهابی و همچنین مداخلاتی با هدف ارتقا طول عمر باشد. در طرف دیگر مقاومت به انسولین، وضعیتی که سلول‌های بدن کمتر به انسولین پاسخ می‌دهند، یک مسئله رایج در میان سالمندان است و ارتباط نزدیکی با التهاب مزمن دارد. درک این رابطه برای مدیریت سلامت متابولیک در جمعیت‌های مسن بسیار مهم است. تداخل بین مقاومت به انسولین و التهاب مزمن در سالمندان چرخه معیوبی را ایجاد می‌کند که مسائل مربوط به سلامت متابولیک را تشدید می‌کند. پرداختن به مقاومت به انسولین و التهاب از طریق تغییر سبک زندگی، مداخلات غذایی، و درمان‌های دارویی برای بهبود نتایج سلامت در جمعیت سالخورده

1 Janus Kinase (JAK)/Signal Transducer and the Activator of the Transcription (STAT)
2 Phosphatidylinositol 3' -Kinase(PI3K)- Protein Kinase B
3 Mitogen-Activated Protein Kinase
4 Tumor Necrosis Factor A
5 Interleukin 6
6 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha

بسیار مهم است. درک و مدیریت این رابطه می‌تواند به کاهش اثرات نامطلوب پیری بر سلامت متابولیک کمک کند.

محدودیت کالری و تمرین تداومی دو مداخله ثابت شده هستند که اثرات عمیقی بر التهاب و سالمندی دارند. هر دو مداخله به طور گسترده در مدل‌های حیوانی و جمعیت‌های انسانی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و شواهد نشان می‌دهد که می‌توانند تأثیرات قابل توجهی بر پاسخ التهابی و روند سالمندی داشته باشند (۱۲). مشخص شده است که محدودیت کالری، که شامل کاهش کالری دریافتی بدون سوءتغذیه است، هم در مدل‌های حیوانی و هم در انسان، اثرات ضدالتهابی دارد (۱۳). تمرین ورزشی مداخله دیگری است که اثرات ضدالتهابی دارد و در روند سالمندی می‌تواند موثر باشد (۱٤). تمرین تداومی به یک نوع تمرین ورزشی پایدار و با حالت ثابت اشاره دارد که با شدت متوسط و بدون فواصل استراحت انجام می‌شود. تمرین تداومی با تعدیل سطح و بیان ژن لپتین و آدیپونکتین و همچنین بهبود مقاومت به انسولین اثرات مفید قابل توجهی بر سلامت متابولیک دارد. این تغییرات به کاهش خطر اختلالات متابولیک، بهبود متابولیسم انرژی و سلامت کلی کمک می‌کند. تحقیقات روی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند نشان می‌دهد که تمرین تداومی و محدودیت کالری می‌تواند بر سطوح آدیپوکاین و مقاومت به انسولین تأثیر بگذارد. ورزش و محدودیت کالری هر کدام می‌تواند مقاومت به انسولین را در افراد سالمند بهبود بخشد، اما مزایای ترکیب این درمان ها بر سیگنال دهی انسولین عضله اسکلتی و جذب گلوکز به خوبی شناخته نشده است. تحقیقات در مورد تأثیر محدودیت کالری و تمرین تداومی بر بیان ژن آدیپونکتین و لپتین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند از اهمیت بالایی برخوردار است. این بینش مهمی را در مورد مکانیسم‌های مولکولی پیری و سلامت متابولیک ارائه می‌کند، بر چالش‌های اخلاقی و عملی در مطالعات انسانی غلبه می‌کند، و پتانسیل ترجمه قابل‌توجهی برای بهبود سلامت انسان دارد. این تحقیق برای توسعه راهبردهای موثر برای ترویج سالمندی سالم و مبارزه با اختلالات متابولیک مرتبط با افزایش سن ضروری است. بنابراین هدف از تحقیق حاضر مقایسه اثر محدودیت کالری با و بدون تمرین تداومی بر بیان ژن لپتین و آدیپونکتین، نسبت آدیپونکتین به لپتین و مقاومت به انسولین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی‌های سالمند ویستار نر است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به روش تجربی که روی ۳٦ موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند (۲٦ ماه) ویستار نر با میانگین وزن ٤۳۰ گرم انجام شد. حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی از جمله دمای ۲۳-۲۵ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۲۵-۳۰ درصد و چرخه نور تا تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری شدند. علاوه بر این، آنها دسترسی آزاد به غذا و آب استاندارد حیوانات آزمایشگاهی داشتند. این مطالعه در آزمایشگاه حیوانات دانشکده علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد روی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند ویستار نر صورت پذیرفت. موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی ابتدا از انستیتو پاستور ایران برای سازگاری با محیط جدید منتقل شدند و سپس به چهار گروه کنترل[1] (CON)، محدودیت کالری[2] (CR)، تمرین تداومی[3] (CT)، محدودیت کالری + تمرین تداومی[4] (CT+CR) تقسیم شدند. شایان ذکر است کلیه اصول اخلاقی مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های مصوب کار با حیوانات آزمایشگاهی در دانشگاه فردوسی مشهد به شرح کد اخلاقی: IR.UM.REC.1400.194 بوده است.

در طول این تحقیق، هر موش طبق گروهی که به آنها اختصاص داده شده بود، پنج جلسه تمرین در هفته به مدت شش هفته انجام دادند. تمرین در چرخه تاریکی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی‌ها صورت گرفت. در مرحله اول موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به مدت دو

1 Control
2 Caloric Restriction
3 Continuous Training
4 Caloric Restriction+ Contineous Training

هفته به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه به نوار گردان ویژه جوندگان آشنا شدند. برای هر جلسه تمرین ۵ دقیقه گرم کردن با شدت ۳۰٪ سرعت بیشینه (۱۰متر بر دقیقه) و به همان میزان سرد کردن در نظر گرفته شد. تمرین تداومی از ۱۰ دقیقه با شدت ٦۰٪ سرعت بیشینه (۲۰ متر بر دقیقه) در هفته اول به ٤۰ دقیقه با شدت ٦۰٪ سرعت بیشینه در هفته ششم رسید. با استفاده از آزمون لئوناردو و همکاران ۲۰۰۷ سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی و برای تعیین شدت تمرین استفاده شد. به این صورت که بعد از سه دقیقه گرم کردن با سرعت پنج متر بر دقیقه، سرعت نوارگردان هر دو دقیقه یک بار به میزان ٤ متر بر دقیقه افزایش یافت. حداکثر سرعت بیشینه زمانی بود که موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی حداقل ۱/۳ دقیقه نتوانستند با سرعت ثابت بدوند و بلافاصله پس از آن با افزایش سرعت قادر به دویدن نبودند. غذای مورد استفاده در این پژوهش غذای مخصوص موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی بود که پلت نام دارد. پلت‌ها از شرکت دانش بنیان مد زیست سامانه پیش رو خریداری شد. تغذیه روزانه موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی، معمولا شامل ۱۰ گرم پلت به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن و ۱۰ تا ۱۵ میلی لیتر آب می‌شود. در ابتدا به تمامی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به صورت روزانه مقدر مورد نیاز غذا (براساس وزن) و آب داده شد. دسترسی به غذا و آب آزادانه بود. بعد از وزن گیری و تقسیم بندی موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی در گروه‌های مشخص شده، ۳۰ درصد غذای دریافتی گروه محدودیت کالری کسر شد. در ادامه، با وزن گیری مجدد و براساس وزن جدیدی که موش‌های با محدودیت غذایی بدست آورده بودند درصد کسر غذا تغییر کرد که در نهایت به ۲۰ درصد کاهش رسید.

چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی، حیوانات با استفاده از ترکیبی از کتامین (۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و به صورت درون صفاقی بیهوش شدند. سپس حفره شکمی با دقت باز شد و پس از تعیین محل بافت چربی اپیدیدیم یک بخش با اندازه مناسب برداشته شد. بلافاصله در یک میکرولوله ۱/۸ میلی لیتری قرار داده شد و به سرعت در نیتروژن مایع منجمد شد قبل از اینکه در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد ذخیره شود. (بافت چربی اپیدیدیم یا بافت چربی سفید اپیدیدیم (eWAT[1])، نوعی چربی احشایی است که در اطراف اپیدیدیم قرار دارد که بخشی از دستگاه تناسلی مردانه است. این بافت چربی اغلب در مدل‌های حیوانی، به ویژه جوندگان، به دلیل مجاورت با اندام‌های تولید مثلی و به دلیل اینکه پاسخ‌های متابولیکی و التهابی سیستمیک را منعکس می‌کند، مورد مطالعه قرار می‌گیرد. این بافت می‌تواند اطلاعات دقیقی در مورد تغییرات متابولیک و هورمونی در موش های مسن ارائه دهد و به درک بهتر فرآیندهای بیولوژیکی کمک کند) (۱٦،۱۵) برای تهیه نمونه‌های خون، به طور مستقیم ۱۰ میلی لیتر خون از قلب موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی گرفته و در لوله‌های حاوی ۲۰۰ میکرولیتر محلول EDTA ریخته شد. نمونه‌های جمع آوری شده با استفاده از سانتریفیوژ ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه استخراج و برای تجزیه و تحلیل بیشتر به آزمایشگاه ارسال گردید. غلظت گلوکز با استفاده از دستگاه آلفا کلاسیک autolysate که یک روش رایج برای اندازه‌گیری سطح گلوکز در نمونه‌های بیولوژیکی است، اندازه‌گیری شد. علاوه بر این، سطح انسولین سرم با استفاده از کیت الایزا از Ray-Biotech، که یک روش آزمایشگاهی استاندارد برای تشخیص و تعیین کمیت پروتئین‌هایی مانند انسولین است، مورد سنجش قرار گرفت. شاخص مقاومت به انسولین نیز با استفاده از معادله HOMA-IR محاسبه شد:

HOMA-IR= انسولین ناشتا) ((میکروواحد در میلی لیتر) × ناشتا گلوکز) ((میلی مول در لیتر)/ ۲۲,۵

برای تایید بیان ژن، این مطالعه از تکنیک RT-qPCR استفاده کرد. این روش شامل استخراج RNA از سلول‌ها با استفاده از کیت Qiagen RNeasy Mini بود و از DNase I Fermentas برای جلوگیری از آلودگی DNA ژنومی استفاده شد. غلظت و خلوص RNA با اسپکتروفتومتر Nano-Drop محاسبه گردید. سپس cDNA با استفاده از پرایمرهای Oligo dt و آنزیم ترانس کریپتاز معکوس سنتز شد و واکنش‌های PCR با استفاده از SYBR Green Master Mix روی دستگاه

1 Epididymal White Adipose Tissue

ABI Step One انجام پذیرفت. منحنی‌های ذوب برای هر ژن برای اطمینان از ویژگی PCR مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و نسبت بیان ژن با استفاده از روش چرخه آستانه (CT) ارزیابی شد. پرایمرها با استفاده از نرم افزار Primer3 طراحی و از نظر ویژگی با استفاده از ابزار Primer BLAST NCBI بررسی شدند. آغازگرهای طراحی شده در جدول ۱ برای مرجع فهرست شده‌اند.

جدول ۱. توالی پرایمرها مورد استفاده برای **Real time PCR**

ژن	REVERSE	FORWARD
لپتین	TTGGATAGGCCAGGTTAAGTG	TGTCAGAAATTCTATGTGGTTTTGT
آدیپونکتین	TGGTCGTAGGTGAAGAGAACGG	ACTCAGCATTCAGCGTAGGGC

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار توصیف شدند. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلک[1] و همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لوین[2] بررسی شد و به دلیل عدم رعایت نرمال بودن و همگنی واریانس‌ها از آمار ناپارامتریک استفاده گردید. پس از آن برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون کروسکال- والیس[3] و برای تعیین تفاوت معنادار بین متغیرها در چهار گروه از آزمون یومن ویتنی[4] استفاده شد. سطح معنی داری مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل در $P<0.05$ قرار گرفت.

نتایج

در این تحقیق با توجه به عدم توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلک و عدم همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لوین از آمار ناپارامتریک و آزمون کروسکال- والیس و یومن ویتنی برای بررسی اختلاف بین گروه‌ها و مشخص کردن سطح معنادار استفاده شد. در این پژوهش نشان داده شده است که اختلاف بیان ژن آدیپونکتین بین گروه‌های تحقیق معنادار است ($P=0.001$) و افزایش بیان ژن آدیپونکتین با ٤٩ درصد در گروه تمرین تداومی (CT) و ٥٧ درصد در گروه محدودیت کالری (CR) نسبت به گروه کنترل (Con) گزارش می‌گردد اما، نشان داده شد که بیان ژن آدیپونکتین در گروه محدودیت کالری به همراه تمرین تداومی (CR+CT) ٣٦ درصد نسبت به گروه کنترل (Con) کاهش معنادار یافته است. همچنین بیان ژن آدیپونکتین در گروه تمرین تداومی (CT) و محدودیت کالری (CR) نسبت به گروه تمرین تداومی به همراه محدودیت کالری (CR+CT) افزایش معنادار دارد. در طرف دیگر بیان ژن لپتین اختلاف معنادار نیافته است و تفاوت معناداری بین گروه‌ها در بیان ژن لپتین وجود ندارد($P=0.374$). نتایج تحلیل آماری در نسبت بیان ژن آدیپونکتین به لپتین نشان می‌دهد که تفاوت معناداری بین گروه‌های تحقیق وجود ندارد ($P=0.160$) اما افزایش ١٣٩ درصدی، ٥٧ درصدی و هشت درصدی در نسبت بیان ژن آدیپونکتین به لپتین به ترتیب در گروه‌های تمرین تداومی (CT)، محدودیت کالری (CR) و تمرین تداومی به همراه محدودیت کالری (CR+CT) نسبت به گروه کنترل (Con) مشاهده می‌گردد. در شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) بین گروه‌های تمرین عدم تفاوت معنادار بین گروه‌ها گزارش می‌شود($P=0.309$) (جدول ٢).

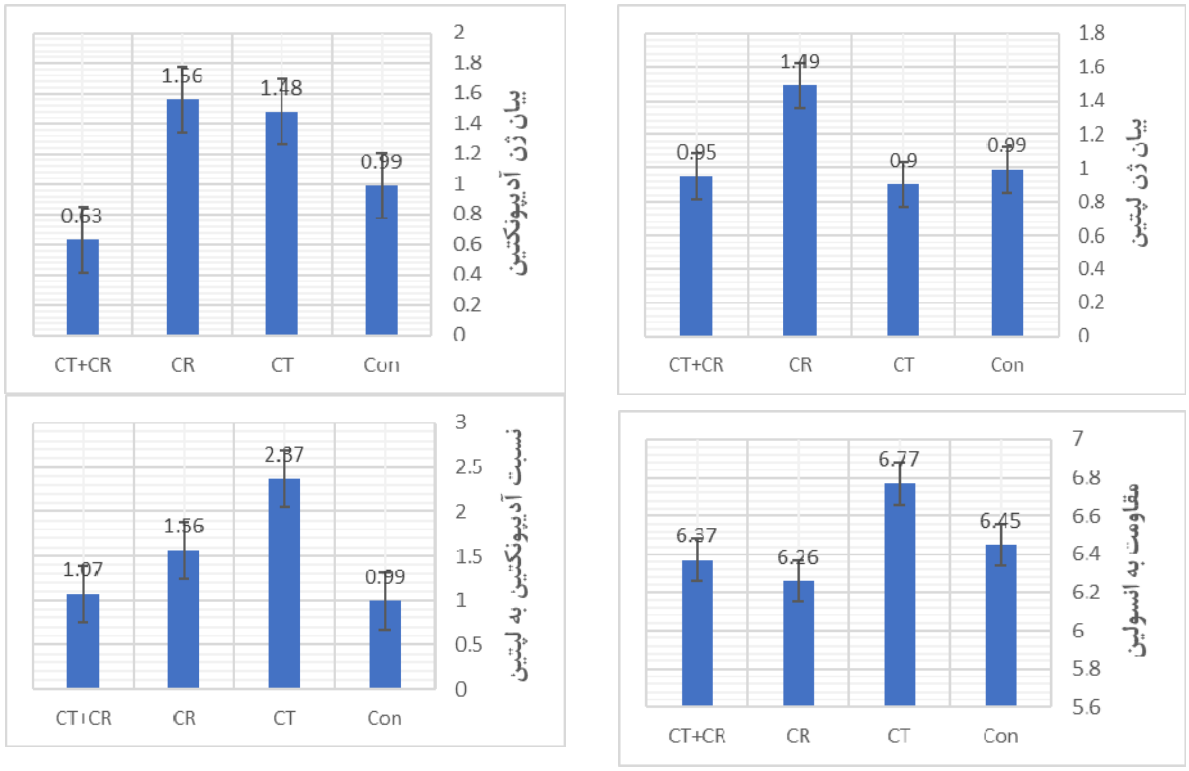
1 Shapiro Wilk
2 Levene
3 Kruskal-Wallis
4 Mann-Whitney U

جدول ۲. مقایسه مقادیر میانگین ± انحراف استاندارد بین گروه‌های کنترل، تمرین تداومی، محدودیت کالری و تمرین تداومی + محدودیت کالری

متغیر	کنترل Con	تمرین تداومی CT	محدودیت کالری CR	محدودیت کالری + تمرین تداومی CR+CT	سطح معناداری
بیان ژن لپتین	۰/۹۹±۰/۰۰٤	۰/۹۰±۰/٦۹	۱/٤۹±۱/۰۰	۰/۹٥±۰/٦۹	۰/۳۷٤
بیان ژن آدیپونکتین	۰/۹۹±۰/۰۰۷	۱/٤۸±۰/۹٦	۱/٥٦±۰/٥٥	۰/٦۳±۰/٥۸	*۰/۰۰۱
نسبت بیان ژن آدیپونکتین به لپتین	۰/۹۹±۰/۰۰٦	۲/۳۷±۱/۷۹	۱/٥٦±۱/۰۷	۱/۰۷±۰/۸۷	۰/۱٦۰
گلوکز (mg/dL)	۲۹۱/۲۲±٦۸/۲٤	۲۸۹/۳۳±۳٥/۷۲	۲۹۷/۲۲±٥٦/٥٦	۲۷۰/۲٥±۳٥/۳۰	۰/۷۳٤
انسولین (µlU/mL)	۸/۸٥±۰/٤۳	۹/٤۸±۰/۷٦	۸/۸٥±۱/۳۰	۹/٤۸±۰/۷٦	۰/۳۰۹
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	٦/٤٥±۲/۲٤	٦/۷۷±۱/۱۱	٦/۲٦±۱/٦۰	٦/۳۷±۰/۸۹	۰/٤۳۱

*تفاوت معنی داری بین گروه ها در سطح ۰٥ / ۰ ≥P

در نمودار ۱ مقادیر بیان ژن لپتین، آدیپونکتین، نسبت آدیپونکتین به لپتین و مقاومت به انسولین را در گروه‌های مختلف تحقیق مشاهده می‌کنید.



نمودار ۱. مقادیر بیان ژن لپتین، آدیپونکتین، نسبت آدیپونکتین به لپتین و مقاومت به انسولین در گروه‌های تحقیق

بحث

در تحقیق حاضر افزایش آدیپونکتین در گروه تمرین تداومی و محدودیت کالری گزارش می‌شود. به طور کلی در تحقیقات گذشته، محدودیت کالری و تمرین تداومی هر دو می‌توانند با افزایش سطح آدیپونکتین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند به بهبود سلامت متابولیک منجر شوند(۱۷-۱۹). در راستا با نتایج تحقیق حاضر روسو[1] و همکاران (۲۰۲۰) در تحقیقی نشان دادند که محدودیت کالری باعث افزایش سطوح پلاسمایی

1 Russa

آدیپونکتین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند می‌گردد. آنها گزارش کردند که آدیپونکتین از طریق AMPK[1] باعث سرکوب NK-FB[2] می‌شود و از این طریق سرکوب التهاب صورت می‌گردد. تنظیم مثبت بیان آدیپونکتین به دلیل ورزش و محدودیت کالری توسط چندین مسیر مولکولی درهم تنیده، از جمله فعال سازی AMPK، سیگنال دهی PPARγ، کاهش سیتوکین های پیش التهابی، فعال سازی SIRT1 و بهبود حساسیت به انسولین و توده چربی، واسطه می شود. این تغییرات نه تنها سطح آدیپونکتین را افزایش می دهد، بلکه منجر به مزایای متابولیک گسترده تری مانند بهبود تنظیم گلوکز و کاهش التهاب می شود، که همه به سلامت کلی کمک می کنند(۲۰, ۲۱). همچنین در راستای نتایج تحقیق ما در مورد محدودیت کالری، دینگ[3] و همکاران (۲۰۱٤) نشان دادند که محدودیت کالری افزایش mRNA آدیپونکتین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالم را صورت می‌دهد. همچنین آنها گزارش کردند که محدودیت کالری باعث تغییر گیرنده‌های آدیپونکتین نشد (۲۲). در طرف دیگر آدیپونکتین در سایر تحقیقات در اثر تمرین تداومی و فعالیت ورزشی تغییر نکرد یا کاهش یافت (۲۳-۲٦). با توجه به متون قبلی، مشخص نیست که آیا تمرین تداومی و محدودیت کالری باعث افزایش آدیپونکتین در گردش خون و گیرنده‌های آن در بافت‌های حساس به انسولین مانند بافت چربی، کبد و عضلات اسکلتی می‌شود یا خیر. تفسیر پیچیده داده‌های موجود به عوامل متعددی از جمله گونه، وضعیت پاتولوژیک، انواع تمرین (تمرینات استقامتی در مقابل مقاومتی)، شدت (کم، متوسط و شدید) و مدت زمان تمرین (حاد در مقابل مزمن، کوتاه مدت در مقابل طولانی) و نوع رژیم غذایی و میزان محدودیت کالری بستگی دارد (۲۵). نتیجه جالب توجه تحقیق حاضر کاهش بیان ژن آدیپونکتین در اثر ترکیب محدودیت کالری با تمرین تداومی است. همسو با نتایج ما، لی[4] و همکاران (۲۰۱٤) نشان دادند که هنگامی که محدودیت کالری با تمرین تداومی ترکیب می‌شود، تعامل بین دو مداخله می‌تواند منجر به کاهش بیان ژن آدیپونکتین شود (۲۷). این ممکن است به دلیل افزایش تقاضای انرژی در بدن باشد که هم زمان میزان کالری دریافتی کم و تمرین ورزشی افزایش می‌یابد (۲۸). بدن ممکن است حفظ انرژی را بر سایر فرآیندهای متابولیک اولویت دهد و منجر به کاهش بیان ژن آدیپونکتین شود (۲۹،۲۸). یک توضیح احتمالی این است که بدن ممکن است بیان ژن آدیپونکتین را در پاسخ به افزایش سطوح آدیپونکتین در گردش کاهش دهد. این می‌تواند یک مکانیسم بازخورد برای جلوگیری از تولید بیش از حد هورمون باشد (۳۰). آدیپونکتین در معرض یک مکانیسم بازخورد پیچیده است که تولید خود و بیان گیرنده آن، AdipoR2[5] را در پاسخ به افزایش سطوح آدیپونکتین در گردش کاهش می‌دهد (۳۱،۳۰). احتمال دیگر این است که تمرین تداومی و محدودیت کالری ممکن است بیان ژن‌های دیگر یا مسیرهای سیگنالی را که به طور غیرمستقیم بیان ژن آدیپونکتین را تنظیم می‌کنند، تغییر دهد (۳۲). به عنوان مثال، نشان داده شده است که تمرین ورزشی بیان ژن‌های دخیل در بیوژنز میتوکندری و متابولیسم اکسیداتیو را افزایش می‌دهد، که می‌تواند به طور بالقوه بر بیان ژن آدیپونکتین تأثیر بگذارد (۳۲). به طور کلی، در حالی که تمرین تداومی و محدودیت کالری به صورت جداگانه اثرات مثبتی بر بیان ژن آدیپونکتین دارند، ترکیب این مداخلات ممکن است تأثیر متفاوتی بر این نشانگر متابولیک داشته باشد (۳۳). تحقیقات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های زیربنایی این فعل و انفعالات و تأثیر آنها بر سلامت کلی متابولیک مورد نیاز است.

در تحقیق حاضر محدودیت کالری و تمرین تداومی تاثیر معناداری بر بیان ژن لپتین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند نداشتند. دلایل متعددی برای عدم تغییر قابل توجه در بیان ژن لپتین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند به دنبال تمرین تداومی و محدودیت کالری وجود دارد. با افزایش سن، فرآیندهای متابولیک آنها ممکن است کند شود و پاسخگویی به مداخلاتی مانند تمرین تداومی و محدودیت کالری را برای آنها دشوارتر می‌کند. این می‌تواند تأثیر محدودی بر بیان ژن لپتین داشته

1 5' AMP-Activated Protein Kinase
2 Nuclear Factor Kappa B
3 Ding
4 Lee
5 Adiponectin Receptor 2

باشد (۳۵،۳٤). همسو با نتایج تحقیق ما، کاتر[1] (۲۰۱۳) اعلام کردند که مقاومت به لپتین، که در سالمندی و چاقی رایج است، می‌تواند اثربخشی مداخلاتی مانند تمرین ورزشی و محدودیت کالری را نیز محدود کند. در طرف دیگر مدت و شدت تمرین ورزشی و همچنین محدودیت کالری، می‌تواند به طور قابل توجهی بر بیان ژن لپتین تأثیر بگذارد. برخلاف نتایج این تحقیق شهیدی (۲۰۱٤) و بواسیدا (۲۰۰٦) هر دو گزارش کردند که تمرین ورزشی با مصرف انرژی بالا (بیش از ۸۰۰ کیلوکالری) می‌تواند منجر به کاهش سطح لپتین شود (۳۷،۳٦). این مورد توسط هالور[2] (۲۰۰۳) پشتیبانی می‌شود، که دریافت که ورزش طولانی مدت می‌تواند غلظت لپتین را کاهش دهد (۳۸). با این حال، آستانه دقیق برای این اثرات مشخص نیست و همسو با نتایج ما فلورس[3] (۲۰۰٦) اشاره می‌کند که تمرین ورزشی از طریق هیپوتالاموس اشتها را سرکوب می‌کنند و مستقیماً از طریق تغییرات در سطوح لپتین تاثیری بر اشتها نمی‌گذارند و گزارش کردند که این موضوع می‌تواند علت عدم تغییر لپتین باشد (۳۹). حجم نمونه مطالعه ممکن است برای تشخیص تغییرات قابل توجه در بیان ژن لپتین بسیار کوچک باشد. حجم نمونه بزرگ‌تر قدرت آماری تشخیص تفاوت‌ها فراهم می‌کند. ممکن است همچنین مقاومت به لپتین در اثر سالمندی بتواند به طور بالقوه از طریق افزایش بیان سرکوبگر سیگنال‌دهی سایتوکاین ۳ (SOCS-3[4]) منجر به ناهنجاری‌های لیپیدی شود و از این طریق باعث عدم تغییر لپتین در اثر مداخله‌گرها می‌شود(٤۰). وضعیت تغذیه و افزایش سن نیز می‌تواند بر بیان ژن لپتین تأثیر بگذارد و گلوکز نقش کلیدی در این فرآیند دارد (٤۱). این عوامل ممکن است در مجموع اثرات تمرین تداومی و محدودیت کالری بر بیان ژن لپتین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی‌های سالمند را کاهش دهد و نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه را برجسته می‌کند.

در تحقیق حاضر نسبت آدیپونکتین به لپتین در گروه‌های تحقیق نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است، اما این افزایش معنادار نیست. نسبت آدیپونکتین به لپتین اغلب به عنوان نشانگر التهاب در بدن استفاده می‌شود(٤۲،۱۱). آدیپونکتین یک هورمون ضدالتهابی است که به تنظیم سطح گلوکز و تجزیه اسیدهای چرب کمک می‌کند، در حالی که لپتین یک هورمون پیش‌التهابی است که تعادل انرژی و اشتها را تنظیم می‌کند (٤۲،۱۱). نسبت بالاتر آدیپونکتین به لپتین نشان دهنده سطوح کمتر التهاب در بدن است، زیرا خواص ضدالتهابی آدیپونکتین غالب‌تر است. برعکس، نسبت کمتر آدیپونکتین به لپتین نشان دهنده سطوح بالاتر التهاب است، زیرا اثرات پیش‌التهابی لپتین بارزتر است (٤۲). محدودیت کالری و تمرین تداومی هر دو باعث افزایش سطح آدیپونکتین و کاهش سطح لپتین می‌شوند (٤۳). محدودیت کالری باعث کاهش مقدار بافت چربی در بدن می‌شود که منجر به کاهش تولید لپتین و افزایش تولید آدیپونکتین می‌شود (۲۲). تمرین تداومی همچنین به کاهش توده چربی و بهبود حساسیت به انسولین کمک می‌کند و سطح آدیپونکتین را بیشتر می‌کند(٤۳). هنگامی که محدودیت کالری و تمرین تداومی با هم ترکیب می‌شوند، تأثیرات بر سطوح آدیپونکتین و لپتین ممکن است در مقایسه با زمانی که هر مداخله جداگانه انجام می‌شود، کمتر مشخص باشد. این می‌تواند به دلیل این واقعیت باشد که ترکیب هر دو مداخله ممکن است منجر به کاهش کلی بیشتر توده چربی شود که به طور بالقوه می‌تواند افزایش بیشتر سطح آدیپونکتین را محدود کند (٤٤). به طور کلی، در حالی که محدودیت کالری و تمرین تداومی به طور جداگانه منجر به افزایش نسبت آدیپونکتین به لپتین می‌شود، این افزایش ممکن است زمانی که هر دو مداخله با هم ترکیب شوند به دلیل عوامل مختلفی که بر مسیرهای متابولیک تأثیر می‌گذارند، کمتر باشد.

در تحقیق حاضر شاهد عدم تغییر معنادار مقاومت به انسولین در گروه‌های تحقیق هستیم. تحقیقات نشان داده است که تغییرات مرتبط با افزایش سن در حساسیت به انسولین می‌تواند به سختی قابل برگشت باشد، مک آلی[5] (۲۰۰۲) دریافت که تنها یک مداخله فشرده سبک زندگی به طور قابل توجهی حساسیت به انسولین را بهبود

1 Carter
2 Hallor
3 Flores
4 Suppressor Of Cytokine Signaling 3
5 Mcauley

می‌بخشد (٤٥)، این با اسکریوا[1] و همکاران (۲۰۰۷) مطابقت دارد، که اشاره کرد که محدودیت کالری باعث بهبود حساسیت به انسولین در موش‌های جوان‌تر اما نه مسن‌تر می‌شود (٤٦). با این حال، کریگ[2] و همکاران (۱۹۸۷) دریافت که پیری به تنهایی بر حساسیت به انسولین در موش‌ها تأثیر نمی‌گذارد و این نشان می‌دهد که عوامل دیگری ممکن است در این کار نقش داشته باشند(٤٧). برخلاف نتایج تحقیق حاضر کوداما[3] و همکاران (۲۰۰۷) همچنین نشان داد که تمرینات ورزشی با شدت کم می‌تواند مقاومت به انسولین را در سالمندان بهبود بخشد، که نشان می‌دهد مداخلات سبک زندگی ممکن است هنوز هم تاثیری بر حساسیت به انسولین در سنین بالاتر داشته باشد (٤٨). می‌توان ذکر کرد که با افزایش سن، حساسیت موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی به انسولین به طور طبیعی کاهش می‌یابد و بهبود مقاومت به انسولین از طریق مداخلات سبک زندگی مانند محدودیت کالری و ورزش دشوارتر می‌شود (٤٦). محدودیت کالری و تمرین تداومی ممکن است به اندازه کافی طولانی یا شدید نبوده باشد که به طور قابل توجهی بر مقاومت به انسولین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند تأثیر بگذارد. به طور کلی، عدم تغییر در مقاومت به انسولین در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند علی‌رغم محدودیت کالری و تمرین تداومی می‌تواند به دلیل ترکیبی از عوامل مرتبط با سن، استعدادهای ژنتیکی، شدت یا مدت ناکافی مداخله، شرایط بهداشتی زمینه‌ای و سایر مکانیسم‌های فیزیولوژیکی موجود باشد(٥٠،٤٩).

دلیل مغایرت این مطالعات با توضیحات ارائه شده در بالا مشخص نیست. با این حال، ممکن است این تفاوت‌ها به تغییرات در رژیم‌های ورزشی و غذایی مورد استفاده، مانند دوره‌های استراحت، تکرارها، شدت انقباض و وضعیت ورزش و نوع رژیم غذایی و میزان محدودیت کالری، در میان عوامل دیگر، بین مطالعات نسبت داده شود. علاوه بر این، تغییرات در زمان جمع‌آوری نمونه پس از یک جلسه یا تمرین مزمن و همچنین اثرات مخدوش‌کننده بالقوه تفاوت‌ها در بیان ژن آدیپوکاین‌ها یا پاکسازی سیستمیک بین افراد یا نمونه‌های مختلف، ممکن است باعث نابرابری‌ها شوند. تفاوت‌هایی در بیان ژن‌های آدیپونکتین و لپتین در مطالعات دیگر مشاهده شده است که نشان می‌دهد غلظت آدیپونکتین و لپتین نه تنها در سطح رونویسی بلکه توسط مکانیسم‌های پس از رونویسی تنظیم می‌شود. بنابراین، یکی از محدودیت‌های ذکر شده عدم اندازه‌گیری سطوح پروتئین آدیپونکتین و لپتین است که می‌تواند بینش‌های ارزشمندی را ارائه دهد زیرا تغییرات قابل توجهی از بیان ژن به سطوح پروتئین رخ می‌دهد. همچنین ما ابعاد سلول‌های چربی را از نظر مورفولوژیکی اندازه‌گیری نکرده‌ایم، که ما را از بیان قطعی اینکه آیا تغییر در بافت چربی رخ داده است باز می‌دارد. در طرف دیگر استفاده از تعداد کمی از موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالمند در مطالعه حاضر ممکن است تعمیم یافته‌ها را به جمعیت بزرگ‌تری محدود کند. از سویی دیگر موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی ممکن است به طور کامل عوامل پیچیده فیزیولوژیکی و ژنتیکی موجود در انسان را نشان ندهند، که می‌تواند بر ارتباط نتایج مطالعه با سلامت انسان تأثیر بگذارد. با توجه به اینکه فاکتورهای پیش‌التهابی و ضدالتهابی در تحقیق حاضر مورد بررسی قرار گرفته است و این فاکتورها نسبت به عواملی مانند رژیم غذایی، محیط و تنوع ژنتیکی حساسیت بالایی دارند، در نهایت نتیجه‌گیری قطعی در این مورد را دشوار می‌کند. در طرف دیگر تجزیه و تحلیل بیان ژن می‌تواند پیچیده باشد و به تجهیزات و تخصص نیاز دارد که ممکن است دقت و قابلیت اطمینان نتایج را محدود کند. با این حال، توجه به این نکته مهم است که علیرغم این محدودیت‌ها، یافته‌های ما بینش‌های ارزشمندی را در مورد مکانیسم‌های تنظیمی بیان لپتین و آدیپونکتین ارائه می‌کنند.

نتیجه‌گیری

به طور کلی می توان نتیجه گرفت که محدودیت کالری و تمرین تداومی اثرات متفاوتی بر بیان ژن آدیپونکتین دارند که محدودیت کالری و تمرین تداومی منجر به افزایش بیان ژن آدیپونکتین می‌شود و ترکیب محدودیت کالری و تمرین تداومی منجر به کاهش بیان ژن آدیپونکتین می‌شود.

1 Escrivá
2 Craig
3 Kodama

تفاوت معنی‌داری در تأثیر تمرین تداومی و محدودیت کالری بر بیان ژن لپتین و مقاومت به انسولین وجود ندارد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که در حالی که محدودیت کالری و تمرین تداومی اثرات مفیدی بر بیان ژن آدیپونکتین دارند، ترکیب آنها ممکن است همیشه به هم افزایی منجر نشود.

ملاحظات اخلاقی

کلیه اصول اخلاقی مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های مصوب کار با حیوانات آزمایشگاهی در دانشگاه فردوسی مشهد به شرح کد اخلاقی: IR.UM.REC.1400.194 بوده است.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. Fougère B, Boulanger E, Nourhashemi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2017;72:1218–25.
2. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020;7.
3. Mancuso P, Bouchard B. The Impact of Aging on Adipose Function and Adipokine Synthesis. Frontiers in Endocrinology. 2019;10.
4. Gulcelik NE, Halil M, Ariogul S, Usman A. Adipocytokines and aging: adiponectin and leptin. Minerva Endocrinology. 2013;38(2):203-10.
5. Vatier C, Antuna-Puente B, Fellahi S, Vigouroux C, Capeau J, Bastard JP. The adiponectin to leptin ratio, a still unrecognized biomarker of insulin resistance and cardiometabolic risk. Annales de Biologie Clinique. 2020;78(3):265-8.
6. Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, Wang KB, Wong ML, Licinio J. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2012;56(9):597-607.
7. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. Frontiers in Physiology. 2018;9:640.
8. 8.Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. Comprehensive Physiology. 2018;8(3):1031-63.
9. Yoon MJ, Lee GY, Chung JJ, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. Diabetes. 2006;55(9):2562-70.
10. 10.Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. Journal of Molecular Cell Biology. 2016;8 2:93-100.
11. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, et al. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. Nutrients. 2019;11(2).
12. Liu Y, Hong F, Lebaka VR, Mohammed A, Ji L, Zhang Y, Korivi M. Calorie Restriction With Exercise Intervention Improves Inflammatory Response in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Frontiers in Physiology. 2021;12:754731.
13. Kökten T, Hansmannel F, Ndiaye NC, Heba AC, Quilliot D, Dreumont N, et al. Calorie Restriction as a New Treatment of Inflammatory Diseases. Advances in Nutrition. 2021;12(4):1558-70.
14. Figueiredo L, Barcos Nunes R, Marmett B, Sá L, Arbex A. Anti-Inflammatory Effects of Physical Exercise on Obesity. Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases. 2017;07:44-51.
15. Su M, Bai Y, Song W, Wang M, Shen R-R, Du K-J, et al. Effect of exercise on adiponectin in aged obese rats. Zhongguo ying yong sheng li xue za zhi. Chinese Journal of Applied Physiology. 2018;34 4:345-9.
16. La Russa D, Marrone A, Mandalà M, Macirella R, Pellegrino D. Antioxidant/Anti-Inflammatory Effects of Caloric Restriction in an Aged and Obese Rat Model: The Role of Adiponectin. Biomedicines. 2020;8(12).
17. Senkus KE, Crowe-White KM, Bolland AC, Locher JL, Ard JD. Changes in adiponectin:leptin ratio among older adults with obesity following a 12-month exercise and diet intervention. Nutrition & Diabetes. 2022;12.
18. Oki K, Arias EB, Kanzaki M, Cartee GD. Effects of Acute Exercise Combined with Calorie Restriction Initiated Late-in-Life on Insulin Signaling, Lipids and Glucose Uptake in Skeletal Muscle from Old Rats. The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. 2018.
19. Wang H, Sharma N, Arias EB, Cartee GD. Insulin Signaling and Glucose Uptake in the Soleus Muscle of 30-Month-Old Rats After Calorie Restriction With or Without Acute Exercise. The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. 2016;71 3:323-32.
20. Ding Q, Ash C, Mráček T, Merry BJ, Bing C. Caloric restriction increases adiponectin expression by adipose tissue and prevents the inhibitory effect of insulin on circulating adiponectin in rats. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2012;23 8:867-74.
21. Zhu M, Miura J, Lu LX, Bernier M, Decabo R, Lane MA, et al. Circulating adiponectin levels

increase in rats on caloric restriction: the potential for insulin sensitization. Experimental Gerontology. 2004;39:1049-59.
22. 22.Ding Q, Ash C, Mracek T, Merry B, Bing C. Caloric restriction increases adiponectin expression by adipose tissue and prevents the inhibitory effect of insulin on circulating adiponectin in rats. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2012;23(8):867-74.
23. Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Gautier J. Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. European Journal of Endocrinology. 2003;149(5):421-4.
24. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2002;283(4):E861-E5.
25. 25.Lee S, Kwak HB. Effects of interventions on adiponectin and adiponectin receptors. Journal of Exercise Rehabilitation. 2014;10(2):60-8.
26. Kraemer RR, Aboudehen KS, Carruth AK, Durand RT, Acevedo EO, Hebert EP, et al. Adiponectin responses to continuous and progressively intense intermittent exercise. Medecine Science Sports Exercise. 2003;35(8):1320-5.
27. Lee S, Kwak H-B. Effects of interventions on adiponectin and adiponectin receptors. Journal of Exercise Rehabilitation. 2014;10:60 - 8.
28. Qiao L, Lee B, Kinney B, Yoo Hs, Shao J. Energy intake and adiponectin gene expression. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism. 2011;300 5:E809-16.
29. Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. Cell Metabolism. 2007;6 1:55-68.
30. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein JC, Paschke R. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2003;301 4:1045-50.
31. Bauche IB, Ait El Mkadem S, Rezsohazy R, Funahashi T, Maeda N, Miranda LM, Brichard SM. Adiponectin downregulates its own production and the expression of its AdipoR2 receptor in transgenic mice. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2006;345 4:1414-24.
32. Ghadge AA, Khaire AA, Kuvalekar AA. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2018;39:151-8.
33. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Ploug T, Pedersen SB, Richelsen B. Diet-induced weight loss and exercise alone and in combination enhance the expression of adiponectin receptors in adipose tissue and skeletal muscle, but only diet-induced weight loss enhanced circulating adiponectin. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010;95 2:911-9.
34. Bouassida A, Chamari K, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Review on leptin and adiponectin responses and adaptations to acute and chronic exercise. British Journal of Sports Medicine. 2010;44(9):620-30.
35. Carter S, Caron A, Richard D, Picard F. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. Clinical Interventions in Aging. 2013:829-44.
36. Shahidi F, pirhadi s. The Effect of Physical exercise and training on serum leptin level. Razi Journal of Medical Sciences. 2014;21:1-14.
37. Bouassida A, Zalleg D, Bouassida S, Zaouali M, Feki Y, Zbidi A, Tabka Z. Leptin, its implication in physical exercise and training: a short review. Journal of Sports Science & Medicine. 2006;5 2:172-81.
38. Hulver MW, Houmard JA. Plasma Leptin and Exercise. Sports Medicine. 2003;33:473-82.
39. Flores MBS, Fernandes MF, Ropelle ER, Faria MC, Ueno M, Velloso LA, et al. Exercise Improves Insulin and Leptin Sensitivity in Hypothalamus of Wistar Rats. Diabetes. 2006;55:2554 - 61.
40. WANG Z-W, PAN W-T, Lee Y, Kakuma T, ZHOU Y-T, Unger RH. The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of aging. The FASEB Journal. 2001;15(1):108-14.
41. Mizuno T, Bergen H, Kleopoulos S, Bauman W, Mobbs C. Effects of nutritional status and aging on leptin gene expression in mice: importance of glucose. Hormone and Metabolic Research. 1996;28(12):679-84.
42. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, Triana-Cubillos S. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation. 2014;18(1):37-45 .
43. Kelly KR, Navaneethan SD, Solomon TP, Haus JM, Cook M, Barkoukis H, Kirwan JP. Lifestyle-induced decrease in fat mass improves adiponectin secretion in obese adults. Medecine Science Sports Exercise. 2014;46(5):920-6.
44. Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM, Wener MH, Campbell KL, Duggan C, et al. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. Journal International Medecine. 2013;274(2):163-75.
45. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Goulding A, Chisholm AW, Wilson NC, et al. Intensive lifestyle changes are necessary to improve insulin sensitivity: a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2002;25 3:445-52.
46. Escrivá F, Gavete ML, Fermín Y, Pérez C, Gallardo N, Alvarez C, et al. Effect of age and moderate food restriction on insulin sensitivity in Wistar rats: role of adiposity. Journal Endocrinology. 2007;194(1):131-41.
47. Craig BW, Garthwaite SM, Holloszy JO. Adipocyte insulin resistance: effects of aging, obesity, exercise, and food restriction. Journal of Applied Physiology. 1987;62 1:95-100.
48. Kodama S, Shu M, Saito K, Murakami H, Tanaka K, Kuno S, et al. Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. Internal Medicine. 2007;46 14:1071-7.
49. Ryan AS. Insulin Resistance with Aging. Sports Medicine. 2000;30:327-46.
50. Scheen A. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? Diabetes & Metabolism. 2005;31 Spec No 2:5S27-5S34.