

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

070131

۵
کیلا

دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی

گرایش فیزیولوژی ورزشی

تأثیر تمرین هوازی و استروژن درمانی جایگزینی بر میزان چربی احشایی، غلظت سرمی

آدیپونکتین و حساسیت به انسولین در موش صحرایی اوارکتومی شده

از

رحیمه مهدی زاده

استاد راهنما

دکتر ارسلان دمیرچی

اساتید مشاور

دکتر پروین بابایی

۱۳۸۹/۷/۲

دکتر ملک معین انصار

کتابخانه دانشگاه تهران
تبریز

شهریور ۸۸



۱۴۱۵۷۵

تقدیم به:

همسر عزیزم رضا و فرزند دلبندم آرین

تقدیر و تشکر

بدینوسیله مراتب سپاس و تشکر خود را خدمت اساتید بزرگوار جناب آقای دکتر ارسلان دمیچ،

سرکار خانم دکتر پروین بابایی و جناب آقای دکتر ملک معین انصاریه خاطر حسن تدبیر، حمایت،

صبر و دانایی شان و فراهم آوردن همه امکاناتی که برای انجام این رساله به آن نیاز داشتم، ابراز

می دارم.

هم چنین بر خود واجب می دانم از زحمات صادقانه و خالصانه اساتید و کارشناسان مجرب مرکز

تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی کیلان و مسئولین دانشکده تربیت بدنی دانشگاه

مازندران که در تحقیق حاضر همواره اینجانب را مورد لطف و عنایت خود قرار دادند تشکر و

سپاسگزاری نمایم.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فهرست جدول‌ها.....	ج
فهرست شکل‌ها.....	ج
فهرست نمودارها.....	ج
فهرست پیوست‌ها.....	ج
چکیده فارسی.....	ح
چکیده انگلیسی.....	خ
فصل اول: طرح تحقیق.....	۱
۱-۱) مقدمه.....	۲
۲-۱) بیان مسئله.....	۳
۳-۱) ضرورت و اهمیت تحقیق.....	۵
۴-۱) اهداف تحقیق.....	۷
۵-۱) فرضیه‌های تحقیق.....	۷
۶-۱) متغیرهای پژوهش.....	۸
۷-۱) روش تحقیق.....	۸
۸-۱) محدودیت‌های تحقیق.....	۹
۹-۱) تعریف واژه‌ها و اصطلاحات.....	۹
فصل دوم: مبانی نظری و پیشینه تحقیق.....	۱۱
۱-۲) مقدمه.....	۱۲
۲-۲) بخش اول.....	۱۲
۲-۲-۱) چاقی و یائسگی.....	۱۲
۲-۲-۲) استروژن، توزیع چربی و مقاومت انسولینی.....	۱۳
۳-۲-۲) استروژن و چربی خون.....	۱۶
۴-۲-۲) استروژن و لیپولیز.....	۱۷
۵-۲-۲) تأثیر استروژن درمانی بر ترکیب بدنی و حساسیت انسولینی.....	۱۸
۶-۲-۲) اوارکتومی موش صحرایی ماده و جوان مدل مناسبی برای مطالعه عوارض مرتبط با یائسگی.....	۲۲
۳-۲) بخش دوم.....	۲۵
۲-۳-۱) چاقی شکمی و آدیپوکین‌ها.....	۲۵
۲-۳-۲) آدیپونکتین.....	۲۶
۳-۳-۲) آدیپونکتین و هورمون‌های جنسی.....	۳۱
۴-۳-۲) تأثیر فعالیت ورزشی بر ترکیب بدنی، حساسیت انسولینی و سطح آدیپونکتین.....	۳۵
۱-۴-۳-۲) فعالیت‌های ورزشی یک جلسه‌ای.....	۳۷
۲-۴-۳-۲) فعالیت‌های ورزشی طولانی‌مدت.....	۳۹
۴-۲) جمع بندی.....	۴۵

۴۷	فصل سوم: روش‌شناسی تحقیق.....
۴۸	۱-۳ مقدمه.....
۴۸	۲-۳ روش تحقیق.....
۴۸	۳-۳ جامعه و نمونه تحقیق.....
۵۰	۴-۳ محیط تحقیق.....
۵۰	۵-۳ تغذیه.....
۵۰	۶-۳ وسایل و ابزار اندازه‌گیری.....
۵۱	۷-۳ مطالعات مقدماتی.....
۵۱	۱-۷-۳ تعیین اثر اوارکتومی بر وزن چربی احشایی، غلظت سرمی آدیپونکتین و حساسیت به انسولین.....
۵۲	۸-۳ مراحل و روش دقیق انجام کار.....
۵۲	۱-۸-۳ بیهوشی.....
۵۲	۲-۸-۳ جراحی.....
۵۲	۱-۲-۸-۳ اوارکتومی.....
۵۳	۲-۲-۸-۳ شش جراحی.....
۵۳	۳-۸-۳ دوره بهبودی.....
۵۴	۴-۸-۳ آشنایی با نوارگردان.....
۵۴	۵-۸-۳ برنامه‌های مداخله‌ای برای گروه‌های تجربی.....
۵۴	۱-۵-۸-۳ برنامه تمرین.....
۵۶	۲-۵-۸-۳ استروژن درمانی.....
۵۶	۶-۸-۳ برنامه‌های مداخله‌ای برای گروه‌های کنترل.....
۵۶	۱-۶-۸-۳ گروه اوارکتومی شده.....
۵۷	۲-۶-۸-۳ گروه شاهد تزریق.....
۵۷	۷-۸-۳ روش جمع‌آوری اطلاعات.....
۵۷	۱-۷-۸-۳ وزن بدن، قد و شاخص توده بدنی.....
۵۷	۲-۷-۸-۳ خون‌گیری.....
۵۷	۳-۷-۸-۳ تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی خون.....
۵۹	۴-۷-۸-۳ اندازه‌گیری چربی احشایی.....
۶۰	۵-۷-۸-۳ روش آماری.....
۶۱	فصل چهارم: تجزیه و تحلیل یافته‌های تحقیق.....
۶۲	۱-۴ مقدمه.....
۶۲	۲-۴ بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها.....
۶۴	۳-۴ وزن بدن اولیه.....
۶۵	۴-۴ توصیف یافته‌های تحقیق.....
۶۵	۱-۴-۴ تجزیه و تحلیل توصیفی تغییرات وزن بدن، قد، BMI، وزن چربی احشایی و غذای مصرفی.....
۶۵	۲-۴-۴ توصیف یافته‌های مربوط به چربی‌های خون.....
۶۸	۳-۴-۴ توصیف تغییرات غلظت سرمی آدیپونکتین، گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین.....

۷۰	تجزیه و تحلیل اطلاعات مربوط به مطالعه مقدماتی.....
۷۰	۴-۵-۱) تأثیر اوارکتومی بر وزن بدن، قد، BMI و وزن چربی احشایی.....
۷۳	۴-۵-۲) تأثیر اوارکتومی بر سطح گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت انسولینی.....
۷۵	۴-۵-۳) تأثیر اوارکتومی بر چربی‌های خون و غلظت سرمی آدیپونکتین.....
۷۶	۴-۶) آزمون فرضیه‌ها.....
۸۰	فصل پنجم: خلاصه تحقیق، بحث و نتیجه‌گیری و پیشنهادها.....
۸۱	۵-۱) مقدمه.....
۸۱	۵-۲) خلاصه تحقیق.....
۸۲	۵-۳) تأثیر اوارکتومی بر وزن بدن و چربی احشایی.....
۸۳	۵-۴) تأثیر تمرین هوازی بر وزن بدن و چربی احشایی.....
۸۵	۵-۵) تأثیر تمرین هوازی بر حساسیت انسولینی و ارتباط آن با چربی احشایی.....
۸۷	۵-۶) تأثیر تمرین هوازی بر غلظت سرمی آدیپونکتین و ارتباط آن با چربی احشایی.....
۸۹	۵-۷) تأثیر استروژن‌درمانی بر وزن بدن و چربی احشایی.....
۹۱	۵-۸) تأثیر استروژن‌درمانی بر حساسیت انسولینی و ارتباط آن با چربی احشایی.....
۹۲	۵-۹) تأثیر استروژن‌درمانی بر غلظت سرمی آدیپونکتین و ارتباط آن با چربی احشایی.....
۹۴	۵-۱۰) نتیجه‌گیری.....
۹۵	۵-۱۱) پیشنهادها.....
۹۶	فهرست منابع.....
۱۱۵	پیوست‌ها.....

فهرست جدول‌ها

- جدول (۱-۳)، طرح پژوهش و مراحل خون‌گیری و برداشتن چربی احشایی..... ۴۹
- جدول (۲-۳)، پروتکل تمرین هوازی..... ۵۵
- جدول (۱-۴)، تعیین سطح نرمال متغیرهای مورد مطالعه با استفاده از آزمون کلموگراف-اسمیرنف..... ۶۳
- جدول (۲-۴)، میانگین و خطای معیار میانگین وزن بدن اولیه..... ۶۴
- جدول (۳-۴)، میانگین و خطای معیار میانگین وزن، قد، BMI، چربی احشایی و غذای مصرفی..... ۶۶
- جدول (۴-۴)، میانگین و خطای معیار میانگین چربی‌های خون..... ۶۷
- جدول (۵-۴)، میانگین و خطای معیار میانگین آدیپونکتین، گلوکز، انسولین و شاخص HOMA..... ۶۹

فهرست شکل‌ها

- شکل (۱-۲)، نقش عملکردی آدیپوکین‌ها..... ۲۵
- شکل (۲-۲)، برخی پروتئین‌های مترشحه از بافت چربی..... ۲۶
- شکل (۳-۲)، دومن‌ها و ساختار آدیپونکتین..... ۲۷
- شکل (۴-۲)، آدیپوکین‌ها به عنوان میانجی‌های سلولی سندروم متابولیک..... ۲۹
- شکل (۵-۲)، فرضیه‌های آدیپونکتین..... ۳۰
- شکل (۱-۳)، شکل A، تنه و شاخ‌های رحمی و شکل B، محل قرارگیری تخمدان‌ها..... ۵۳
- شکل (۲-۳)، روش تزریق عضلانی آنتی‌بیوتیک..... ۵۴
- شکل (۳-۳)، دویدن حیوانات بر روی تردمیل مخصوص جوندگان..... ۵۵
- شکل (۴-۳)، تزریق استرادیول به روش زیرجلدی..... ۵۶

فهرست نمودارها

- نمودار (۱-۴)، تفاوت میانگین‌های وزن بدن، قد و وزن چربی احشایی دو هفته پس از جراحی..... ۷۱
- نمودار (۲-۴)، تفاوت میانگین وزن بدن گروه‌های مختلف پس از هشت هفته تمرین و استروژن‌درمانی..... ۷۲
- نمودار (۳-۴)، تفاوت BMI گروه‌های مختلف پس از هشت هفته تمرین و استروژن‌درمانی..... ۷۲
- نمودار (۴-۴)، تفاوت میانگین وزن چربی احشایی گروه‌های مختلف پس از هشت هفته تمرین و استروژن‌درمانی..... ۷۳
- نمودار (۵-۴)، تفاوت میانگین سطح سرمی گلوکز در حالت ناشتایی و شاخص HOMA-IR دو هفته پس از جراحی..... ۷۴
- نمودار (۶-۴)، تفاوت میانگین سطح کلسترول تام و سطح HDL-C دو هفته پس از جراحی..... ۷۵
- نمودار (۷-۴)، ارتباط بین چربی احشایی و شاخص HOMA-IR در گروه اوارکتومی شده..... ۷۹

فهرست پیوست‌ها

- پیوست (الف)، راهنمای اخلاقی پژوهش بر حیوانات..... ۱۱۶
- پیوست (ب)، روش اندازه‌گیری انسولین..... ۱۱۹
- پیوست (ج)، روش اندازه‌گیری غلظت آدیپونکتین..... ۱۲۰

چکیده

تأثیر تمرین هوازی و استروژن در مان نی جایگزینی بر میزان چربی احشایی، غلظت سرمی آدیپونکتین و حساسیت به انسولین در موش صحرایی اوارکتومی شده
رحیمه مهدی زاده

هدف از این تحقیق بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی و استروژن درمانی بر وزن چربی احشایی، غلظت سرمی آدیپونکتین و حساسیت به انسولین در موش‌های صحرایی اوارکتومی شده بوده است. برای انجام این تحقیق ۸۰ سر موش صحرایی ماده با میانگین وزن $15/82 \pm 170/73$ گرم در ۸ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. ابتدا به منظور اندازه‌گیری غلظت سرمی آدیپونکتین و حساسیت به انسولین، نمونه‌های خونی یک گروه از حیوانات جمع‌آوری شد و سپس چربی احشایی استخراج و توزین گردید. هفت گروه دیگر به صورت تصادفی در دو گروه، به منظور اوارکتومی (پنج گروه) و شش (دو گروه) قرار گرفتند. دو هفته پس از اوارکتومی، اندازه‌گیری‌های مورد نظر در یک گروه اوارکتومی شده و یک گروه شش انجام شد. چهار گروه دیگر از موش‌های اوارکتومی شده به صورت تصادفی در دو گروه تجربی (تمرین و درمان با استرادیول) و دو گروه کنترل (اوارکتومی شده و شاهد تزریق) قرار گرفتند. گروه تمرین به مدت هشت هفته (هر هفته ۵ روز و هر روز ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۶ متر بر دقیقه و شیب ۱۰ درجه) بر روی تردمیل جوندگان تمرین کردند. گروه درمان با استرادیول روزانه ۳۰ میکروگرم ۱۷-بتا-استرادیول والرات به ازای هر کیلو گرم وزن بدن به روش تزریق زیر جلدی به مدت هشت هفته و هفته‌ای پنج روز دریافت کردند و به گروه شاهد تزریق، هم حجم استرادیول، روغن کنجد تزریق شد. برای مقایسه تفاوت میانگین متغیرها از آزمون آماری ANOVA و برای سنجش ارتباط بین متغیرها از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. سطح معنی‌داری آماری $p < 0/05$ تعیین شد. نتایج نشان داد دو هفته پس از جراحی، وزن بدن و چربی احشایی در گروه اوارکتومی شده در مقایسه با گروه شش جراحی افزایش غیرمعنی‌داری یافت. در حالیکه پس از ۸ هفته افزایش معنی‌داری در وزن بدن و چربی احشایی گروه اوارکتومی شده نسبت به گروه شش مشاهده شد ($P < 0/05$). در پایان مطالعه، وزن چربی احشایی گروه تمرین حدود ۲۰ درصد در مقایسه با گروه اوارکتومی شده پایین‌تر بود ($P < 0/05$). وزن بدن در گروه درمان با استرادیول ۱۳/۴ درصد و وزن چربی احشایی ۱۰/۳۸ درصد در مقایسه با گروه شاهد تزریق کمتر بود که فقط اختلاف در وزن بدن معنی‌دار بود ($P < 0/05$). بین شاخص مقاومت به انسولین و غلظت سرمی آدیپونکتین گروه‌های تمرین و درمان با استرادیول با گروه‌های کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. ارتباط بین چربی احشایی و شاخص مقاومت به انسولین فقط در گروه اوارکتومی شده معنی‌دار بود ($P < 0/05$). بر مبنای این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت پایین بودن ۲۰ درصدی چربی احشایی در گروه تمرین و ۱۳/۴ درصدی وزن بدن در گروه درمان با استرادیول در مقایسه با گروه‌های کنترل، نمی‌تواند موجب افزایش حساسیت انسولینی و سطح آدیپونکتین موش‌های صحرایی اوارکتومی شده گردد.

واژه‌های کلیدی: اوارکتومی، تمرین هوازی، پروفایل چربی‌های خون، ۱۷-بتا-استرادیول، مقاومت به انسولین، آدیپونکتین

Abstract

The effect of aerobic exercise and estrogen replacement therapy on visceral adipose tissue, serum adiponectin concentration and insulin sensitivity in ovariectomized rats

Rahimeh Mehdizadeh

The purpose of this study was to investigate the effect of aerobic exercise and estrogen replacement on visceral fat, adiponectin levels, and insulin sensitivity in ovariectomized (OVX) rats. Eighty female Wistar rats (Weight 170.73 ± 15.82 gr mean \pm SD) were divided into the 8 following groups: 1) Intact (one group), 2) Sham-operated control groups (two groups); 3) OVX groups (five groups). The intact rats were anesthetized and the blood samples were collected. Visceral fat was then taken from the abdominal cavity and weighed immediately. Two weeks after surgery, one group of OVX rats and one group of sham rats were sacrificed and related variables were measured. Four OVX groups were randomly divided into the following subgroups: 1) OVX and Sedentary (OVX-SED); 2) OVX and Estrogen (OVX-ER); 3) OVX and Exercise (OVX-EX); 4) OVX and sesame oil (OVX-C). The OVX-EX group trained for 8 weeks by running on a treadmill (26m/min, 5d/wk, 60min/d, 10% slop). The OVX-ER and OVX-C groups were given equal volumes of 17 β -estradiol valerate (30 μ g/kg bw, sc, 5d/wk) and sesame oil for 8 weeks, respectively. Data were analyzed with one-way ANOVA and Pearson's coefficient correlation in the level of $p < 0.05$. After two weeks, OVX rats showed insignificant increase in body weight and visceral fat weight than sham-operated control group. After 8 weeks, body weight and visceral fat increased significantly in OVX rats compared to sham rats ($P < 0.05$). There were not significant differences in body weight between OVX-EX and OVX-SED groups. However, visceral fat was 20% lower in OVX-EX group compared to OVX-SED group ($P < 0.05$). Body weight was 13.4% and visceral fat was 10.38% lower in OVX-ER group than OVX-C group, however this decrease was only significant in body weight ($P < 0.05$). There were no significant differences in HOMA-IR index and adiponectin levels between OVX-EX and OVX-ER groups with their control groups. There is a negative correlation between visceral fat and HOMA-IR index in OVX-SED group ($P < 0.05$). These results suggest that 20% decrease in visceral fat after 8 weeks aerobic exercise and 13.4% in body weight after estradiol replacement are not efficient for favorable changes in HOMA-IR index and adiponectin levels.

Key Words: Ovariectomy, Aerobic exercise, Lipid profiles, 17 β -estradiol, Insulin resistance, Adiponectin

فصل اول

طرح تحقیق

۱-۱- مقدمه

بیماری‌های قلبی- عروقی شایع‌ترین علت مرگ و میر زنان یائسه در جوامع بشری به‌شمار می‌روند [۱]. در آمریکا سالانه نیم میلیون زن در اثر ابتلاء به بیماری‌های قلبی- عروقی می‌میرند [۱۲]. در کشورهای شرق مدیترانه و خاورمیانه از جمله کشور ما نیز بیماری‌های قلبی- عروقی یک مشکل عمده بهداشتی و اجتماعی بشمار می‌رود که ابعاد آن به سرعت در حال افزایش است. افزایش میزان شیوع این بیماری‌ها در زنان یائسه با تغییرات نامطلوب سیستم قلبی- عروقی ارتباط دارد. این تغییرات که در دوره گذر به یائسگی اتفاق می‌افتد، شامل دیس‌لیپیدمی، فشار خون بالا، چاقی شکمی، و مقاومت به انسولین هستند که خود به نوعی عوامل خطرزا برای بیماری‌های قلبی- عروقی در دوره یائسگی بشمار می‌روند [۲۲۴، ۱۹۲، ۳۷]. در این دوره به دلیل تغییر عملکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان، فعالیت تخمدان‌ها بتدریج متوقف شده [۱] و عملکرد طبیعی تخمدان‌ها مختل می‌گردد که در این میان کاهش قابل توجه سطح استروژن تخمدانی، عمده‌ترین تغییر هورمونی در دوره یائسگی محسوب می‌شود [۱۹۳، ۱۹۲، ۱۷۹]. نتایج مطالعات نشان می‌دهد استروژن نقش مهمی در تنظیم وزن و نحوه توزیع چربی بدن دارد [۴۹] و کاهش سطح استروژن تخمدانی در اثر یائسگی یا اوارکتومی باعث افزایش وزن و چربی بدن می‌شود که با افزایش مقاومت به انسولین ارتباط دارد و خود یک عامل خطرزا و مستقل برای بیماری‌های قلبی- عروقی به‌ویژه در زنان یائسه به‌شمار می‌رود [۱۹۲، ۱۹۱، ۱۷۹، ۱۶۲، ۱۵۷، ۵۵]. مطالعه یک جمعیت بزرگ ۳۰۰۰ نفری در ۵۲ کشور نشان داد چاقی شکمی اصلی‌ترین علت بیماری‌های قلبی- عروقی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است [۲۰۳].

شواهد نشان می‌دهد کاهش سطح فعالیت بدنی با افزایش سن در دوره یائسگی ارتباط دارد که این امر به نوبه خود تحمل عوارض مرتبط با یائسگی را مشکل‌تر کرده و نقش مهمی در پیشرفت بیماری‌های قلبی- عروقی ایفا می‌کند [۱۹۵، ۱۵]. با وجود تأثیر مطلوب فعالیت بدنی منظم در پیشگیری و کنترل بسیاری از بیماری‌ها مانند بیماری‌های قلبی- عروقی، دیابت، سرطان، افسردگی و کاهش عملکرد زنان یائسه [۱۸۰، ۱۰۹، ۲۷، ۱۵، ۲۰۲، ۱۹۵]، گزارش شده‌است که فقط ۳۸/۶ درصد از بزرگسالان به طور منظم و روزانه فعالیت می‌کنند و زنان یائسه کم‌تحرک‌ترین افراد، حتی در کشورهای توسعه یافته هستند [۱۵۵]. در سال‌های اخیر بررسی ارتباط پرداختن به فعالیت بدنی و ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی در زنان یائسه مورد توجه بسیاری از محققان علوم ورزشی و پزشکی قرار گرفته و به طور چشمگیری توسعه یافته‌است. نقش فعالیت بدنی در کاهش ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی را می‌توان از طریق تأثیر بر عوامل خطرزای مؤثر بر این بیماری‌ها از قبیل فشار خون بالا، مقاومت به انسولین و چربی احشایی

توجیه کرد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که فعالیت بدنی حساسیت به انسولین را در کبد، عضله و بافت چربی بهبود می‌بخشد و باعث کاهش چربی احشایی می‌شود [۲۰۱، ۱۵۰، ۹۰، ۷۱، ۱۹]؛ اگرچه ارتباط پرداختن به فعالیت بدنی و بهبود پروفایل چربی‌های خون بطور کامل مشخص نشده است.

از سوی دیگر، کاهش ۴۰ تا ۵۰ درصدی میزان شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی با هورمون درمانی در مطالعات اپیدمیولوژیک گزارش شده است [۱۵۵]. بر اساس این یافته‌ها هورمون درمانی می‌تواند باعث ایجاد تغییرات مطلوب در برخی عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی-عروقی از قبیل کاهش سطح لیپوپروتئین کم چگال (LDL-C) و افزایش سطح لیپوپروتئین پر چگال (HDL-C) شود [۱۸۷، ۱۷۹، ۷۴]. این در حالیست که پژوهش‌های انجام گرفته در خصوص تأثیر هورمون درمانی بر حساسیت انسولینی نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند [۱۷۹، ۱۳۹، ۷۴، ۵۵].

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بافت چربی به واسطه ترشح چندین گروه هورمونی از جمله آدیپوکین‌ها^۱ یا آدیپوسایتوکین‌ها^۲ به عنوان اندام اندوکراین مورد مطالعه قرار می‌گیرد [۱۰۵، ۱۹، ۵]. آدیپونکتین یکی از آدیپوکین‌هایی است که به مقدار فراوان از بافت چربی ترشح می‌شود و بر خلاف سایر آدیپوکین‌ها، غلظت سرمی آن با چاقی، افزایش تجمع چربی احشایی، مقاومت به انسولین، دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی کاهش می‌یابد [۱۷۰، ۸۶، ۶۵، ۴۶، ۱۰].

این در حالیست که تأثیر برنامه‌های مختلف کاهش وزن بر سطح آدیپونکتین پلازما در زنان یائسه به طور کامل شناخته نشده است؛ زیرا علاوه بر ترکیب بدنی، برخی هورمون‌ها از قبیل هورمون‌های استروئیدی جنسی نیز در تنظیم سنتز آدیپونکتین دخالت دارند [۱۴۵]. لذا دستیابی به یک نتیجه‌گیری کلی درباره موثرترین روش درمانی در کاهش چاقی شکمی، مقاومت به انسولین و افزایش سطح آدیپونکتین در دوره یائسگی از دغدغه‌های محققان در مطالعات از این دست می‌باشد. به همین منظور در پژوهش حاضر، تأثیر مستقل دو روش تمرین هوازی و استروژن درمانی بر وزن چربی احشایی، حساسیت انسولینی و غلظت سرمی آدیپونکتین، در شرایط کمبود استروژن مورد بررسی قرار گرفت.

۲-۱- بیان مسئله

افزایش چاقی به ویژه چاقی شکمی پس از یائسگی علت اصلی اختلالات متابولیکی و افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی محسوب می‌شود [۲۰۳، ۳۷]. هاپر انسولینمی و مقاومت به انسولین از ویژگی‌های فراگیر چاقی است که با افزایش وزن بدن بروز می‌کند و در مقایسه با سایر ذخایر چربی، ارتباط بیشتری با چربی داخل شکمی نشان می‌دهد [۳]. کاهش سطح استروژن تخمدانی، عدم تنظیم تعادل انرژی و کاهش سطح فعالیت بدنی از علل بروز چاقی در دوره یائسگی به‌شمار می‌روند [۱۹۲، ۱۵].

1. Adipokine
2. Adipocytokine

براساس نتایج مطالعات و بررسی‌های انجام شده سیستم اندوکراین نیز می‌تواند با تأثیر بر میزان دریافت و مصرف انرژی، وزن و مقدار بافت چربی بدن را تنظیم نماید و اخیراً در مطالعه ارتباط مولکولی بین چاقی و مقاومت به انسولین در بافت‌هایی نظیر چربی، عضله و کبد، آدیپوکین‌ها به‌ویژه آدیپونکتین از عوامل اصلی تحت بررسی این ارتباط محسوب می‌شود [۳، ۱۲۰].

نتایج مطالعات نشان می‌دهد استروژن نقش مهمی در تنظیم تکامل بافت چربی دارد و کاهش سطح استروژن از علل اصلی بروز بیماری‌های قلبی عروقی پس از یائسگی می‌شود [۴۹، ۱۵۷، ۱۹۲، ۱۹۳]. از سوی دیگر، پائین بودن سطح آدیپونکتین نیز یک عامل خطرزا برای مقاومت به انسولین و بیماری‌های قلبی-عروقی بشمار می‌رود [۴۹، ۶۵، ۱۸۱]؛ لذا تصور می‌شود در زنان یائسه به دلیل کاهش سطح استرادیول، غلظت پلاسمایی آدیپونکتین نسبت به زنانی که هنوز یائسگی را تجربه نکرده‌اند، پائین‌تر باشد. این در حالیست که در نتایج پژوهش‌های محدود انجام شده در زمینه تأثیر کاهش استروژن و جایگزینی آن بر غلظت سرمی آدیپونکتین تناقض و ابهاماتی وجود دارد و ارتباط متقابل بین استروژن‌ها به ویژه استرادیول و آدیپونکتین هنوز به طور کامل شناخته نشده-است [۴۸، ۹۲، ۹۸، ۱۷۷، ۱۹۰].

از آنجاکه استروژن نقش مهمی در افزایش بسیج چربی‌ها دارد و با علم به اینکه سطح استروژن تخمدانی (استرادیول) پس از یائسگی و اوارکتومی به حداقل کاهش می‌یابد [۱۱، ۴۲، ۱۳۲، ۲۱۰]، به نظر می‌رسد، اوارکتومی باعث اختلال در متابولیسم چربی‌ها و تجمع چربی در ناحیه شکمی گردد و جایگزینی استرادیول مانع تغییر توزیع چربی به سمت چاقی شکمی گردد؛ لذا در پژوهش حاضر ابتدا با ایجاد شرایط هیپو استروژنی و سپس جایگزینی غلظتی از استرادیول که می‌تواند وزن رحم را در حد طبیعی و سطح استرادیول سرم را بالاتر از حد طبیعی نگه دارد [۴۲، ۱۰۷]، به دنبال یافتن پاسخ این سؤالات هستیم که آیا کاهش سطح استروژن به دنبال حذف تخمدان‌ها در موش‌های صحرایی جوان با افزایش وزن و توده چربی احشایی، مقاومت به انسولین و کاهش سطح آدیپونکتین همراه است؟ و اینکه جایگزینی استرادیول چه تأثیری بر این متغیرها دارد؟

به دلیل وجود ارتباط قوی بین چاقی بویژه چاقی شکمی و اختلالات متابولیکی، به نظر می‌رسد کاهش وزن و توده چربی بدن می‌تواند نقش مؤثری در کاهش چربی احشایی، بهبود حساسیت انسولینی و افزایش سطح آدیپونکتین داشته باشد. اما در این میان تأثیر نوع برنامه مداخله‌ای بر میزان کاهش چربی احشایی در برنامه‌های کاهش وزن، همواره یکی از موضوعات قابل بحث می‌باشد. در حالیکه جنسن و همکاران^۱ (۱۹۹۹) نوع برنامه مداخله‌ای از قبیل کاهش کالری، ورزش و دارو درمانی را در میزان کاهش چربی احشایی مؤثر نمی‌دانند [۹۶]؛ برخی دیگر معتقدند میزان کاهش چربی احشایی در مطالعات مختلف با نوع برنامه مداخله‌ای ارتباط دارد. نتایج چند پیشینه پژوهش نشان می‌دهد، وقتی فعالیت بدنی به عنوان بخشی از برنامه مداخله‌ای برای کاهش وزن در نظر گرفته می‌شود، کاهش اندک وزن بدن با کاهش معنی‌دار بافت چربی احشایی همراه است [۱۹۴، ۱۹۶]. کاهش بیشتر چربی احشایی

در اثر تمرین نسبت به سایر مداخلات، به دلیل حساسیت بالای آدیپوسیت‌های احشایی به تحریک روند لیپولیتیکی است که در پاسخ به کاتکولامین‌ها رخ می‌دهد [۷۱]. از این رو ورزش و فعالیت بدنی همواره به عنوان روش درمانی کم‌خطر و اثرگذار بر چربی احشایی و حساسیت انسولینی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۰۱، ۹۳]. این در حالیست که تأثیر تمرینات ورزشی بر سطح پلاسمایی آدیپونکتین نتایج متفاوتی به دنبال داشته است.

بر اساس چند گزارش پژوهشی ذخایر چربی احشایی پس از برنامه‌های مختلف ورزشی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی کاهش می‌یابد [۲۰۱، ۱۱۹، ۹۳، ۷۱، ۶۸، ۴۲، ۲۶] و کاهش این ذخایر چربی با بهبود حساسیت به انسولین ارتباط دارد [۱۹۴، ۱۵۰، ۷۶، ۲۶]. در حالیکه اکثر پژوهش‌های انجام‌شده نشان می‌دهد که غلظت آدیپونکتین پلازما در اثر تمرینات ورزشی تغییر نمی‌کند [۲۶، ۸۲، ۹۰]. بررسی تحقیقات انجام گرفته مؤید آن است که تغییر غلظت سرمی آدیپونکتین به حجم تمرین و هم‌چنین به تغییرات ترکیب بدنی و حساسیت انسولینی بستگی دارد [۱۱۲]. از این رو احتمال دارد کاهش چربی احشایی بتواند سطح آدیپونکتین را افزایش دهد.

مطالعات زیادی از نقش مؤثر تمرینات هوازی در کاهش وزن و توده چربی بدن حمایت کرده‌اند. مطالعه بر روی موش‌های صحرایی ماده و سالم نشان می‌دهد ۸ هفته تمرین هوازی (هر هفته ۵ روز و هر روز ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۶ متر بر دقیقه و شیب ۱۰ درجه) می‌تواند باعث کاهش معنی‌دار چربی احشایی گردد [۶۸]. از آنجا که استروژن تأثیر مثبت بر متابولیسم چربی هنگام تمرین دارد [۱۱۱، ۱۹۲]، از این رو در پژوهش حاضر با اجرای برنامه تمرینی مشابه در گروهی از موش‌های صحرایی اوارکتومی‌شده، ما در صدد پاسخ به این سؤالات نیز هستیم که آیا این برنامه تمرین ورزشی موجب کاهش وزن چربی احشایی در شرایط هیپواستروژنی نیز می‌شود؟ و اینکه آیا تغییر چربی احشایی در موش‌های صحرایی اوارکتومی‌شده با بهبود حساسیت انسولینی و سطح آدیپونکتین ارتباط دارد؟

۱-۳- ضرورت و اهمیت تحقیق

پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهد، امید به زندگی و طول عمر در زنان افزایش یافته‌است [۸۳، ۱۴۰]. بر اساس آخرین نتایج، بالاترین میزان امید به زندگی مربوط به زنان ژاپنی است که ۸۵/۶ سال است [۱۴۰]. با افزایش طول عمر و ثابت ماندن سن یائسگی، امروزه زنان حدود یک سوم زندگی خود را در دوره یائسگی و با عوارض مرتبط با آن سپری می‌کنند. در این دوره، به دلیل کاهش ترشح استروژن تخمدانی، عوارض پاتوفیزیولوژیک متعددی بروز می‌کند که از جمله آنها می‌توان به مشکلات قلبی-عروقی، افزایش مقاومت به انسولین و افزایش بافت چربی به ویژه در ناحیه شکم اشاره کرد. سؤالات و ابهامات زیادی درباره عوارض ناشی از کاهش استروژن تخمدانی پس از یائسگی وجود دارد که پاسخ به آنها می‌تواند در شناسایی و ارائه روش‌های درمانی برای کاهش عوارض مرتبط با یائسگی کمک کرده و سهم بسزایی در بهبود کیفیت زندگی زنان یائسه داشته باشد.

محققین معتقدند، یکی از پیچیده‌ترین تصمیمات در مورد حمایت‌های سلامتی زنان، مسئله هورمون درمانی جایگزینی پس از یائسگی است. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که هورمون درمانی علائم وازوموتور را تسکین می‌دهد و به عنوان روش درمانی مؤثر برای پیشگیری از اختلالات پس از یائسگی مانند پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی-عروقی بکار گرفته می‌شود. در این راستا برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که هورمون درمانی باعث کاهش وزن بدن و چاقی شکمی می‌شود [۵۵، ۷۴، ۱۷۷]؛ اما نتایج متفاوتی از تأثیر آن بر حساسیت انسولینی گزارش شده است [۵۵، ۱۷۱، ۱۷۹]. با وجود ارتباط قوی بین افزایش بافت چربی احشایی و بروز برخی اختلالات متابولیکی به دنبال کاهش استروژن [۶۱]، پژوهش‌های مداخله‌ای انجام‌شده در زمینه تأثیر استروژن بر چربی احشایی و حساسیت انسولینی کم و نتایج آنها متناقض است. از سوی دیگر، به دلیل وجود برخی خطرات استفاده از هورمون درمانی جایگزینی و عدم وجود نتایج امیدوارکننده درباره نسبت مزایا به خطرات آن [۳]، ضرورت شناسایی مداخلات کم‌خطر که نتایج مطلوب هورمون درمانی را نیز تأمین نماید، احساس می‌شود. از این رو، در تحقیق حاضر تأثیر تمرینات ورزشی به عنوان روش درمانی کم‌خطر بر وزن چربی احشایی، حساسیت انسولینی و سطح آدیپونکتین مورد بررسی قرار می‌گیرد.

به دلیل اینکه آدیپوکین‌ها برخی عملکردهای متابولیکی مانند سیری، بسیج چربی‌ها و تنظیم مصرف گلوکز را نیز کنترل می‌کنند و در پیامدهی انسولین تأثیر دارند [۳، ۱۹]، تنظیم آنها می‌تواند نقش مهمی در اصلاح مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت داشته باشد. بر اساس اطلاعات موجود، تحقیقات کمی به مطالعه نقش آدیپوکین‌ها در شناسایی متغیرهای پاتوفیزیولوژیکی زنان یائسه پرداخته‌اند. علاوه بر آن، بر اساس اطلاعات ما، تاکنون تأثیر استروژن درمانی و تمرین به‌طور مداخله‌ای بر غلظت سرمی آدیپونکتین در موش‌های صحرایی جوان اوارکتومی‌شده، مورد مطالعه قرار نگرفته است، لذا پژوهش حاضر به مطالعه این مهم می‌پردازد. لذا نتایج تحقیق حاضر، علاوه بر اینکه برتری اثر تمرین و استروژن درمانی را نسبت به یکدیگر بر میزان چربی احشایی، غلظت سرمی آدیپونکتین و حساسیت به انسولین در شرایط هیپو استروژنی تعیین می‌کند، به درک بهتر نقش آدیپونکتین در دستیابی به راهکارهای درمانی نوین برای افراد در معرض خطر مقاومت به انسولین از جمله زنان یائسه، نیز کمک خواهد کرد. تناقض موجود در نتایج مطالعات مربوط به تأثیر تمرین و استروژن درمانی بر غلظت سرمی آدیپونکتین از دیگر ضروریات انجام تحقیق حاضر می‌باشند.

به دلیل محدودیت‌هایی که در مطالعه مستقیم زنان یائسه از نظر اخلاقی در استفاده از روش‌های تهاجمی وجود دارد، محققین استفاده از برخی مدل‌های حیوانی گونه پستاندار را که فرآیند یائسگی مشابه با انسان دارند، برای درک بهتر بیولوژی یائسگی مناسب‌تر از نمونه‌های انسانی می‌دانند. زیرا پروفایل هورمون‌های تخمدانی، روند چرخه قاعدگی، کاهش دوره باروری در اثر پیری و همچنین تغییرات متابولیکی مرتبط با یائسگی مانند افزایش وزن بدن و افزایش نسبی توده چربی بدن، تمایل به تحمل غیر طبیعی

گلوکز و افزایش مقاومت به انسولین در آنها مشابه تغییرات متابولیکی در زنان است [۱۶]. از آنجاکه یائسگی همواره با پیری^۱ همراه است و به دلیل تاثیر احتمالی افزایش سن بر متغیرهای پژوهش، ضرورت استفاده از مدل های حیوانی جوان و اوارکتومی شده برای مطالعه اثر کاهش استروژن احساس می شود.

۴-۱- اهداف تحقیق

۴-۱-۱- هدف کلی

هدف اصلی از این پژوهش تعیین اثر یک دوره تمرین هوازی و استروژن درمانی بر وزن چربی احشایی، غلظت سرمی آدیپونکتین و حساسیت به انسولین در موش های صحرایی اوارکتومی شده می باشد.

۴-۱-۲- اهداف ویژه

۱. تعیین اثر تمرین هوازی بر وزن چربی احشایی موش های صحرایی اوارکتومی شده
۲. تعیین اثر تمرین هوازی بر غلظت سرمی آدیپونکتین موش های صحرایی اوارکتومی شده
۳. تعیین اثر تمرین هوازی بر حساسیت انسولینی موش های صحرایی اوارکتومی شده
۴. تعیین اثر استروژن بر وزن چربی احشایی موش های صحرایی اوارکتومی شده
۵. تعیین اثر استروژن بر غلظت سرمی آدیپونکتین موش های صحرایی اوارکتومی شده
۶. تعیین اثر استروژن بر حساسیت انسولینی موش های صحرایی اوارکتومی شده
۷. تعیین رابطه بین وزن چربی احشایی و غلظت سرمی آدیپونکتین گروه های مختلف پس از ۸ هفته تمرین و استروژن درمانی
۸. تعیین رابطه بین وزن چربی احشایی و حساسیت به انسولین گروه های مختلف پس از ۸ هفته تمرین و استروژن-درمانی

۴-۱-۵- فرضیه های تحقیق

۱. یک دوره تمرین هوازی بر وزن چربی احشایی موش های صحرایی اوارکتومی شده تأثیری ندارد.
۲. یک دوره تمرین هوازی بر غلظت سرمی آدیپونکتین موش های صحرایی اوارکتومی شده تأثیری ندارد.
۳. یک دوره تمرین هوازی بر حساسیت انسولینی موش های صحرایی اوارکتومی شده تأثیری ندارد.
۴. استروژن درمانی بر وزن چربی احشایی موش های صحرایی اوارکتومی شده تأثیری ندارد.

۵. استروژن درمانی بر غلظت سرمی آدیپونکتین موش‌های صحرایی اوارکتومی شده تأثیری ندارد.

۶. استروژن درمانی بر حساسیت انسولینی موش‌های صحرایی اوارکتومی شده تأثیری ندارد.

۷. بین وزن چربی احشایی و غلظت سرمی آدیپونکتین گروه‌های مختلف پس از ۸ هفته تمرین و استروژن درمانی رابطه

معنی داری وجود ندارد.

۸. بین وزن چربی احشایی و حساسیت به انسولین گروه‌های مختلف پس از ۸ هفته تمرین و استروژن درمانی رابطه معنی-

داری وجود ندارد.

۱-۶- متغیرهای تحقیق

متغیرهای مستقل: متغیرهای مستقل در این تحقیق شامل تمرین هوازی و استروژن درمانی می باشد.

متغیرهای وابسته: چربی احشایی، غلظت سرمی آدیپونکتین و حساسیت به انسولین متغیرهای وابسته تحقیق هستند.

۱-۷- روش تحقیق

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به منظور تعیین اثر یک دوره تمرین هوازی و استروژن درمانی بر وزن چربی احشایی، غلظت سرمی آدیپونکتین و حساسیت به انسولین موش‌های صحرایی اوارکتومی شده انجام گرفت. برای انجام این تحقیق ۸۰ سر موش صحرایی ماده در ۸ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. ابتدا به منظور اندازه‌گیری غلظت سرمی آدیپونکتین و حساسیت به انسولین، نمونه‌های خونی یک گروه از حیوانات پس از یک شب ناشتایی جمع‌آوری شد و سپس چربی احشایی استخراج و توزین گردید. هفت گروه دیگر به صورت تصادفی در دو گروه، به منظور اوارکتومی و شم قرار گرفتند. دو هفته پس از اوارکتومی، اندازه‌گیری‌های مورد نظر در یک گروه اوارکتومی شده و یک گروه شم انجام شد. چهار گروه دیگر از موش‌های اوارکتومی شده به صورت تصادفی در دو گروه تجربی (تمرین و درمان با استرادیول) و دو گروه کنترل (اوارکتومی شده و شاهد تزریق) قرار گرفتند. دو هفته پس از جراحی، گروه تمرین به مدت هشت هفته (هر هفته ۵ روز و هر روز ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۶ متر بر دقیقه و شیب ۱۰ درجه) بر روی تردمیل جوندگان تمرین کردند. گروه درمان با استرادیول روزانه ۳۰ میکرو گرم ۱۷ بتا- استرادیول والرات به ازای هر کیلو گرم وزن بدن به روش تزریق زیر جلدی به مدت هشت هفته و هفته‌ای پنج روز دریافت کردند و به گروه شاهد تزریق، هم حجم استرادیول، روغن کنجد به عنوان حلال استرادیول تزریق شد. ۴۰ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، و پس از یک شب ناشتایی نمونه خونی برای اندازه‌گیری گلوکز، انسولین و آدیپونکتین جمع‌آوری شد و چربی احشایی به روش جراحی باز استخراج و توزین گردید. برای مقایسه تفاوت میانگین متغیرها از آزمون آماری ANOVA استفاده شد. برای سنجش ارتباط بین متغیرها ضریب همبستگی پیرسون مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی داری آماری $P < 0.05$ تعیین شد.

۸-۱- محدودیت‌های تحقیق

۱-۸-۱- محدودیت‌های قابل کنترل:

سن: در شروع مطالعه، آزمودنی‌ها ۱۱ هفته‌ای بودند.

وزن حیوان: دامنه وزن حیوانات در شروع مطالعه ۱۸۰-۱۶۰ گرم بود.

شرایط نگهداری: کلیه حیوانات مورد آزمایش از بدو تولد تا زمان اجرای آزمون، تحت شرایط کنترلی دقیق و کامل از نظر جدا بودن از جنس مخالف، رژیم غذایی، درجه حرارت محیط، استرس و نور قرار داشتند. حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش از زمان خریداری تا پایان مطالعه به صورت گروه‌های ۴ تایی در قفس‌های مجزا با شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در محیطی با دمای (22 ± 2) درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

تغذیه: در تمام مراحل پژوهش، غذای مخصوص موش صحرایی و آب آشامیدنی به اندازه کافی و آزادانه در اختیار حیوانات قرار داده شد.

۱-۸-۲- محدودیت غیرقابل کنترل:

به دلیل اینکه حیوانات مورد مطالعه به صورت گروه‌های ۴ تایی در قفس‌ها نگهداری شدند، این احتمال وجود دارد که میزان غذای دریافتی توسط حیوانات موجود در یک قفس یکسان نباشد.

۱-۹- تعریف واژه‌ها و اصطلاحات:

اوارکتومی: برداشتن یک یا هر دو تخمدان به روش جراحی است و در این تحقیق به برداشتن هر دو تخمدان به روش جراحی اطلاق می‌شود.

چربی احشایی: چربی احشایی شامل چربی مزانتری، خلف صفاق و چربی‌های اطراف دستگاه تناسلی و ادراری است. توده چربی مزانتری^۱ شامل بافت چربی اطراف مجرای معده - زوده‌ای از دریچه معدی - ازوفازی^۲ تا انتهای رکتوم^۳ است که به صورت طولی همراه با عروق خونی و بافت پیوندی از سراسر روده جدا می‌شود. بافت چربی اطراف دستگاه تناسلی و ادراری شامل بافت چربی اطراف کلیه‌ها، میزنا، مثانه، تخمدان‌ها، رحم، و تنه رحم می‌باشد. بافت چربی خلف صفاق شامل ذخایر چربی پشت هر کلیه و جلوی عضلات کمر می‌باشد [۲۱۴، ۱۴۴].

1. Mesenteric
2. Esophagi
3. Rectum

آدیپونکتین: آدیپونکتین با نام‌های دیگری چون 30 Acrp¹، Adipo Q، 28 GBP² و 1-apM³ نیز شناخته می‌شود [۱۷۳، ۱۴۱، ۱۲۵، ۸۹]. این آدیپوکین یک پروتئین ۳۰ کیلو دالتونی (30-KDa) است که توسط ژن 1-apM کدگذاری شده و به مقدار فراوان در بافت چربی بیان و ترشح می‌شود. این پروتئین ۲۲۴ اسید آمینه و سه گیرنده دارد. گیرنده AdipoR1 در عضله و گیرنده AdipoR2 در کبد بیان می‌شوند و گیرنده سوم آن اخیراً بنام T-cadherin نیز معرفی شده است که یک پروتئین خارج سلولی است و در سلول‌های عضلات صاف و آندوتلیال بیان می‌شود. فرمول مولتی‌مر آدیپونکتین به سه شکل با وزن مولکولی پائین (LMW)، وزن مولکولی متوسط (MMW) و وزن مولکولی بالا (HMW) در انسان و جوندگان وجود دارد که نسبت آنها در تعیین حساسیت به انسولین مهم است. مقدار آدیپونکتین در پلاسما ۰/۵ تا ۳۰ میکروگرم بر میلی لیتر ($\mu\text{g/ml}$) می‌باشد [۲۱۸، ۲۱۳، ۲۰۹، ۱۸۶، ۱۵۳، ۱۰۱].

تمرین هوازی: منظور از تمرین هوازی در این تحقیق، انجام تمرین هوازی به مدت ۸ هفته، هر هفته ۵ روز و هر روز ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۶ متر بر دقیقه و شیب ۱۰ درجه بر روی نوارگردان مخصوص جوندگان است [۶۸، ۱۱۹، ۱۷۶].
استروژن درمانی: تزریق ۳۰ میکروگرم ۱۷-بتا- استرادیول والرات (E2) به ازای هر کیلو گرم وزن بدن به صورت زیر جلدی ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته می‌باشد [۴۲].

مقاومت به انسولین: مقاومت به انسولین کاهش پاسخ طبیعی بافت‌های محیطی نسبت به عملکرد انسولین می‌باشد [۱۳۶].

1. Adiposity Complement – Related Protein 30
2. Gelatin - Binding Protein 28
3. Adipose most abundant gene product 1