

Research Paper

Resistin Changes Following Aerobic Exercise and its Relationship With Fertility in Male Rats With Type 2 Diabetes



Abbas Saremi¹ , *Mohammad Parastesh¹ , Leili Mohammadi¹

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran.



Citation Saremi A, Parastesh M, Mohammadi L. [Resistin Changes Following Aerobic Exercise and its Relationship With Fertility in Male Rats With Type 2 Diabetes (Persian)]. Quarterly of "The Horizon of Medical Sciences". 2020; 26(2):156-169. <https://doi.org/10.32598/hms.26.2.3190.1>

doi <https://doi.org/10.32598/hms.26.2.3190.1>



Received: 01 Jul 2019

Accepted: 16 Nov 2019

Available Online: 01 Apr 2020

Key words:

Resistin, Aerobic exercises, Reproductive health, Rats

ABSTRACT

Aims Resistin is secreted by adipose tissue and could be the link between diabetes and infertility. This study aimed to investigate the alteration of resistin following aerobic exercise training in diabetic rats and its possible interaction with sperm parameters.

Methods & Materials In this experimental study, 30 male Wistar rats (age: 56 days, weight: 200-250g) were randomly divided equally into three groups of healthy control, diabetic control, and diabetic aerobic exercises. Diabetes was induced with a unique intraperitoneal injection (65 mg/kg body weight) of streptozotocin. Seven days after the injection and after 12 hours of fasting, the animals with blood glucose levels of ≥ 250 mg/dL were considered diabetic. Seven days after the induction of diabetes, the animals in the exercise group were subjected to progressive aerobic training (treadmill running for 1 h, 27 m/min, 5 d/wk). After 10 weeks of exercise, the sperm quality and resistin concentrations were measured. The obtained data were compared using Analysis of Variance (ANOVA) ($P < 0.05$).

Findings The induction of diabetes significantly decreased sperm count ($P = 0.001$), motility ($P = 0.001$), viability ($P = 0.001$), and morphology ($P = 0.01$). The sperm parameters, such as count ($P = 0.03$) and viability ($P = 0.002$) were significantly higher in the diabetic exercise group, compared to the diabetic sedentary group. No significant changes were found in resistin levels between diabetic exercise and diabetic sedentary groups ($P = 0.40$).

Conclusion The collected results indicated that the 10-week aerobic training regimen improved sperm quality, independent of changes in resistin levels, in type 2 diabetes mellitus rat models.

Extended Abstract

1. Introduction

Resistin is secreted from adipose tissue and could be a link between diabetes and infertility. Evidence suggests that resistin negatively impacts the hypo-

thalamic-pituitary-gonadal axis; accordingly, affecting male and female fertility.

Nogueiras et al. found that resistin is a new endocrine that binds between energy homeostasis and reproduction; increasing the expression of the resistin gene by the testis reduces the function of leydig cells. Ultimately, it reduces testosterone production [1]. In addition, Normandin et al. observed in diabetic men that high levels of serum

* Corresponding Author:

Mohammad Parastesh, PhD.

Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran.

Tel: +98 (916) 3622668

E-mail: m-parastesh@araku.ac.ir

resistin were associated with hypogonadism in the testes and infertility [2]. Christos et al. documented that resistin negatively affected the hypothalamic-pituitary-gonadal axis; consequently, affecting male and female fertility [3]. The current study aimed to investigate the changes in resistin following aerobic exercise in diabetic mice and its relationship with sperm parameters.

2. Materials and Methods

The present experimental study was performed in a laboratory. The study sample included 30 Wistar breed rats that were randomly obtained from Arak University in 2015.

Glucose concentration was measured by enzymatic-colorimetric method (Pars Azmoun Company, Iran). Insulin was evaluated by radioimmunoassay (Monobind Inc, USA). Measuring resistin serum levels with sensitivity of 0.16 pg/mL and the range of 0.60-60 pg/mL was performed by Rat ELISA Kit, Eastbiopharm (made in China; Under the USA license). These assessments were conducted according to the manufacturer's instructions. Insulin resistance was then calculated using the Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) as an insulin resistance index. The following Formula 1 was implemented for this purpose:

$$1. \text{HOMA-IR} = \text{insulin } (\mu\text{u/ml}) \times \text{glucose (mmol/L)} / 22.5$$

3. Results

The induction of diabetes significantly reduced the number ($P=0.001$), mobility ($P=0.001$), survival ($P=0.001$), and morphology ($P=0.01$) of sperm. Sperm indicators, such as the number ($P=0.03$) and survival ($P=0.002$) were significantly higher in the exercise diabetes group, compared to the sedentary one. There was no significant difference in resistin levels between exercise and sedentary study groups ($P=0.40$) (Table 1).

4. Discussion

Palmer et al. reported that 10 weeks of diet and exercise reduced adipose tissue and improved sperm number, motility, and morphology in obese mice [4]. In addition, Hakonsen et al. argued that obesity is associated with decreased semen quality and altered sex hormone profile. Moreover, participation in a 14-week weight-loss program improved semen quality and fertility [5]. Furthermore, Parastesh et al. documented that aerobic exercise increased testosterone and sperm production, as well as fertility in healthy individuals [6]. In line with the above-mentioned results, in the present study, after aerobic exercise, sperm factors, such as sperm count and viability improved in the investigated mice. Plessis et al. also reported that moderate-intensity exercise may increase male fertility. This could be achieved through mechanisms, such as improving glycemic status, endocrine status, oxidative stress, and body composition [7].

Based on the present study data, the improvement of sperm status in diabetic mice was not related to serum resistin changes. Accordingly, other mechanisms might be involved that require further exploration. Improvement in sperm parameters (sperm count, motility, viability, & morphology) appears to be associated with insulin resistance after 10 weeks of aerobic exercise by decreasing blood glucose level.

The study limitation included investigating diabetes specimen; diabetes caused by streptozotocin-nicotinamide is an imitation of the type 1 diabetes induction model. Thus, this model is not exactly a simulation of type 2 diabetes in humans. The pathophysiological and molecular aspects of type 1 diabetes and type 2 diabetes are common; however, some characteristics may be different and generally limit this pattern to type 2 diabetes and insulin resistance.

Table 1. Comparing sperm parameters in different study groups

Variable	Mean±SD			p*
	Healthy Control Group	Diabetic Control Group	Diabetic Aerobic Exercise	
Sperm count (106)	39.3±13.5	11.75±5.7	26.3±13.2	0.001
Mobility (%)	60.8±6.5	32.5±1.1	40.3±6.5	0.001
Survival (%)	77.5±4.6	29.78±16.2	41.7±7.2	0.001
Morphology (%)	95.4±1.3	85.25±7.5	88.5±8.8	0.01

* There was a significant difference between the studied groups ($P<0.05$).

5. Conclusion

The obtained data suggested that a 10-week aerobic exercise program improved sperm quality in rats with type 2 diabetes, i.e. independent of resistin changes.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The code of ethics (IR.Arakmu.rec.1394.329) has been obtained from the Ethics Committee of Research Projects of Arak University of Medical Sciences.

Funding

This article is taken from the M.Sc. thesis of Lily Mohammadi at Arak University, Faculty of Sports Sciences, Sports Physiology and without receiving financial assistance.

Authors' contributions

Main idea: Abbas Saremi and Mohammad Parastesh; Writing an article, and final approval of the article: Abbas Saremi, Mohammad Parastesh and Lily Mohammadi; Data collection, and data interpretation: Lily Mohammadi.

Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest.

بررسی تغییرات رزیستین به دنبال تمرینات هوازی و ارتباط آن با باروری در موش‌های صحرائی نر دیابتی نوع ۲

عباس صارمی^۱، محمد پرستش^۱، لیلی محمدی^۱

۱. گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۰ تیر ۱۳۹۸
تاریخ پذیرش: ۲۵ آبان ۱۳۹۸
تاریخ انتشار: ۱۳ فروردین ۱۳۹۹

اهداف: رزیستین از بافت چربی ترشح می‌شود و می‌تواند بین دیابت و ناباروری ارتباط برقرار کند. این مطالعه با هدف بررسی تغییرات رزیستین به دنبال تمرینات هوازی در موش‌های دیابتی و ارتباط آن با پارامترهای اسپرم صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۳۰ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار (سن: ۵۶ روز، وزن: ۲۰۰-۲۵۰ گرم) به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی تمرین هوازی. دیابت از طریق یک نوبت تزریق داخل صفاقی (۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) استرپتوزوتوسین القا شد. هفت روز پس از تزریق و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، حیوانات با غلظت گلوکز خون بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، دیابتی در نظر گرفته شدند. هفت روز پس از القای دیابت، حیوانات در گروه ورزشی تحت تمرین هوازی پیش‌رونده قرار گرفتند (دویدن روی تردمیل برای یک ساعت، ۲۷ متر بر دقیقه، پنج روز در هفته). پس از ۱۰ هفته تمرین، میزان اسپرم و غلظت رزیستین اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس مقایسه شدند ($P < 0.05$).

یافته‌ها: القای دیابت به طور معنی‌دار موجب کاهش تعداد ($P = 0.001$)، تحرک ($P = 0.001$)، زنده‌مانی ($P = 0.001$) و مورفولوژی ($P = 0.001$) اسپرم شد. شاخص‌های اسپرمی چون تعداد ($P = 0.003$) و زنده‌مانی ($P = 0.002$) به طور معنی‌دار در گروه دیابت ورزشی بیش از گروه دیابتی کم‌تحرک بود. اختلاف معنی‌داری در سطوح رزیستین بین گروه‌های دیابتی ورزش و دیابتی کم‌تحرک مشاهده نشد ($P = 0.40$).

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد یک برنامه تمرین هوازی ۱۰ هفته‌ای کیفیت اسپرمی را در مدل موش‌های صحرائی دیابتی نوع ۲، مستقل از تغییرات رزیستین، بهبود می‌بخشد.

کلیدواژه‌ها:

رزیستین، تمرین هوازی، سلامت تولید مثل، موش صحرائی

مقدمه

در مطالعه‌ای روی موش‌های صحرائی مبتلا به دیابت ملیتوس القا شده با استرپتوزوتوسین مشاهده شد تعداد و قابلیت حرکت اسپرم در موش‌های دیابتی کاهش می‌یابد و درمان با انسولین توانست این پارامترها را به حالت اول بازگرداند. در این مطالعه پیشنهاد شد که کنترل گلیسمیک ممکن است نقش کلیدی در کاهش مشکلات ناباروری و یا کم‌باروری در افراد دیابتی داشته باشد [۶]. همچنین ویگنون و همکاران گزارش کردند که دیابت موجب افزایش ضخامت غشای پایه لوله‌های اسپرم‌ساز، کاهش در تعداد سلول‌های سرتولی و کاهش میزان تولید اسپرم می‌شود [۷]. در مجموع شواهد نشان می‌دهد دیابت با کاهش قدرت باروری جنس نر همراه است و سازوکارهایی چون اختلال در هورمون‌های جنسی، استرس اکسیداتیو و التهاب از علل احتمالی آن در نظر گرفته شده است [۸].

از سویی مطالعات نشان داده‌اند که بافت چربی انسان فقط یک انبار ذخیره چربی نیست، بلکه به عنوان یک بخش

رشد سریع دیابت نوع ۲ یک مشکل جهانی است که ناشی از کاهش فعالیت بدنی و عوامل ژنتیکی است [۱]. فدراسیون بین‌المللی دیابت پیش‌بینی کرده است در سال ۲۰۴۰ تعداد افراد دیابتی در جهان به ۶۴۲ میلیون نفر خواهد رسید [۲]. مطالعات نشان می‌دهند حدود ۹۰ درصد از بیماران دیابتی در معرض اختلالات مختلف عملکرد تولید مثلی هستند که کاهش میل جنسی و ناتوانی در باروری از جمله آن، محسوب می‌شود [۳]. با توجه به اینکه تمایلات جنسی و باروری جنبه مهمی در زندگی اشخاص و زوجها دارد، این موضوع می‌تواند دارای اهمیت باشد [۴]. افزایش قند خون به دنبال دیابت با ایجاد تغییر در میزان هورمون‌های دخیل در فرایند اسپرماتوزن، تغییرات ساختاری در سطح اندامک‌های سلولی، اختلال در روند اسپرماتوزن و در نتیجه کاهش باروری همراه است [۵].

* نویسنده مسئول:

دکتر محمد پرستش

نشانی: اراک، دانشگاه اراک، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش.

تلفن: ۳۶۲۲۶۶۸ (۹۱۶) ۹۸+

پست الکترونیکی: m-parastesh@araku.ac.ir

دقیقه از محلول استرپتوزوتوسین (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول در بافر سترات ۰/۱ مولار با دُز ۶۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت تزریق درون صفاقی استفاده شد. یک هفته پس از تزریق جهت اطمینان از دیابتی شدن، موش‌های صحرایی که میزان قند خون آن‌ها بیشتر از میلی گرم در دسی لیتر ۲۵۰ بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند [۱۶]. سطوح قند خون در موش‌های صحرایی توسط گلوکومتر (بیورر مدل GL42، ساخت کشور آلمان) در هر مرتبه بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، اندازه گیری شد. در ادامه موش‌های صحرایی دیابتی شده به طور تصادفی در دو گروه دیابتی تمرین هوازی (۱۰ سر) و گروه کنترل دیابتی (۱۰ سر) تقسیم شدند. به علاوه یک گروه دیگر از موش‌های صحرایی که قند خون طبیعی داشتند نیز به عنوان گروه کنترل سالم (۱۰ سر) در نظر گرفته شدند.

پروتکل تمرین هوازی

برنامه تمرین هوازی روی تردمیل پنج کاناله به دلیل کنترل آسان تر سرعت و مدت زمان دویدن اجرا شد. موش‌ها در گروه تمرین به مدت ۱۰ هفته، هر هفته پنج روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به سه مرحله آشنایی، اضافه بار، حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی (هفته اول) موش‌ها هر روز به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه با سرعت هشت متر بر دقیقه بر روی نوارگردان راه رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم تا چهارم) موش‌ها ابتدا به مدت ۲۰ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر در دقیقه روی نوارگردان دویدند و به تدریج در طول مدت سه هفته، مدت فعالیت افزایش می یافت (هر جلسه دو دقیقه) تا به میزان نهایی، ۶۰ دقیقه رسید. در نهایت در مرحله حفظ و تثبیت، شدت کار به مدت سه هفته تمرین هوازی به ۶۰ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر در دقیقه رسید. در ضمن در هر جلسه تمرینی موش‌ها ابتدا پنج دقیقه گرم می کردند (با شدت ۱۶ متر در دقیقه) و در انتها پنج دقیقه برای سرد کردن (شدت ۱۶ متر در دقیقه) و با کاهش تدریجی شدت به کمترین مقدار) اختصاص داده می شد [۱۸].

اندازه گیری‌های بیوشیمیایی

تمامی موش‌ها، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با کلروفورم بیهوش شدند و تشریح و نمونه‌گیری انجام شد. نمونه‌های خونی بعد از خون‌گیری (پنج سی‌سی) و لخته شدن در سانتریفیوژ قرار گرفتند و با دور ۳۵۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سرم آن‌ها استخراج و جهت اندازه‌گیری در دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. غلظت گلوکز با روش آنزیمی رنگ‌سنجی (شرکت پارس‌آزمون، ایران) اندازه‌گیری شد. انسولین به روش رادیوایمنواسی (Monobind Inc, USA) ارزیابی شد. اندازه‌گیری سطوح سرمی رزیستین با حساسیت پیکوگرم در میلی لیتر ۰/۱۶ و دامنه سنجش ۶۰-۰/۲ پیکوگرم در میلی لیتر توسط کیت‌های الایزا شرکت ایست بیوفارم (Rat ELISA Kit)

درون ریز که قادر به تولید پروتئین‌های زیستی فعال است که «آدیپوکین» نامیده می‌شوند، شناخته شده است [۹]. یکی از این آدیپوسایتوکین‌ها رزیستین است [۱۰]. در برخی مطالعات، رزیستین به عنوان یک فاکتور پاتوژنیک درگیر در مکانیسم‌های متابولیسمی و التهاب‌زایی که منتج به دیابت می‌شود، معرفی شده است. شواهد بیان‌کننده نقش رزیستین به عنوان یکی از عوامل مقاومت انسولین و دیابت نوع ۲ است [۱۱، ۱۲]. به هر حال شواهد اخیر نشان می‌دهد رزیستین اثر منفی بر محور هیپوتالاموس هیپوفیز گنادال داشته و از این طریق باروری مردان و زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۳]. نگوایراز و همکاران (۲۰۰۴) دریافتند رزیستین یک آندوکراین جدید است که بین هموستاز انرژی و تولید مثل ارتباط برقرار می‌کند و افزایش بیان ژن رزیستین از بیضه موجب کاهش کارکرد سلول‌های لیدیگ و نهایتاً کاهش تولید تستوسترون می‌شود [۱۴]. به علاوه در مردان دیابتی مشاهده شده است سطوح بالای رزیستین سرمی با کاهش عملکرد غدد جنسی در بیضه و ناباروری مرتبط است [۱۵]. در مجموع گزارش‌ها نشان می‌دهد سطوح بالای رزیستین با کاهش اسپرماتوزن و باروری در مردان همراه است.

از سویی امروزه فعالیت هوازی به عنوان یک راهکار پذیرفته شده درمانی برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ است؛ زیرا اثرات سودمندی روی نیمرخ گلیسمیک و عوامل خطر مرتبط با دیابت مثل امراض قلبی عروقی دارد [۱۶]. در حالی که در مطالعات زیادی اثرات فعالیت ورزشی بر جنبه‌های مختلف سلامت افراد دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است [۱۷]، اما تأثیر فعالیت بدنی بر ظرفیت و قدرت باروری این افراد کمتر مورد توجه بوده است. بنابراین در تحقیق حاضر به بررسی تغییرات رزیستین به دنبال تمرینات هوازی و ارتباط آن با باروری در موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع ۲ پرداخته شده است؛ بنابراین هدف مطالعه حاضر، بررسی این بود که احتمالاً تمرین هوازی موجب بهبود شاخص‌های باروری در موش‌های نر دیابتی نوع ۲ می‌شود و فرض دوم تحقیق این بود که ممکن است بخشی از اثرات مفید ورزش بر باروری آن‌ها از طریق کاهش رزیستین اعمال شود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود که به شیوه آزمایشگاهی انجام شد. در این تحقیق از ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ با دامنه وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و سن هشت هفته که از دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله تهران تهیه شده بودند، استفاده شد. موش‌ها در محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و در قفس‌های پلی‌کربنات (پنج موش در هر قفس) نگهداری شدند. جهت القای دیابت نوع ۲ بعد از ۱۲ ساعت ناشتا بودن موش‌های صحرایی موردنظر از محلول نیکوتین آمید (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول شده در نرمال سالین با دُز ۱۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و بعد از ۱۵

قابلیت حیات اسپرم: به منظور بررسی قابلیت حیات، اسپرم‌های هر گروه بر اساس دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی [۱۹] به روش رنگ‌آمیزی ائوزین نیگروزین رنگ شدند (تصویر شماره ۱-b). به طور خلاصه ائوزین (یک درصد، مرک، آلمان) و نیگروزین (۱۰ درصد، مرک، آلمان) در آب مقطر آماده شد. ابتدا یک حجم مخلوط محیط کشت و اسپرم با دو حجم ائوزین مخلوط و پس از گذشت ۳۰ ثانیه حجم مساوی نیگروزین به مخلوط ساخته شده اضافه شد. سپس گسترش‌های نازکی از مخلوط تهیه و پس از خشک شدن در دمای آزمایشگاه توسط میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی ۱۰۰۰، تعداد ۱۰۰ اسپرم شمارش و نسبت درصد اسپرم‌های زنده در گروه‌های مختلف محاسبه شد. در این روش سر اسپرم‌های زنده به رنگ سفید و سر اسپرم‌های مرده به رنگ قرمز متمایل به بنفش ظاهر می‌شوند.

مورفولوژی اسپرم: قبل از بررسی مورفولوژیک اسپرم‌های هر گروه ابتدا گسترش‌های تهیه‌شده از مخلوط اسپرم و محیط کشت به روش پاپانیکولاو رنگ‌آمیزی (تصویر شماره ۱-c) و پس از خشک شدن بر اساس دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی مورداستفاده قرار گرفتند. برای هر نمونه ۱۰۰ اسپرم با بزرگ‌نمایی ۱۰۰۰ توسط میکروسکوپ نوری بررسی و ناهنجاری موجود به صورت درصد بیان شد [۱۹].

آنالیز آماری

نتایج به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد برای نمونه‌های موجود در هر گروه بیان شده است. جهت آنالیز آماری پس از اطمینان از نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون برآورد نرمالی شاپیرو ویلیک و برای بررسی فرض برابری واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. پس از مشخص شدن طبیعی بودن توزیع داده‌ها و برقراری فرض برابری واریانس‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $P \leq 0.05$ استفاده شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نسخه ۱۶ نرم‌افزار آماری SPSS صورت گرفت.

Eastbiopharm) مخصوص موش صحرایی (ساخت کشور چین و تحت لیسانس کشور آمریکا) طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. سپس مقاومت به انسولین با روش مدل ارزیابی هموستاز (HOMA-IR)، به عنوان شاخص مقاومت به انسولین، با استفاده از فرمول شماره ۱ محاسبه شد:

۱.

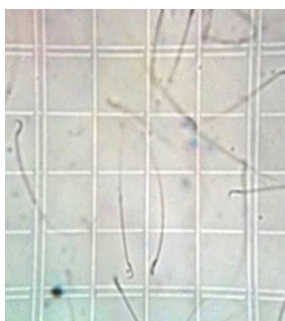
$$HOMA-IR = \frac{mmol/L}{\mu u/ml} \times \text{گلوکز} \times \text{انسولین}$$

اندازه‌گیری‌های پارامترهای اسپرم

بلافاصله بعد از تشریح حیوان و وزن کردن بیضه چپ آن، انتهای اپیدیدیم خارج شد و در پنج سی‌سی محیط کشت (DMEM-F12)(Dulbecco's Modification of Eagle's Medium) قرار گرفت. سپس به منظور خروج اسپرم به درون محیط کشت، به قطعات کوچکی بریده و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۷ درجه سانتی‌گراد آنکوبه شد. بعد از این مرحله یک میلی‌لیتر از مخلوط محیط کشت و اسپرم به ۹ میلی‌لیتر از محیط کشت اضافه رقیق و فیکس شد. شمارش سرهای اسپرم با استفاده از لام نئوبار و به روش هموسیتومتری (تصویر شماره ۱-a) انجام گرفت و سپس تعداد اسپرم‌ها در میلی‌لیتر محاسبه شد. شمارش اسپرم‌ها بر اساس دستورالعمل ارائه‌شده از طرف سازمان بهداشت جهانی^۱ انجام شد [۱۹].

قابلیت تحرک اسپرم: سنجش حرکات اسپرم بر اساس دستورالعمل ارائه‌شده توسط WHO انجام شد [۱۹]. به طور خلاصه ۱۰ میکرولیتر مخلوط محیط کشت و اسپرم روی لام مخصوص ارزیابی حرکات اسپرم قرار گرفت. حداقل پنج میدان میکروسکوپی جهت ارزیابی حرکت حداقل ۲۰۰ اسپرم از هر نمونه مورد بررسی قرار گرفت. سپس درصد اسپرم‌های متحرک محاسبه شد.

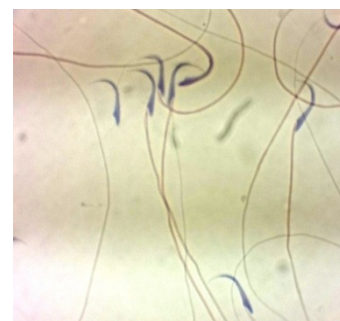
1. World Health Organization (WHO)



A



B



C

افق دانش

تصویر ۱. A نحوه شمارش اسپرم به روش هموسیتومتری، B. بررسی زنده‌مانی به روش رنگ‌آمیزی ائوزین-نیگروزین، C. بررسی مورفولوژی طبیعی به روش رنگ‌آمیزی پاپانیکولاوی

یافته‌ها

مشاهده نشد ($P=0/655$). به علاوه بین گروه دیابتی تمرین هوازی و گروه کنترل سالم در پس آزمون اختلاف معناداری مشاهده شد ($P=0/005$) (تصویر شماره ۲).

در بررسی سطح سرمی رزیستین در گروه‌های مختلف، مشاهده شد که در بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود دارد ($F=3/76, P=0/025$). در همین راستا نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که فقط بین گروه کنترل سالم با گروه کنترل دیابتی ($P=0/014$) اختلاف معناداری وجود دارد و بین گروه کنترل سالم و گروه دیابتی تمرین هوازی ($P=0/28$) و گروه دیابتی تمرین هوازی و گروه کنترل دیابتی ($P=0/409$) اختلاف معناداری مشاهده نشد (تصویر شماره ۳).

همچنین در بررسی سطح سرمی هورمون انسولین در گروه‌های مختلف مشاهده شد که در بین سطح سرمی هورمون انسولین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود دارد ($F=4/1, P=0/035$). به طوری که نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد بین گروه دیابتی تمرین هوازی و گروه کنترل

در بررسی وزن بدن بعد از ۷۰ روز اعمال متغیر مستقل، در میانگین داده‌های تفاوت معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P=0/072$) (جدول شماره ۱). میانگین داده‌های مربوط به وزن بیضه چپ، تفاوت معناداری بین گروه کنترل سالم با گروه دیابتی تمرین هوازی ($P=0/046$) و کنترل دیابتی ($P=0/021$) نشان داد (جدول شماره ۱).

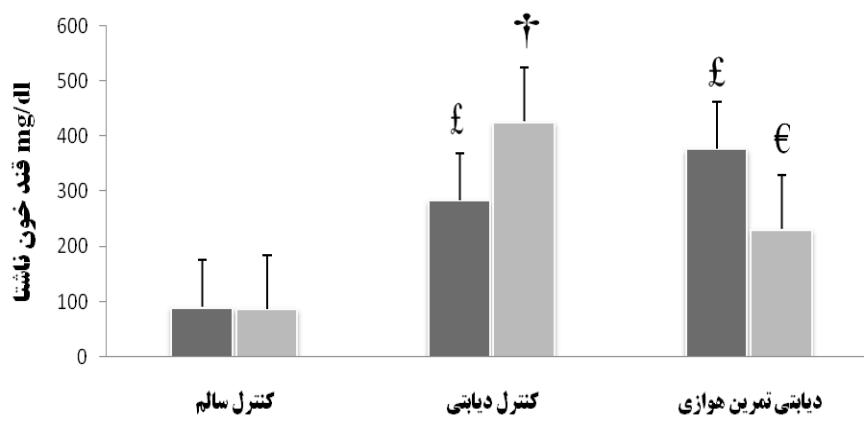
در بررسی میزان قند خون گروه‌های مختلف، قند خون ناشتا بین گروه کنترل سالم با گروه کنترل دیابتی ($P=0/007$) و بین گروه کنترل سالم با گروه تمرین هوازی دیابتی در پیش آزمون ($P=0/001$) اختلاف معنی دار وجود داشت. بین گروه دیابتی تمرین هوازی و گروه کنترل دیابتی در پیش آزمون ($P=0/345$) اختلاف معناداری وجود نداشت. در ادامه و پس از ۱۰ هفته تمرین هوازی بین گروه کنترل سالم با گروه کنترل دیابتی اختلاف معناداری وجود داشت ($P=0/001$) اما بین گروه دیابتی تمرین هوازی و گروه کنترل سالم در پس آزمون اختلاف معناداری

جدول ۱. میانگین وزن بدن و وزن بیضه چپ در گروه‌های مختلف

گروه	وزن بدن (گرم)		وزن بیضه چپ (گرم)
	پیش آزمون	پس آزمون	پس آزمون
کنترل سالم	۲۳۷/۴±۱۲	۲۹۳/۹±۴۳	۱/۶۵±۰/۱۵
کنترل دیابتی	۲۱۰/۶±۲۶	۲۴۳/۴±۴۵	۱/۲۵±۰/۳۵ ^a
تمرین هوازی دیابتی	۲۱۹/۴±۲۰	۲۲۰/۸±۳۱	۱/۲۲±۰/۳۶ ^b

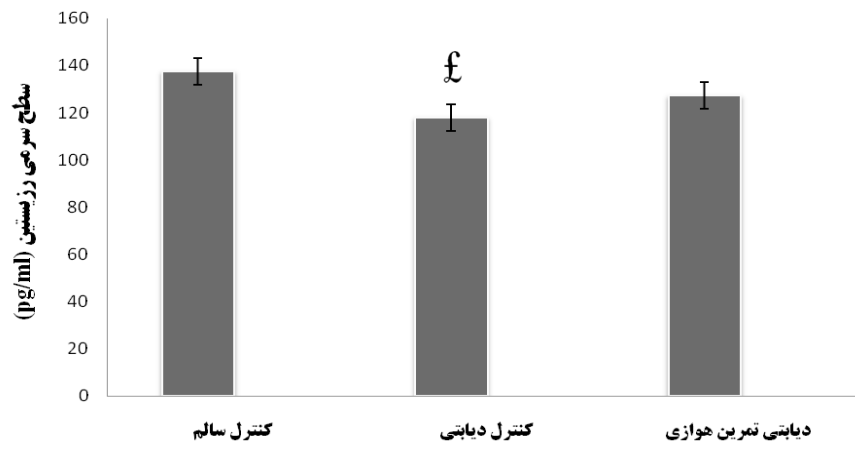
افتخ دانش

A: اختلاف معنی دار بین گروه کنترل سالم با گروه کنترل دیابتی ($P=0/046$); B: اختلاف معنی دار بین گروه کنترل سالم با گروه دیابتی تمرین هوازی ($P=0/021$).



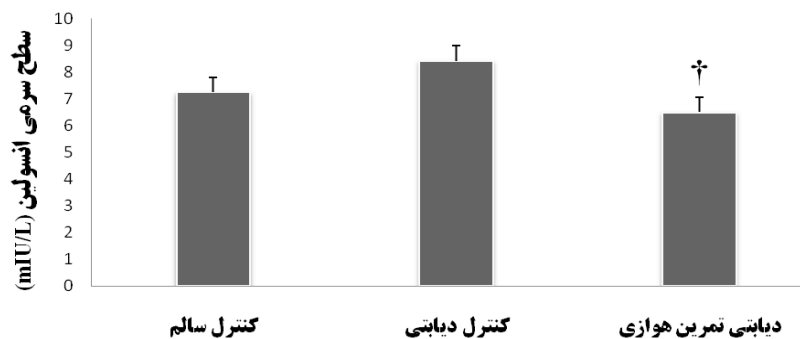
افتخ دانش

تصویر ۲. قند خون ناشتا گروه‌های تمرینی در هفته اول و انتهای برنامه تمرین هوازی بعد از ۸ هفته
 †: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم ($P<0/05$); ‡: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی ($P<0/05$); £: تفاوت معنادار نسبت به گروه دیابتی تمرین هوازی ($P<0/05$); مقادیر به صورت انحراف استاندارد میانگین بیان شده است.



افق دانش

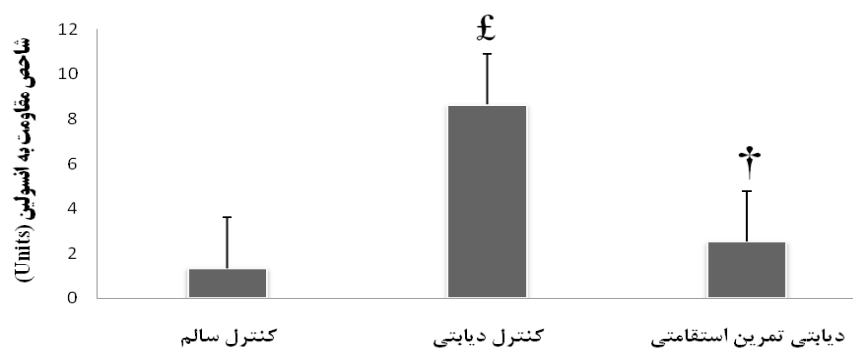
تصویر ۳. تغییرات سطح سرمی رزیستین (نانوگرم / میلی لیتر) در گروه‌های مختلف. £: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد گزارش شده است ($P < 0.05$).



افق دانش

تصویر ۴. تغییرات سطح سرمی انسولین در گروه‌های مختلف. †: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد گزارش شده است ($P < 0.05$).

دیابتی ($P = 0.032$) اختلاف معناداری وجود دارد، اما بین گروه کنترل سالم با گروه کنترل دیابتی ($P = 0.982$) و بین گروه کنترل سالم و گروه دیابتی تمرین هوازی ($P = 0.057$) اختلاف معناداری مشاهده نشد (تصویر شماره ۴).



افق دانش

تصویر ۵. تغییرات شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های مختلف. £: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم. †: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل دیابتی. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد گزارش شده است ($P < 0.05$).

جدول ۲. مقایسه پارامترهای اسپرم در گروه‌های مختلف

متغیر	گروه کنترل سالم	گروه کنترل دیابتی	گروه دیابتی تمرین هوازی	ارزش P
تعداد اسپرم (۱۰ ^۶)	۳۹/۳±۱۳/۵	۱۱/۷۵±۵/۷	۲۶/۳±۱۳/۲	۰/۰۰۱*
قابلیت تحرک (درصد)	۶۰/۸±۶/۵	۳۲/۵±۱/۱	۴۰/۳±۶/۵	۰/۰۰۱*
قابلیت حیات (درصد)	۷۷/۵±۴/۶	۲۹/۷۸±۱۶/۲	۴۱/۷±۷/۲	۰/۰۰۱*
مورفولوژی (درصد)	۹۵/۴±۱/۳	۸۵/۲۵±۷/۵	۸۷/۵±۸/۸	۰/۰۰۱* افتخ دانش

* وجود تفاوت معنادار در بین گروه‌های مورد مطالعه ($P < 0.05$)؛ داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد گزارش شده است.

یافته‌ها حاکی از آن است که دیابت ملیتوس با القای تغییرات مولکولی، کیفیت اسپرم و عملکرد آن را مورد تغییر قرار می‌دهد و در این افراد میزان بالایی از شیوع اختلالات باروری دیده می‌شود [۲۰، ۲۱]. نوروپاتی ناشی از دیابت یکی از عواملی است که می‌تواند باعث کاهش کیفیت اسپرم‌ها و افت پارامترهای آن شود. مطالعات نشان می‌دهد که دیابت از طریق کنترل اندوکراین روند اسپرماتوژنز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و تأثیر منفی بر پارامترهای استاندارد مایع سیمن دارد [۲۲، ۲۳، ۲۴]. به هر حال گزارش‌های علمی در مورد ارتباط دیابت و ناباروری محدود است. در این مطالعه اثرات دیابت بر شاخص‌های اسپرمی، مقاومت به انسولین و سطوح رزیستین در موش‌های دیابتی نوع ۲ بررسی شد.

در این ارتباط شواهد اخیر نشان می‌دهد، دیابت باعث افزایش گلوکز خون و مقاومت به انسولین می‌شود و از طریق سازوکارهایی چون افزایش استرس اکسیداتیو در بافت بیضه و تخریب سلول‌های سازنده هورمون آزادکننده گنادوتروپین در هیپوتالاموس منجر به کاهش هورمون‌های جنسی و پارامترهای باروری اسپرم می‌شود [۲۴]. همسو با این نتایج در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد پس از القای دیابت نوع ۲، سطح گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش می‌یابد. همچنین نتایج ما نشان داد پارامترهای اسپرم از جمله تعداد، مورفولوژی، زنده‌مانی و قابلیت تحرک اسپرم موش‌های دیابتی کمتر از گروه کنترل سالم بود. در این ارتباط و همسو با یافته‌های پژوهش حاضر رزونی و همکاران (۲۰۱۴) دریافتند که حجم مایع سیمن، تعداد، مورفولوژی، زنده‌مانی و قابلیت تحرک اسپرم در افراد دیابتی کمتر از افرادی با شرایط طبیعی است [۲۵]. در بررسی دیگری در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ مشخص شد که شیوع ناباروری در این افراد بالاست و همچنین حدود نیمی از این افراد چاق یا دارای اضافه‌وزن بودند [۲۰]. در مطالعات انجام‌شده روی مدل‌های حیوانی دیابتی شده به وسیله استرپتوزوسین، نقص در فعالیت بافت بیضه، سطح هورمون‌های جنسی و پارامترهای اسپرمی مشاهده شده است [۲۶]. همچنین کاهش تعداد اسپرم و افزایش اسپرم‌های ناهنجار

در بررسی شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در گروه‌های مختلف مشاهده شد که در بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود دارد ($F=16/79$, $P=0/000$). به طوری که بین گروه کنترل سالم با گروه کنترل دیابتی ($P=0/003$) و بین گروه دیابتی تمرین هوازی و گروه کنترل دیابتی ($P=0/003$) تفاوت معناداری وجود داشت، اما بین گروه کنترل سالم و گروه دیابتی تمرین هوازی ($P=0/689$) تفاوت معناداری مشاهده نشد (تصویر شماره ۵).

نتایج در مورد مقایسه تعداد اسپرم گروه‌ها نشان داد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها وجود دارد ($F=12/51$, $P=0/001$). تعداد اسپرم به طور معنی‌دار در گروه کنترل دیابتی کمتر از گروه کنترل سالم ($P=0/001$) و گروه دیابتی تمرین هوازی ($P=0/038$) است. به علاوه تعداد اسپرم در گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیابتی تمرین هوازی بود ($P=0/036$). همچنین بررسی قابلیت تحرک اسپرم نشان داد که در بین گروه‌های مختلف تفاوت معناداری وجود دارد ($F=12/51$, $P=0/0001$). نتایج آزمون توکی نشان داد تحرک اسپرم به طور معنی‌دار در گروه کنترل سالم به طور معنی‌دار بیشتر از گروه کنترل دیابتی ($P=0/001$) و گروه دیابتی تمرین هوازی ($P=0/001$) است. همچنین بین درصد اسپرم‌های زنده گروه‌های مختلف تفاوت معناداری وجود داشت ($P=0/001$, $F=18/31$). قابلیت حیات اسپرم به طور معنی‌دار در گروه کنترل دیابتی کمتر از گروه کنترل سالم ($P=0/001$) و گروه دیابتی تمرین هوازی ($P=0/002$) است. به علاوه قابلیت حیات اسپرم در گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیابتی تمرین هوازی بود ($P=0/031$). نتایج مورفولوژی اسپرم نشان داد که بین گروه‌های مختلف تفاوت معناداری وجود دارد ($F=4/19$, $P=0/02$). میانگین درصد مورفولوژی‌های طبیعی اسپرم به طور معنی‌دار در گروه کنترل سالم بیشتر از گروه کنترل دیابتی ($P=0/001$) و گروه دیابتی تمرین هوازی ($P=0/02$) است. (جدول شماره ۲).

بحث

دیابت و پیامدهای منفی آن در جهان رو به افزایش است.

با شرایط دیابتی مرتبط است [۵].

در مطالعات گزارش شده است که رزیستین و گیرنده‌های آن توسط انواع مختلف سلول‌های غده جنسی مردان از جمله سلول‌های لیدیک اسپرماتوزا بیان می‌شوند [۱۵]. مشخص شده است که این آدیپوکین محور HPG را تحت تأثیر منفی قرار داده که پیامد آن کاهش تولید هورمون‌های جنسی از جمله تستوسترون است [۲۷]. از طرفی شواهد اخیر نشان می‌دهد بین سطوح سرمی رزیستین، توده چربی و مقاومت انسولین همبستگی مثبتی وجود دارد [۲۸]. لی و همکاران (۲۰۰۶) بیان کردند که رزیستین پلازما به طور مثبت با BMI، گلوکز خون، تری‌گلیسرید و شاخص مقاومت به انسولین ارتباط دارد و ممکن است تغییرات سرمی این هورمون، در بهبود مقاومت به انسولین ناشی از دیابت مؤثر باشد [۱۲]. نوگریس و همکاران (۲۰۰۴) موافق تحقیق حاضر گزارش کردند، سطح سرمی رزیستین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم بالاتر است. به علاوه در مردان مبتلا به دیابت، افزایش میزان رزیستین سرمی موجب کاهش عملکرد غده جنسی و مهار سیگنال استروئیدوزن در بیضه‌ها می‌شود که ارتباط بین افزایش رزیستین، کاهش تستوسترون و افزایش اختلالات جنسی و ناباروری به‌خوبی مورد تأیید قرار گرفت [۱۴].

در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد پس از القای دیابت نوع ۲ سطوح سرمی رزیستین افزایش می‌یابد. درواقع نتیجه مطالعه حاضر از این عقیده حمایت می‌کند که احتمالاً دیابت با افزایش سطوح رزیستین همراه است و اینکه حداقل بخشی از سازوکارهای اختلالات باروری در این افراد به سطوح افزایش‌یافته رزیستین مربوط می‌شود. همچنین می‌توان چنین استنباط کرد که افزایش قند خون به دنبال دیابت با ایجاد تغییر در میزان هورمون‌های دخیل در فرایند اسپرماتوزن و نیز ایجاد تغییرات ساختاری در سطح اندامک‌های سلولی باعث اختلال در روند اسپرماتوزن و در نتیجه کاهش باروری می‌شود [۲۹].

از سوی دیگر بیان شده است ورزش و فعالیت بدنی یک راهکار مؤثر برای پیشگیری از عوارض ناشی از دیابت است. ما دریافتیم که متعاقب ۱۰ هفته تمرین هوازی، در مقاومت به انسولین و سطح گلوکز ناشتای خون بین موش‌های گروه تمرین دیابتی نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری به وجود می‌آید که این نتایج با یافته‌های اسماعیلی و همکاران (۲۰۱۵) همسوست [۳۰]. همچنین، افشون‌پور و همکاران (۲۰۱۶)، کاهش غلظت گلوکز خون، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین گروه تمرین در مقایسه با پیش‌آزمون و گروه کنترل را گزارش کردند [۳۱]. به طور کلی اثرات کنترل گلیسمیک ورزش در شرایط دیابتیک به‌خوبی تأیید شده است [۳۰]. به علاوه مطالعات به‌خوبی نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی با شدت متوسط منجر به بهبود ظرفیت باروری جنس نر می‌شود [۳۲]. در مطالعه‌ای پالم‌ر و همکاران

(۲۰۱۲) گزارش کردند که ۱۰ هفته رژیم غذایی و ورزش منجر به کاهش بافت چربی و بهبود تعداد، تحرک‌پذیری و مورفولوژی اسپرم در موش‌های چاق می‌شود [۳۳]. به علاوه هاکنوسن و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که چاقی با کاهش کیفیت مایع سیمین و تغییر نیمرخ هورمون‌های جنسی همراه است و شرکت در ۱۴ هفته برنامه کاهش وزن موجب بهبود کیفیت مایع سیمین و قدرت باروری می‌شود [۳۴]. همچنین، مطالعات نشان می‌دهند که تمرینات هوازی منجر به افزایش تولید تستوسترون همراه با افزایش تولید اسپرم و افزایش باروری در افراد با شرایط طبیعی می‌شود [۳۵]. موافق با این نتایج در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد پس از انجام تمرینات هوازی فاکتورهای اسپرمی از جمله تعداد و زنده‌مانی اسپرم در موش‌های دیابتی بهبود می‌یابد. در مجموع، مطالعات نشان می‌دهد که ورزش با شدت متوسط احتمالاً از طریق سازوکارهایی چون بهبود وضعیت گلیسمیک، شرایط اندوکرائینی، استرس اکسیداتیو و ترکیب بدنی به افزایش قدرت باروری جنس نر منجر می‌شود [۳۶].

در پژوهش حاضر پس از انجام تمرین هوازی تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی رزیستین بین دو گروه تمرین دیابتی و کنترل دیابتی مشاهده نشد. در این راستا و همسو با یافته‌های پژوهش حاضر حقیقی و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه‌ای تأثیر یک دوره تمرینات هوازی بر میزان رزیستین سرم در مردان چاق را بررسی کردند و نتایج آن‌ها تغییرات معناداری در سطوح رزیستین را نشان نداد [۳۷]. همچنین گیاندوپولو و همکاران (۲۰۰۵) پس از ۱۴ هفته تمرین هوازی عدم تغییر سطوح رزیستین و کاهش مقاومت به انسولین را مشاهده کردند [۳۸]. در مقابل پرس‌گین (۲۰۰۶) و همکاران افزایش رزیستین را پس از یک دوره تمرین هوازی مشاهده کردند [۳۹]. به طوری که ملاحظه می‌شود نتایج در مورد پاسخ رزیستین به ورزش متناقض است؛ چراکه در برخی مطالعات افزایش [۳۹]، عدم تغییر [۴۰] و یا کاهش [۴۱] سطح رزیستین پس از یک دوره تمرین ورزشی گزارش شده است. این مغایرت در نتایج را می‌توان به تفاوت در ویژگی‌های آزمودنی‌ها، نوع و شدت تمرینات، مدت پروتکل، الگوهای تمرینی و نوع کیت و دقت روش‌های اندازه‌گیری نسبت داد؛ بنابراین بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر، بهبود وضعیت شاخص‌های اسپرمی در موش‌های دیابتی به تغییرات سرمی رزیستین مربوط نمی‌شود و احتمالاً سازوکارهای دیگری درگیر هستند که مستلزم بررسی بیشتر در این زمینه است. به نظر می‌رسد بهبود پارامترهای اسپرم (تعداد، تعداد اسپرم، قابلیت تحرک، قابلیت حیات و مورفولوژی) متعاقب ۱۰ هفته تمرین هوازی با کاهش قند خون و شاخص مقاومت به انسولین در ارتباط است. با وجود این محدودیت‌های این مطالعه می‌تواند مدل دیابت ما باشد؛ به طوری که دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین نیکوتین‌آمید یک تقلید از مدل القای دیابت نوع ۱ است و این مدل دقیقاً شبیه‌سازی دیابت نوع ۲ در انسان نیست. گرچه انواع جنبه‌های پاتوفیزیولوژیک و مولکولی

دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ شایع هستند، برخی از خصوصیات ممکن است متفاوت باشد و عموماً این الگو را به دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین محدود می‌کند.

نتیجه‌گیری

این یافته‌ها شواهد متقاعدکننده‌ای را فراهم می‌کند که تمرین هوازی با شدت متوسط ممکن است مستقل از تغییرات رزیستین، پارامترهای اسپرم و مقاومت به انسولین را در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بهبود بخشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کد اخلاق این پژوهش (IR.Arakmu.rec.1394.329) از کمیته اخلاق طرح‌های پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک اخذ شده است.

حامی مالی

این مقاله از پایان‌نامه کارشناسی ارشد لیلی محمدی در دانشگاه اراک، دانشکده علوم ورزشی، رشته فیزیولوژی ورزش استخرج و بدون دریافت کمک مالی انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

ایده اصلی: عباس صارمی و محمد پرستش؛ نگارش مقاله، تأیید نهایی مقاله: عباس صارمی، محمد پرستش و لیلی محمدی؛ جمع‌آوری داده، تفسیر داده‌ها: لیلی محمدی.

تعارض منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

- [1] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286(3):327-34. [DOI:10.1001/jama.286.3.327] [PMID]
- [2] Nasli-Esfahani E, Farzadfar F, Kouhnavard M, Ghodssi-Ghassemabadi R, Khajavi A, Peimani M, et al. Iran Diabetes Research Roadmap (IDRR) study: A preliminary study on diabetes research in the world and Iran. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2017; 16:9. [DOI:10.1186/s40200-017-0291-9] [PMID] [PMCID]
- [3] Hamilton BE, Ventura SJ. Fertility and abortion rates in the United States, 1960-2002. *International Journal of Andrology*. 2006; 29(1):34-45. [DOI:10.1111/j.1365-2605.2005.00638.x] [PMID]
- [4] Lutz W. Fertility rates and future population trends: Will Europe's birth rate recover or continue to decline? *International Journal of Andrology*. 2006; 29(1):25-33. [DOI:10.1111/j.1365-2605.2005.00639.x] [PMID]
- [5] Ballester J, Muñoz MC, Domínguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodríguez-Gil JE. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms. *Journal of Andrology*. 2004; 25(5):706-19. [DOI:10.1002/j.1939-4640.2004.tb02845.x] [PMID]
- [6] Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1832(5):626-35. [DOI:10.1016/j.bbdis.2013.01.011] [PMID]
- [7] Vignon F, Le Faou A, Montagnon D, Pradignac A, Cranz C, Winiszewsky P, et al. Comparative study of semen in diabetic and healthy men. *Diabète & Métabolisme*. 1991; 17(3):350-4. [PMID]
- [8] Aitken RJ, Koppers AJ. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa. *Asian Journal of Andrology*. 2011; 13(1):36-42. [DOI:10.1038/aja.2010.68] [PMID] [PMCID]
- [9] Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocrine Journal*. 2006; 53(2):189-95. [DOI:10.1507/endocrj.53.189] [PMID]
- [10] Aruna B, Ghosh S, Singh AK, Mande SC, Srinivas V, Chauhan R, et al. Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages. *Biochemistry*. 2003; 42(36):10554-9. [DOI:10.1021/bi034782v] [PMID]
- [11] Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science (London, England: 1979)*. 2005; 109(3):243-56. [DOI:10.1042/CS20050078] [PMID]
- [12] Lu HL, Wang HW, Wen Y, Zhang MX, Lin HH. Roles of adipocyte derived hormone adiponectin and resistin in insulin resistance of type 2 diabetes. *World Journal of Gastroenterology*. 2006; 12(11):1747-51. [DOI:10.3748/wjg.v12.i11.1747] [PMID] [PMCID]
- [13] Tsatsanis C, Dermizaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Myrtas V, Margioris AN. The impact of adipose tissue-derived factors on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) axis. *Hormones*. 2015; 14(4):549-62. [DOI:10.14310/horm.2002.1649] [PMID]
- [14] Nogueiras R, Barreiro ML, Caminos JE, Gaytán F, Suominen JS, Navarro VM, et al. Novel expression of resistin in rat testis: Functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. *Journal of Cell Science*. 2004; 117(Pt 15):3247-57. [DOI:10.1242/jcs.01196] [PMID]
- [15] Normandin JJ, Murphy AZ. Somatic genital reflexes in rats with a nod to humans: Anatomy, physiology, and the role of the social neuropeptides. *Hormones and Behavior*. 2011; 59(5):656-65. [DOI:10.1016/j.yhbeh.2011.02.006] [PMID] [PMCID]
- [16] No Authors Listed. Hip osteoarthritis can be treated with exercise. While no cure exists to date for this degenerative disease, exercise therapy can help alleviate symptoms and stave off surgery. *DukeMedicine Healthnews*. 2014; 20(12):3. [PMID]
- [17] Kadoglou N, Perrea D, Iliadis F, Angelopoulou N, Liapis C, Alevizos M. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(3):719-21. [DOI:10.2337/dc06-1149] [PMID]
- [18] Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiology & Behavior*. 2015; 147:78-83. [DOI:10.1016/j.physbeh.2015.04.012] [PMID]
- [19] Wang Y, Yang J, Jia Y, Xiong C, Meng T, Guan H, et al. Variability in the morphologic assessment of human sperm: Use of the strict criteria recommended by the World Health Organization in 2010. *Fertility and Sterility*. 2014; 101(4):945-9. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.12.047] [PMID]
- [20] La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes mellitus and sperm parameters. *Journal of Andrology*. 2012; 33(2):145-53. [DOI:10.2164/jandrol.111.013193] [PMID]
- [21] Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverses obesity associated hypogonadotrophic hypogonadism: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2013; 168(6):829-43. [DOI:10.1530/EJE-12-0955] [PMID]
- [22] Singh AK, Tomarz S, Chaudhari AR, Singh R, Verma N. Type 2 diabetes mellitus affects male fertility potential. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014; 58(4):403-6. [PMID]
- [23] Daubresse JC, Meunier JC, Wilmotte J, Luyckx AS, Lefebvre PJ. Pituitary-testicular axis in diabetic men with and without sexual impotence. *Diabète & Métabolisme*. 1978; 4(4):233-7. [PMID]
- [24] Rama Raju GA, Jaya Prakash G, Murali Krishna K, Madan K, Siva Narayana T, Ravi Krishna CH. Noninsulin-dependent diabetes mellitus: Effects on sperm morphological and functional characteristics, nuclear DNA integrity and outcome of assisted reproductive technique. *Andrologia*. 2012; 44 Suppl 1:490-8. [DOI:10.1111/j.1439-0272.2011.01213.x] [PMID]
- [25] Chandrashekar V, Bartke A. The impact of altered insulin-like growth factor-I secretion on the neuroendocrine and testicular functions. *Minerva Ginecologica*. 2005; 57(1):87-97.
- [26] Amaral S, Moreno AJ, Santos MS, Seica R, Ramalho-Santos J. Effects of hyperglycemia on sperm and testicular cells of Goto-Kakizaki and streptozotocin-treated rat models for diabetes. *Theriogenology*. 2006; 66(9):2056-67. [DOI:10.1016/j.theriogenology.2006.06.006] [PMID]
- [27] Morash BA, Wilkinson D, Ur E, Wilkinson M. Resistin expression and regulation in mouse pituitary. *FEBS Letters*. 2002; 526(1-3):26-30. [DOI:10.1016/s0014-5793(02)03108-3] [PMID]
- [28] Qatanani M, Szwegold NR, Greaves DR, Ahima RS, Lazar MA. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009; 119(3):531-9. [DOI:10.1172/JCI37273] [PMID] [PMCID]
- [29] Roessner C, Paasch U, Kratzsch J, Glander HJ, Grunewald S. Sperm apoptosis signaling in diabetic men. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25(3):292-299. [DOI:10.1016/j.rbmo.2012.06.004] [PMID]
- [30] Esmaeili M, Bijeh N, Ghahremani Moghadam M. [Effect of combined aerobic and resistance training on aerobic fitness, strength, beta-endorphin, blood glucose level, and insulin resistance in women with type II

- diabetes mellitus (Persian)]. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2018; 21(6):34-46. [DOI:10.22038/IJOGI.2018.11631]
- [31] Afshon Pour MT, Habibi AH, Ranjbar RA. [Effects of continuous aerobic exercise training on plasma concentration of apelin and insulin resistance in type 2 diabetic men (Persian)]. *Armaghane Danesh*. 2016; 21(1):57-70. <http://armaghanj.yums.ac.ir/article-1-1148-en.html>
- [32] Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, García-Manso JM, Vaamonde-Lemos R, Swanson RJ, Oehninger SC. Response of semen parameters to three training modalities. *Fertility and Sterility*. 2009; 92(6):1941-6. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.09.010] [PMID]
- [33] Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis*. 2012; 2(4):253-63. [DOI:10.4161/spmg.21362] [PMID] [PMCID]
- [34] Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reproductive Health*. 2011; 8:24. [DOI:10.1186/1742-4755-8-24] [PMID] [PMCID]
- [35] Parastesh M, Heidarianpour A, Sadegh M. Investigating the effects of endurance, resistance and combined training on reproductive hormones and sperm parameters of streptozotocin-nicotinamide diabetic male rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2019; 18(2):273-9. [DOI:10.1007/s40200-018-0380-4] [PMID]
- [36] du Plessis SS, Kashou A, Vaamonde D, Agarwal A. Is there a link between exercise and male factor infertility? *The Open Reproductive Science Journal*. 2011; 3:105-13. [DOI:10.2174/1874255601103010105]
- [37] Haghighi AH, Yarahmadi H, Iidarabadi A, Raffiepoor AR. [Effect of a period of aerobic training on serum resistin level in obese men (Persian)]. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2013; 56(1):31-8. [DOI:10.22038/MJMS.2013.456]
- [38] Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, Weinstock RS, Baynard T, Figueroa A, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2005; 54(7):866-75. [DOI:10.1016/j.meeabol.2005.01.033] [PMID]
- [39] Perseghin G, Burska A, Lattuada G, Alberti G, Costantino F, Ragogna F, et al. Increased serum resistin in elite endurance athletes with high insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2006; 49(8):1893-900. [DOI:10.1007/s00125-006-0267-7] [PMID]
- [40] Jones TE, Basilio JL, Brophy PM, McCammon MR, Hickner RC. Long-term exercise training in overweight adolescents improves plasma peptide YY and resistin. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2009; 17(6):1189-9. [DOI:10.1038/oby.2009.11] [PMID] [PMCID]
- [41] Roberts CK, Izadpanah A, Angadi SS, Barnard RJ. Effects of an intensive short-term diet and exercise intervention: Comparison between normal-weight and obese children. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013; 305(5):R552-7. [DOI:10.1152/ajpregu.00131.2013] [PMID] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank
