

## تأثیر تمرین هوازی به همراه رژیم غذایی پرچرب بر بیان پروتئین kiss1، گیرنده کیسپتین گنادی بیضه، FSH و LH موش های صحرائی نر نوجوان

رقیه پوزش جدیدی<sup>۱</sup>✉، جبرئیل پوزش جدیدی<sup>۲</sup>، میرعلی رضا نورآذر<sup>۳</sup>، مریم محمدی خشکناز<sup>۴</sup>

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۱۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۳۰

### چکیده

۱. استادیار، گروه تربیت بدنی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران  
✉ نویسنده مسئول: Poozesh@iaut.ac.ir  
۲. استادیار، گروه تربیت بدنی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران  
۳. استادیار، گروه دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران  
۴. کارشناسی ارشد تربیت بدنی، گروه تربیت بدنی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

**هدف:** در این پژوهش اثرات یک دوره تمرین هوازی به همراه رژیم غذایی پرچرب بر بیان پروتئین kiss1، گیرنده کیسپتین گنادی بیضه، FSH و LH موش های صحرائی نر نوجوان بررسی گردید.  
**روش شناسی:** ۴۰ سر موش نر نوجوان (۳۰ روزه) به طور تصادفی به چهار گروه: رژیم معمولی کنترل، رژیم معمولی تمرین، رژیم پرچرب کنترل و رژیم پرچرب تمرین تقسیم شدند. گروه تغذیه پرچرب به مدت ۳۰ روز تحت رژیم غذایی پرچرب (HF: ۵/۸۱۷ kcal/g) قرار گرفتند. از روز ۶۰ به بعد رژیم غذایی با چربی معمولی (۳/۸۰۱ kcal/g) اعمال شد. برنامه تمرین هوازی به مدت ۴ هفته سه بار در هفته (۱۲ جلسه و از روز هفتم تا نود و هشتمام زندگی) انجام شد.  
**یافته‌ها:** نتایج نشان داد رژیم پرچرب سبب کاهش معنی‌دار محتوای کیسپتین و گیرنده کیسپتین گنادی موش‌های نر شد و تمرین نیز آنها را افزایش داد. همچنین، رژیم پرچرب سبب کاهش معنی‌دار مقدار هورمون LH خون موش‌های نر آن را شد و تمرین نیز افزایش داد. تمرین سبب افزایش مقدار هورمون FSH گردش خون و رژیم پرچرب سبب کاهش FSH موش‌های نر شد.  
**نتیجه‌گیری:** در کل نتایج نشان داد که رژیم پرچرب سبب کاهش مقدار کیسپتین و گیرنده آن در بیضه موش‌ها همراه با کاهش هورمون‌های FSH و LH گردش خون می‌شود. از طرفی تمرین هوازی آثار کاملاً مخالف با رژیم پرچرب دارد؛ اما، فقط تا حدی قادر است که این اثر منفی ناشی از رژیم پرچرب را جبران کند و در هر حال، قادر به برطرف کردن کلیه آثار سوء آن نیست.

**واژگان کلیدی:** رژیم غذایی پرچرب، تمرین هوازی، kiss1، کیسپتین، نوجوان

ISSN: ۸۹۶۰-۲۹۸۰

تمامی حقوق این مقاله برای نویسندگان محفوظ است.

### ارجاع دهی:

پوزش جدیدی رقیه، پوزش جدیدی جبرئیل، نورآذر میرعلی رضا، محمدی خشکناز مریم. اثرات یک دوره تمرین به همراه رژیم غذایی پرچرب بر بیان پروتئین kiss1، گیرنده کیسپتین گنادی بیضه، FSH و LH موش های صحرائی نر نوجوان. پژوهش در تغذیه ورزشی. ۱۴۰۱؛ ۳(۱): ۱۱-۲۲. doi: 10.22034/REN.2023.140123.1023



## Effect of Aerobic Exercise and High-Fat Diet on Kiss1, Kisspeptin Receptor mRNA Expression, and LH and FSH Levels in Testes of Adolescent Male Rats

Roghayeh Pouzesh Jadidi<sup>1✉</sup>, Jabrael pouzesh jadidi<sup>2</sup>, Mir Ali Reza Nourazar<sup>3</sup>, Mariam Mohamadi Khoshknab<sup>4</sup>

Received: 2023/11/21

Accepted: 2023/12/10

### Abstract

**Aims:** This study aimed to investigate the effects of aerobic training and a high-fat diet on the expression of Kiss1 and Kisspeptin receptor mRNA in the testes, and levels of LH and FSH in adolescent male rats.

**Methods:** Forty young male rats (30 days old) were randomly assigned to one of four groups: normal diet control (NDC), normal diet training (NDT), high fat diet control (HFDC), and high fat diet training (HFDT). The rats in the HFD groups were fed a high-fat diet (5.817 kcal/g) for 30 days, while the normal diet (3.801 kcal/g) was continued until the 60th day of their life. Aerobic training was carried out for four weeks and involved three training sessions from the 70th to 98th days of their life.

**Results:** The results showed that high-fat diet caused a significant decrease in kisspeptin and gonadal kisspeptin receptor content of male rats, and exercise also increased them. Also, the high-fat diet caused a significant decrease in the amount of LH hormone in the blood of male rats, and exercise also increased it. Exercise training increased circulating FSH and high-fat diet decreased FSH in male rats.

**Conclusion:** Overall, the results showed that a high-fat diet decreases the amount of kisspeptin and its receptor in the testicles of rats along with a decrease in circulating FSH and LH hormones. On the other hand, aerobic exercise has completely opposite effects to a high-fat diet; However, it is only partially able to compensate for this negative effect caused by a high-fat diet, and in any case, it is not able to eliminate all its bad effects.

**Keywords:** HFD, aerobic training, Kiss, Kisspeptin, young.

<sup>1✉</sup> Assistant Prof.,  
Department of Physical  
Education, Tabriz  
branch, Islamic Azad  
University, Tabriz, Iran.

✉ **Corresponding:**  
[Poozesh@iaut.ac.ir](mailto:Poozesh@iaut.ac.ir)

<sup>2</sup> Department of Physical  
Education, Tabriz branch,  
Islamic Azad University,  
Pasdaran Highway, Tabriz,  
Iran.

<sup>3</sup> Assistant Prof.,  
Department of Vet,  
Tabriz branch, Islamic Azad  
University, Tabriz, Iran.

<sup>4</sup> MA student of Physical  
Education, Department of  
Physical Education,  
Tabriz branch, Islamic Azad  
University, Tabriz, Iran.

ISSN:2980-8960

**All rights of this article  
are reserved for authors.**

### Citation:

Pouzesh Jadidi, R. Pouzesh Jadidi, J. Nourazar, M A R. Mohammadi Khoshknab, M, Effects of aerobic training and Fed with High Fat Diet on Kiss1, Kisspeptin receptor mRNA expression of Testis, LH and FSH in Adolescent male rats. *Research in Exercise Nutrition*, 2022. 1(3): p.11-22-.doi.org/10.22034/REN.2023.140123.1023

## مقدمه

همزمان با افزایش آمار جهانی ناباروری در مردان، در سه دهه اخیر بروز چاقی در بین مردان واقع در سنین باروری نیز حدود سه برابر افزایش داشته است (۱). دانشمندان با انجام مطالعات مختلف، ارتباط بین افزایش چاقی و کاهش باروری در جنس مذکر را گزارش کرده‌اند (۲). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که اثرات بد چاقی بر سیستم تولیدمثلی جنس مذکر تنها محدود به کاهش کیفیت اسپرمها نمی‌شود، بلکه چاقی می‌تواند با ایجاد آسیب‌هایی در سطح مولکولی و بر سطح سلولهای زایای بیضه، سبب اختلال در تولید، بلوغ و عملکرد اسپرمها گردد (۲). نکته جالب پژوهش‌های اخیر این است که چاقی و رژیم غذایی والد نر می‌تواند با بروز بیماری‌های متابولیک و نقایص عملکرد جنسی در فرزندان (نر و یا ماده) نیز ارتباط داشته باشد. یافته‌های اخیر دانشمندان سال گذشته نیز به این مطلب دامن زده است که رژیم غذایی و چاقی در جنس مذکر می‌تواند با ایجاد مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک، ساختارهای مولکولی سلول‌های جنسی را دچار تغییر نماید (۴). این یافته‌ها سبب شده است که نقش اثرگذار سلامت مردان بر سیمای سلامتی و بیماری نسل آینده، پر رنگتر از گذشته مطرح شود. از این رو امروزه انجام مطالعات در حیطه بررسی اثرات رژیم‌های غذایی بر عملکرد تولید مثلی جنس مذکر افزایش یافته است.

در حال حاضر آمار ناباروری در سراسر دنیا ۸۰-۶۰ میلیون زوج تخمین زده می‌شود (۳). شیوع ناباروری در ایران در مناطق مختلف متفاوت است؛ با این حال میانگین کل ناباروری در ایران ۹/۱۰٪ گزارش شده است (۴). تغییرات هورمونی مختلف با چاقی همراه هستند (۵) که می‌توانند مسئول تغییر در پارامترهای اسپرم و عملکرد جنسی غیر طبیعی باشند (۶). شواهد نشان می‌دهد که در مردان چاق در بافت چربی اندروژن بیشتری تبدیل به استروژن شده و نیز سطح تستوسترون سرم کاهش می‌یابد (۷). از طرفی غلظت گنادوتروپین‌ها با افزایش فیدبک منفی استروژن بر هیپوفیز دچار کاهش می‌شود (۸، ۶). در این راستا، در بین عوارض مختلف چاقی اخیراً تأثیر آن بر ناباروری توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۹). چاقی شدید بر رشد طبیعی بلوغ تأثیر می‌گذارد که می‌تواند منجر به اختلال گنادی، اختلالات قاعدگی و حتی ناباروری شود. مطالعات نشان داده‌اند که چاقی یکی از علل مهم اختلال تولید مثل مردان است (۱۰) و دوره‌های طولانی اختلالات در تنظیمات متابولیسم انرژی ممکن است منجر به کاهش عملکرد تولید مثل در مردان چاق شود (۱۱).

اخیراً مشخص شده است که پروتئین کیسپتین (محصول ژن KISS1) و گیرنده آن به عنوان یک تنظیم کننده حیاتی در ادغام سیگنال‌های مرکزی و محیطی با آزادسازی گنادوتروپین‌ها

عمل می‌کنند؛ بنابراین نقشی اساسی در کنترل باروری دارند (۱۲). کیسپتین (Kp) در جفت (به میزان بالا)، پانکراس، کلیه، کبد، شش، پروستات و رودی باریک نیز بیان می‌شود (۱۳). Kp محصول پروتئینی رمز شده به وسیله ژن KISS1 است که به عنوان لیگاند طبیعی GPR54 محسوب می‌شود. اخیراً سیستم KISS1-GPR54 به عنوان دروازه‌بان نورون‌های GnRH که در فعال‌سازی بلوغ و تنظیم آن توسط استروئیدهای گونادی و احتمالاً فاکتورهای متابولیک دخیلند، ضروری دانسته شده است. در چندین مطالعات نشان داده است که تزریق کیسپتین چه به صورت مرکزی و چه به صورت محیطی، موجب تحریک ترشح گنادوتروپین‌ها می‌شود (۱۴). علاوه بر این، گزارش شده است که چاقی بر روی باروری مردان از طریق محور HPG (هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادی) تأثیر می‌گذارد، با این وجود جزئیات دقیق هنوز مشخص نشده است (۱۵). سانچز و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند استرس تغذیه‌ای، بویژه رژیم غذایی پرچرب (HFD)، تأثیر مهمی بر عملکرد متابولیکی و گنادوتروپیک دارد و چاقی ناشی از HFD باعث کاهش بیان هیپوتالاموس Kiss1/kisspeptin می‌شود (۱۶). همچنین، نتایج مشابهی نیز نشان داد در موش‌های چاق نر بیان mRNA سطوح Kiss1 هیپوتالاموس به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود (۱۷). با این حال، مطالعه براون و همکاران (۲۰۰۸) براون ۲ نشان داد که سطح mRNA هیپوتالاموس Kiss1 به طور قابل توجهی در موش صحرایی که به مدت ۱۲ هفته با رژیم غذایی با چربی بالا تغذیه شد، افزایش یافت (۱۸). لوکو و همکاران (۲۰۰۷) نیز گزارش کردند در موش‌های نر پس از رژیم غذایی با چربی بالا به مدت ۱۶ هفته، اگر چه وزن بدن به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود، تفاوت معنی‌داری بین گروه چاق و گروه کنترل در سطوح هیپوتالاموس Kiss1 و Kiss1 r mRNA وجود نداشت (۱۹). در این راستا، از نقش مرکزی Kiss1 به عنوان محور ارتباطی بین متابولیسم و تولیدمثل حمایت شده است (۱۵). مطالعات نشان می‌دهند کیسپتین مهمترین سیگنال انتقال اطلاعات مربوط به متابولیسم بدن و محور تولیدمثلی نورواندوکرین ۳ می‌باشد (۱۶، ۲۰). با این حال، مطالعات اندکی تغییرات کیسپتین و Kiss1، رژیم غذایی پرچرب، تمرین هوازی و ناباروری را مورد بررسی قرار داده‌اند. لذا، با توجه به تناقضات موجود در مطالعات قبلی (۱۶-۱۹) و اطلاعات بسیار اندک در زمینه تغییرات Kiss1 و Kisspeptin و رژیم غذایی پرچرب و

1. G protein-coupled receptor
2. Brown
3. neuroendocrine reproductive axis

جلسه تمرین، حداقل حدود ۱۰ دقیقه در داخل دستگاه خاموش نوارگردان قرار داده می‌شدند.

پس از پایان مداخله حیوانات با استفاده از تزریق صفاقی کتامین (۳۰-۵۰ mg/kg) و زایلازین (۳-۵ mg/kg) بی‌هوش و سپس موش‌ها در مقید کننده قرار داده شده و دم در ظرفی حاوی آب گرم قرار گرفته و مالش داده شد. بعد از مشخص تر شدن رگ‌ها خون‌گیری انجام شد. خون هر موش به درون یک اپندروف که حاوی ماده ضد انعقاد EDTA بود، جمع آوری شد. بعد از اتمام کار خون‌گیری نمونه‌ها در دستگاه سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ در مدت ۱۵-۱۲ دقیقه قرار داده شدند. سرم‌های خون جدا شده در اپندروف‌های دیگری قرار داده شده سپس با استفاده از کیت‌های آزمایش (شرکت Merk آلمان) هورمون‌های LH و FSH به روش الایزا اندازه‌گیری شدند. در ادامه موش‌ها کشته شدند و پس از کشتار بافت بیضه استخراج و جهت مطالعات ژنی مورد ارزیابی قرار گرفت. برای این منظور نمونه‌های مربوط به بررسی بیان ژن به تانک ازت منتقل شدند و جهت اندازه‌گیری بیان ژن پروتئین kiss1، گیرنده کیسپیتین گنادی بیضه از تکنیک PCR Time Real استفاده شد.

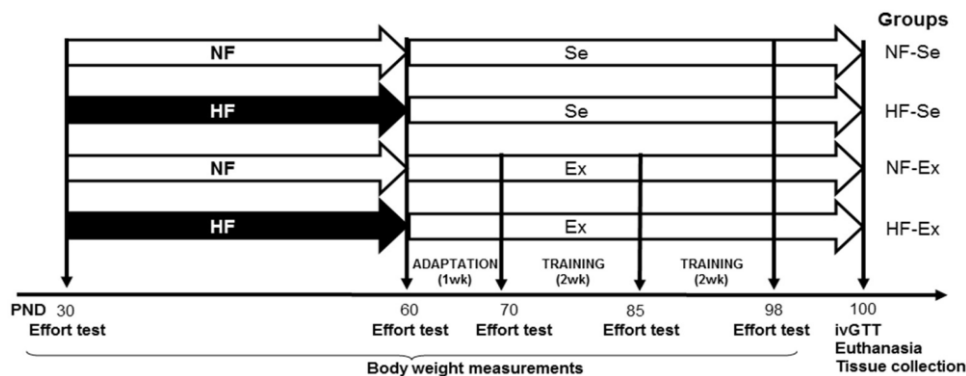
### روش آماری

داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ صورت گرفت. پس از اثبات طبیعی بودن داده‌ها توسط آزمون شاپیروویلیک از تحلیل واریانس عاملی ۲×۲ (دارای عامل‌های وضعیت ورزش/تمرین در برابر کنترل) و وضعیت رژیم غذایی (رژیم پرچرب در برابر رژیم معمولی) استفاده شد. سپس ترتیبی داده شد تا با مشاهده تاثیر معنی‌دار یکی از عامل‌ها و یا تاثیر تعاملی آنها در تحلیل واریانس عاملی (۲×۲)، مقایسه بین گروهی داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس تک راهه انجام شود.

ناباروری متعاقب تمرینات مختلف ورزشی به ویژه تمرینات هوازی، هنوز پاسخ برخی از سوالات در حاله‌ای از ابهام قرار گرفته است. بنابراین، مطالعه حاضر در نظر دارد تا در حد امکان به برخی از این سوالات پاسخ دهد از جمله این که آیا چهار هفته تمرین هوازی بر بیان ژن Kiss1 به عنوان یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های درگیر در ناباروری متعاقب رژیم غذایی پرچرب تأثیر دارد؟

### روش شناسی

پژوهش حاضر از نظر روش از نوع تحقیقات تجربی بود. جامعه آماری تحقیق حاضر شامل ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار ۲۵ روزه بعد از پنج روز سازگاری با محیط آزمایشی (موش‌های ۳۰ روزه) به طور تصادفی به چهار گروه: شاهد سالم، ۲) گروه تغذیه با جیره پر چرب، ۳) گروه تمرین هوازی و ۴) گروه تمرین هوازی+ تغذیه با جیره پر چرب تقسیم شدند. گروه تغذیه با جیره پر چرب به مدت ۳۰ روز تحت رژیم غذایی پرچرب (HF: ۵/۸۱۷ kcal/g) قرار گرفتند. از روز شصتام زندگی رژیم غذایی با چربی معمولی (NF: ۳/۸۰۱ kcal/g) اعمال شد و گروه شاهد سالم در طول دوره آزمایش از رژیم غذایی با چربی معمولی (۳/۰۶۰ kcal/g) تغذیه کردند (۲۱). در روز شصتام زندگی ۵ جلسه دوره آشناسازی با فعالیت روی نوارگردان با شدت پایین (جلسه اول با سرعت ۱۶ سانتی‌متر بر ثانیه و جلسه پنجم با سرعت ۲۰ سانتی-متر بر ثانیه، از روز شصتام تا شصت و نهمام زندگی) آغاز شد و از روز هفتادم زندگی برنامه تمرین هوازی به مدت ۴ هفته سه بار در هفته (۱۲ جلسه و از روز هفتادم تا نود و هشتمام زندگی) شامل: دو دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۶ cm/s و در ادامه ۴۰ دقیقه تمرین با شدت متوسط (۵۵ تا ۶۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی: به طور میانگین ۵۰ cm/s) و در پایان دو دقیقه سرد کردن با سرعت ۱۶ cm/s روی نوارگردان چونندگان انجام شد (۲۲). همچنین، این نکته بایستی اشاره گردد که برای شبیه سازی میزان استرس دستگاه نورگردان، موش‌های گروه کنترل نیز در هر



شکل ۱. پروتکل آزمایشی

## یافته‌ها

نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک راهه نشان می‌دهد رژیم پرچرب سبب کاهش محتوای کیسپتین گنادی موشهای نر می‌شود و تمرین نیز آن را افزایش می‌دهد. همچنین، در ادامه با مشاهده تاثیر معنی‌دار یکی از عامل‌ها و یا تاثیر تعاملی آنها در تحلیل واریانس عاملی (۲×۲) در متغیر گیرنده kiss1 گنادی، مقایسه بین گروهی داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس تک راهه نشان داد رژیم پرچرب سبب کاهش محتوای گیرنده kiss1 گنادی موشهای نر می‌شود و تمرین نیز آن را افزایش می‌دهد، اما قابلیت تمرین در جبران آثار رژیم پرچرب محدود است و بعد از تمرین در موشهای در حال رژیم پرچرب، هنوز نسبت به شرایط کنترل طبیعی، تفاوت معنی‌دار از نظر مقدار گیرنده kiss1 گنادی، باقی است.

مقادیر میانگین و انحراف استاندارد داده‌های مربوط به بیان ژن‌های پروتئین kiss1، گیرنده کیسپتین گنادی بیضه، FSH و LH در جدول ۱ ذکر شده است.

نتایج تحلیل واریانس عاملی ۲×۲ (دارای عامل‌های وضعیت تمرین (گروه تمرین در برابر کنترل) و وضعیت رژیم غذایی (رژیم پرچرب در برابر رژیم معمولی) محتوای پروتئین kiss1 گنادی در جدول ۱ گزارش شده است.

در ادامه با مشاهده تاثیر معنی‌دار یکی از عامل‌ها و یا تاثیر تعاملی آنها در تحلیل واریانس عاملی (۲×۲) لازم بود تا مقایسه بین گروهی داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس تک راهه انجام شود.

جدول ۱. مقدار متوسط داده‌های مورد اندازه‌گیری در تحقیق

مقدار متوسط ( $\bar{x} \pm SD$ )	گروه	شاخص
۲۱/۵ ± ۰/۵۴	رژیم معمولی کنترل	قد (سانتی متر)
۲۱/۸۳ ± ۰/۶۸	رژیم معمولی تمرین	
۲۱/۳۳ ± ۰/۷۵	رژیم پرچرب کنترل	
۲۱/۷۵ ± ۰/۷۵	رژیم پرچرب تمرین	
۱۴۵/۵۸ ± ۹/۲۵	رژیم معمولی کنترل	وزن بدن
۱۴۴/۵۶ ± ۱۰/۸۷	رژیم معمولی تمرین	
۱۶۵/۲ ± ۱۱/۸۶	رژیم پرچرب کنترل	
۱۵۷/۵۵ ± ۱۰/۳۳	رژیم پرچرب تمرین	
۱/۰۰ ± ۰/۰۰	رژیم معمولی کنترل	کیسپتین
۱/۱۵ ± ۰/۱۱	رژیم معمولی تمرین	
۰/۴۹ ± ۰/۲۱	رژیم پرچرب کنترل	
۰/۶۷ ± ۰/۳۲	رژیم پرچرب تمرین	
۱/۰۰ ± ۰/۰۰	رژیم معمولی کنترل	مقدار گیرنده پروتئین Kiss
۱/۶ ± ۰/۴۲	رژیم معمولی تمرین	
۰/۳۳ ± ۰/۰۹	رژیم پرچرب کنترل	
۰/۵۳ ± ۰/۲۰	رژیم پرچرب تمرین	
۱/۰۱ ± ۰/۱۳	رژیم معمولی کنترل	مقدار هورمون LH
۲/۵ ± ۰/۴۵	رژیم معمولی تمرین	
۰/۵۳ ± ۰/۱۱	رژیم پرچرب کنترل	
۰/۸۲ ± ۰/۱۳	رژیم پرچرب تمرین	
۲/۱۳ ± ۱/۳۶	رژیم معمولی کنترل	مقدار هورمون FSH
۹/۰۱ ± ۴/۱۹	رژیم معمولی تمرین	
۱/۰۱ ± ۰/۵۱	رژیم پرچرب کنترل	
۱/۶۲ ± ۰/۴۷	رژیم پرچرب تمرین	

**تأثیر تمرین هوازی به همراه رژیم غذایی پرچرب بر بیان پروتئین...**

جدول ۲. نتایج تحلیل واریانس عاملی (۲×۲) در مورد تاثیر هر یک از عاملهای وضعیت تمرین (تمرین کرده در برابر کنترل) و وضعیت رژیم غذایی (رژیم پرچرب در برابر رژیم معمولی) یا اثر تعاملی آنها بر محتوای پروتئین kiss1 گنادی

شاخص مورد بررسی	اثر مورد مقایسه	درجه آزادی	F	sig
محتوای پروتئین kiss1	وضعیت تمرین	۱	۴/۱۳	۰/۰۵۵
گنادی	وضعیت رژیم غذایی	۱	۳۵/۲۸	* ۰/۰۰
	تعامل وضعیت تمرین×وضعیت رژیم غذایی	۱	۰/۰۱۹	۰/۸۹

\*: تفاوت معنی دار (P<۰/۰۵).

جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس تک راهه در مورد مقایسه بین گروهی م محتوای پروتئین kiss1 گنادی گروهها پس از اعمال مداخله

نتایج آزمون همسانی واریانس (لون)		نتایج تحلیل واریانس		نتایج آزمون تعقیبی جیمزهاول	
آماره لون	Sig	F	sig	اختلاف متوسط ( $\bar{x} \pm SE$ )	Sig
۱۰/۵۳	۰/۰۰۱	۱۳/۱۴	*	رژیم معمولی کنترل با رژیم معمولی تمرین	۰/۰۶۵
				رژیم معمولی کنترل با رژیم پرچرب کنترل	* ۰/۰۰۸
				رژیم معمولی کنترل با رژیم پرچرب تمرین	۰/۱۸
				رژیم معمولی تمرین با رژیم پرچرب کنترل	* ۰/۰۰۱
				رژیم معمولی تمرین با رژیم پرچرب تمرین	۰/۰۵۱
				رژیم پرچرب رژیم پرچرب تمرین	۰/۶۸

\*: تفاوت معنی دار (P<۰/۰۵).

جدول ۴: نتایج تحلیل واریانس تک راهه در مورد مقایسه بین گروهی محتوای گیرنده kiss1 گنادی گروهها پس از اعمال مداخله

نتایج آزمون همسانی واریانس (لون)		نتایج تحلیل واریانس		نتایج آزمون تعقیبی جیمزهاول	
آماره لون	Sig	F	sig	اختلاف متوسط ( $\bar{x} \pm SE$ )	Sig
۱۹/۹۶	۰/۰۰۱	۳۳/۲۰	*	رژیم معمولی کنترل با رژیم معمولی تمرین	۰/۰۶۲
				رژیم معمولی کنترل با رژیم پرچرب کنترل	* ۰/۰۰۱
				رژیم معمولی کنترل با رژیم پرچرب تمرین	* ۰/۰۰۹
				رژیم معمولی تمرین با رژیم پرچرب کنترل	* ۰/۰۰۲
				رژیم معمولی تمرین با رژیم پرچرب تمرین	* ۰/۰۰۳
				رژیم پرچرب رژیم پرچرب تمرین	۰/۲۰۴

\*: تفاوت معنی دار (P<۰/۰۵).

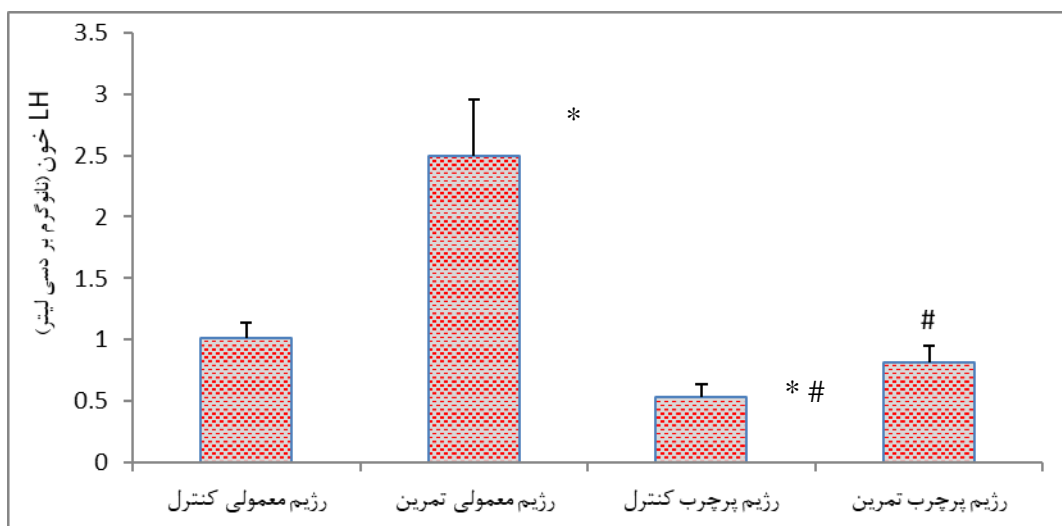
**جدول ۵. نتایج تحلیل واریانس تک راهه در مورد مقایسه بین گروهی مقدار هورمون لوتهینی خون گروه‌ها پس از اعمال مداخله**

نتایج آزمون همسانی واریانس (لون)		نتایج تحلیل واریانس		نتایج آزمون تعقیبی توکی	
آماره لون	Sig	F	sig	مقایسه در بین گروه‌های	اختلاف متوسط ( $\bar{x} \pm SE$ )
				رژیم معمولی کنترل با رژیم معمولی تمرین	$-1/48 \pm 0/12$
				رژیم معمولی کنترل با رژیم پرچرب کنترل	$0/47 \pm 0/12$
۲/۶۸	۰/۰۶۶	۹۵/۴۱	۰/۰۰۱	رژیم معمولی کنترل با رژیم پرچرب تمرین	$0/18 \pm 0/12$
			*	رژیم معمولی تمرین با رژیم پرچرب کنترل	$1/96 \pm 0/12$
				رژیم معمولی تمرین با رژیم پرچرب تمرین	$1/67 \pm 0/12$
				رژیم پرچرب رژیم پرچرب تمرین	$-0/28 \pm 0/12$

\*: تفاوت معنی‌دار ( $P < 0/05$ ).

سبب افزایش مقدار هورمون FSH گردش خون ( $p = 0/001$ ) موش‌های نر می‌شود. تمرین سبب افزایش مقدار هورمون FSH گردش خون موش‌های نر می‌شود.

رژیم پرچرب سبب کاهش مقدار هورمون LH خون ( $p = 0/001$ ) موش‌های نر می‌شود و تمرین نیز آن را افزایش می‌دهد و حتی به شرایط موجود در گروه کنترل طبیعی می‌رساند. همچنین، تمرین



**شکل ۲. مقدار هورمون لوتهینی خون گروه‌های مورد بررسی پس از اعمال مداخله.**

\*: معنی‌داری نسبت به گروه رژیم معمولی کنترل.

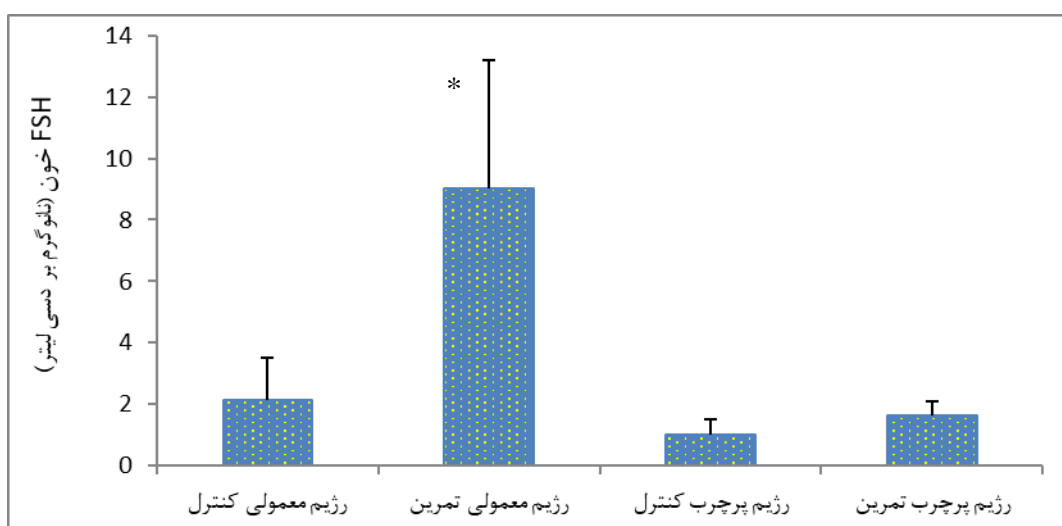
#: معنی‌داری نسبت به گروه رژیم معمولی تمرین.



جدول ۶: نتایج تحلیل واریانس تک راهه در مورد مقایسه بین گروهی مقدار هورمون محرک فولیکولی خون گروه‌ها پس از اعمال مداخله

نتایج آزمون تعقیبی جیمزهاول			نتایج تحلیل واریانس		نتایج آزمون همسانی واریانس (لون)	
sig	اختلاف متوسط ( $\bar{x} \pm SE$ )	مقایسه در بین گروه‌های	sig	F	sig	آماره لون
* ۰/۰۰۹	$-۶/۸۷ \pm ۱/۵۵$	رژیم معمولی کنترل با رژیم معمولی تمرین				
۰/۱۹	$۱/۱۲ \pm ۰/۵۱$	رژیم معمولی کنترل با رژیم پرچرب کنترل				
۰/۷۵	$۰/۵۱ \pm ۰/۵۱$	رژیم معمولی کنترل با رژیم پرچرب تمرین	۰/۰۰۱	۲۲/۴۲	* ۰/۰۰۱	۲۳/۴۹
* ۰/۰۰۴	$۸ \pm ۱/۴۹$	رژیم معمولی تمرین با رژیم پرچرب کنترل	*			
* ۰/۰۰۷	$۷/۳۸ \pm ۱/۴۹$	رژیم معمولی تمرین با رژیم پرچرب تمرین				
۰/۱۰	$-۰/۶۱ \pm ۰/۲۴$	رژیم پرچرب رژیم پرچرب تمرین				

\*: تفاوت معنی‌دار ( $P < ۰/۰۵$ ).



شکل ۳. مقدار هورمون محرک فولیکولی خون گروه‌های مورد بررسی پس از اعمال مداخله.

\*: معنی‌داری نسبت به گروه رژیم معمولی کنترل.

#: معنی‌داری نسبت به گروه رژیم معمولی تمرین.

## بحث

شواهد نشان می‌دهد که افزایش انرژی دریافتی، دریافت ترکیبات غذایی با چربی اشباع و کاهش فعالیت بدنی، از علل اصلی ناباروری مردان هستند (۱۰). در این راستا، کیسپتین و گیرنده آن در مغز عمدتاً در هیپوتالاموس و غده هیپوفیز بیان می‌شوند (۲۵). کیسپتین علاوه بر نقش در تولید مثل، به تغییرات حالات تغذیه ای از قبیل ناشتایی، بلوغ، حاملگی، استرس و فعالیت جسمانی هم پاسخ می‌دهد. مطالعه بر روی موش‌های ناشتا نشان داده است که کیسپتین هیپوتالاموسی نقش مهمی در مهار اثرات حالات تغذیه ای دارد و به عنوان یک حسگر انرژی عمل می‌کند (۲۶، ۲۷). بدین ترتیب این تصور نیز وجود داشته است که احتمالاً فعالیت جسمانی نیز می‌تواند سبب بر هم خوردن تعادل انرژی و افت ذخایر انرژی بدن از قبیل سطح گلیکوژن در بافتهای مختلف بدن و از جمله مغز به عنوان منشاء ترشح کیسپتین باشد (۲۸). به

نتایج مطالعه حاضر نشان داد رژیم غذایی پرچرب سبب کاهش بیان محتوای پروتئین کیسپتین و گیرنده kiss1 گنادی موش‌های نر می‌شود و تمرین نیز آن‌ها را افزایش می‌دهد. اما قابلیت تمرین در جبران آثار رژیم پرچرب محدود است و بعد از تمرین در موش‌های رژیم پرچرب، هنوز نسبت به شرایط کنترل طبیعی، تفاوت معنی‌دار از نظر مقدار گیرنده kiss1 گنادی، باقی است. اثرات نامطلوب رژیم غذایی پرچرب، چاقی بر باروری و قدرت تولید مثل مردان تا حد زیادی نادیده گرفته شده است (۲۳، ۲۴). به هرحال، مطالعات اخیر نشان می‌دهد در طول چند دهه گذشته، همزمان با افزایش شیوع چاقی و اضافه وزن در جهان، کیفیت مایع منی و ظرفیت تولید مثلی مردان کاهش یافته است. از این رو،



کار برده شود. اگر چه در این زمینه، به انجام تحقیقات تایید کننده مستقیم این آثار درمانی کمکی تمرینات بدنی در بیماران دارای مشکلات سیستم تولید مثل، همچنین شناسایی بهترین پروتکل‌های تمرینی موثر در جهت بهینه سازی جزئیات برنامه‌های تمرینی از لحاظ نوع، شدت، مدت و تکرار تمرین نیز به شدت نیاز به بررسی بیشتر باقی است.

به علاوه، کیسپتین به عنوان عامل بروز هیپوگنادیسم جنسیت نر در شرایط چاقی و دیابت هم پیشنهاد شده است (۴۰) و شواهدی نیز وجود دارد که بیان کیسپتین در هیپوتالاموس می‌تواند در شرایط دیابتی سبب جلوگیری از بروز هیپوگنادیسم شود (۴۱). البته در مورد چگونگی و مکانیسم منجر شدن چاقی به هیپوگنادیسم (کاهش و یا نبود ترشح هورمون‌های جنسی از گنادهای) اطلاعات قطعی وجود ندارد. یک فرضیه مربوط به آن است که در مردان چاق افزایش لپتین به طور مستقیم و یا از طریق سرکوب نسبت کیسپتین به GPR54 در هیپوتالاموس ممکن است که به کاهش ترشح GnRH منجر شود که در یک تحقیق در مورد چاقی ناشی از رژیم پرچرب این مساله تایید شده است (۴۲). البته جیا و همکاران (۴۳) هم کاهش فعالیت کیسپتین-GnRH را در هسته کمانی هیپوتالاموس موشهای نر تحت رژیم پرچرب تایید کرده اند که با تحقیق ما در مورد کاهش مقدار کیسپتین و گیرنده آن کاملاً همسو است. بدین ترتیب می‌توان عنوان نمود که این مساله توسط محققان زیادی تایید شده و تقریباً محرز است که چاقی و رژیم‌های پرچرب از طریق مسیر لپتین و کیسپتین منجر به هیپوگنادی و حتی ناباروری در جنس مذکر می‌شوند (۴۰، ۴۲-۴۵). همچنین دودک و همکاران (۴۶) بیان شده است که کیسپتین در انتقال اطلاعات متابولیک به محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گنادی (که در نهایت در قالب دستکاری مقدار هورمون‌های LH و FSH خون نمود می‌یابد) در عملکرد تولید مثل نقش مهمی دارد. همچنین در آن تحقیق اشاره شده است که تحقیقات مختلفی حاکی از آن هستند که در حالت تعادل انرژی منفی سیستم هیپوتالاموسی-کیسپتین دچار نارسایی می‌شود، ولی در مورد نقش حالت تعادل انرژی مثبت بر مقدار کیسپتین در بافتهای محیطی اطلاعات نسبتاً کمی موجود است. اما دودک و همکاران (۲۰۱۶) مشاهده کردند که تغییر در تعادل بین نسبت کیسپتین به گیرنده آن (Kiss1/GPR54) ممکن است که مسئول هر دو نارسایی متابولیکی و تولید مثلی مورد مشاهده در موشهای چاق باشد. ولی چگونگی دستکاری ژن‌های کلیدی و هورمون‌های محور هیپوفیزی-گنادی را برای آغاز بلوغ توسط این رژیم‌ها

علاوه، کیسپتین به دلیل فعال سازی مستقیم نرونهای رها کننده GnRH پس از اتصال به گیرنده خود یعنی گیرنده کیسپتین (GPR54) به عنوان عامل اصلی تنظیم عملکرد تولید مثلی در پستانداران شناخته می‌شود. باوجود اینکه مطالعات بسیاری نقش کیسپتین بیان شده از هیپوتالاموس را بر چگونگی کنترل مغز بر بلوغ جنسی و آغاز بلوغ و عملکرد جنسی متعاقب را در پستانداران بررسی کرده اند، ولی شواهدی وجود دارد که کیسپتین با منشاء فراهیپوتالاموسی هم در عملکرد تولید مثل درگیر است (۲۹). مثلاً کیسپتین مترشح در سیستم لیمبیک احتمالاً در تخمدان‌ها در تولید پروژسترون، رشد فولیکول و پیر شدن اوول‌ها (۳۳-۳۰)، در بیضه‌ها در تحرک اسپرم (۳۴)، در رحم در لانه گزینی (۳۵) نقش دارد. همچنین، امروزه نقش مستقیم کیسپتین در اسپرم سازی نیز تایید شده است (۳۶) و بنابراین نتایج تحقیق ما در مورد افزایش کیسپتین و گیرنده آن در اثر تمرین، می‌تواند به نوعی حاکی از احتمال بهبود زاد و ولد موشهای مورد تمرین ما باشد و از طرف دیگر از تضعیف سیستم تولید مثل در اثر مصرف رژیم پرچرب حکایت می‌کند. از سوئی، فعال شدن سیستم ایمنی سبب کاهش سریع فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز گنادی و کاهش ترشح هورمون‌های جنسی LH و FSH می‌شود. به نظر می‌رسد که این پاسخ یک سازگاری برای حفظ بقا است که از طریق مهار مقطعی تولید مثل به حفظ انرژی منجر می‌شود (۳۷، ۳۸)، باینحال، مکانیسم‌های فیزیولوژیکی کنترل این پاسخ هنوز به خوبی شناخته نشده است.

در یک تحقیق نیز کاملاً مخالف یافته‌های ما، نتیجه‌گیری شده است که تمرین دودک بر روی تردمیل با شدت متوسط سبب کاهش بیان هیپوتالاموسی kiss1 و mRNA مربوط به گیرنده آن (GPR54) در زمان ایجاد بلوغ در موشها می‌شود و همچنین mRNA مربوط به کیسپتین بیشترین تاثیر را از تمرین دریافت می‌کند (۳۹). به هر حال، نتایج ما حاکی از آن بود که تمرین هوازی قادر به افزایش مقدار کیسپتین و گیرنده آن بوده و حتی قادر است که آثار کاهش دهنده ناشی از رژیم پرچرب را در موش‌های نر تا حدی جبران کند، اگرچه که این قابلیت مفید در حدی نبود که مقدار کیسپتین و گیرنده آن را تا حد موش‌های طبیعی کنترل تحت رژیم معمولی اصلاح کند. ولی به هر حال با توجه به نقش اصلی کیسپتین در تولید مثل و یا حتی آثار احتمالی آن در همسو کردن پاسخ هورمون‌ها و پپتیدهای موثر بر تصور می‌شود که تمرین هوازی حداقل بتواند به عنوان یک روش مکمل در کنار درمان‌های روتین برای مشکلات مربوط به تولید مثل، به

## تشکر و قدردانی

پژوهشگران بدین‌وسیله مراتب قدردانی و تشکر خود را از مسئولان محترم آزمایشگاه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز و کسانی که در اجرای پروتکل تحقیق ما را یاری کردند، اعلام می‌دارند.

## تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافی در مقاله حاضر وجود ندارد.

## منابع

- [1] 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.
- [2] Fullston T, Palmer N, Owens J, Mitchell M, Bakos H, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. *Human reproduction*. 2012;27(5):1391-400.
- [3] Hosseini B, Djafarian K. Dietary nutrients and male infertility: review of current evidence. *Galen Medical Journal*. 2015;4(4):123-29.
- [4] Parsanezhad M, Jahromi B, Zare N, Keramati P, Khalili A, Parsa-Nezhad M. Epidemiology and etiology of infertility in Iran, systematic review and meta-analysis. *J Womens Health, Issues Care*. 2013;2(6):2.
- [5] Kazemi A, Ghanbarzadeh M, Navidi Z, Soltani M. The effect of 8 weeks of intermittent exercise with consumption of black seed on serum levels of vaspin and lipid profile of obese women. *Research in Exercise Nutrition*. 2022;1(2):11-9.
- [6] Rufus O, James O, Michael A. Male obesity and semen quality: Any association? *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2018;16(4):285.
- [7] Hofny ER, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Kamal EE-D, Mohamed EE, El-Azeem HGA, et al. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):581-4.
- [8] Al-Hameid SA, Zabbon AA, Saeed NAAA. Effect of obesity on some reproductive hormones in Iraqi men. *Journal of Genetic and Environmental Resources Conservation*. 2014;2(1):103-6.
- [9] Davis JF, Choi DL, Schurdak JD, Fitzgerald MF, Clegg DJ, Lipton JW, et al. Leptin regulates energy balance and motivation through action at

عمدتا ناشناخته است. اما تصور شده است که همه این سیگنال‌ها باید تا اندازه‌ای توسط سیستم کیسپیتین یکپارچه شود (۳۷). در بخش دیگر نتایج تغذیه با رژیم پرچرب سبب کاهش مقدار هورمون‌های FSH و LH و تمرین هوازی سبب افزایش آن شد و حتی تا حدی سبب جبران آثار کاهش دهنده رژیم پرچرب بر مقدار این هورمون‌ها شد. این نتایج قبلا در تحقیقات دیگری نیز تایید شده است (۴۷، ۴۸). به هر حال، همه این اطلاعات حاکی از آن هستند که رژیم پرچرب سبب کاهش مقدار هورمون‌های FSH و LH می‌شود و بنابراین ارگانیزم را به سوی هیپوگنادیسم سوق می‌دهد، ولی از سوئی، تمرین هوازی سبب افزایش مقدار این هورمون‌ها در گردش خون می‌شود و به نوعی در کاهش آثار سوء رژیم پرچرب تاحدی موثر است.

بدین ترتیب، نتایج این تحقیق نشان داد که رژیم پرچرب سبب کاهش مقدار کیسپیتین و گیرنده آن در بیضه موش‌ها همراه با کاهش هورمون‌های FSH و LH گردش خون می‌شود که به نوعی بدن را به سمت تضعیف سیستم تولید مثلی سوق می‌دهد. از طرفی تمرین هوازی آثار کاملا مخالف با رژیم پرچرب دارد، ولی در شرایط مصرف رژیم پرچرب، تمرین هوازی فقط تاحدی قادر است که این اثر منفی ناشی از رژیم پرچرب را جبران کند و در هر حال، قادر به برطرف کردن کلیه آثار سوء آن نیست. همچنین ما تصور کردیم که شاید یکپارچگی تغییرات هورمونی و متابولیکی مربوط به اشتها و وزن بدن و سیستم تولید مثلی در سطح هورمون کیسپیتین اتفاق می‌افتد که نیازمند تایید در تحقیقات آینده است. اما شواهد کمی در این زمینه در دسترس است و محدودیت‌هایی مانند تعداد کم آزمودنی‌ها و عدم اندازه‌گیری هورمون‌های تنظیم اشتها، عدم تعیین منشاء کیسپیتین بیضه‌ها از منابع غیر هیپوتالاموسی، عدم اندازه‌گیری مستقیم GnRH نیز سبب شد تا هنوز به بررسی‌های بیشتر در این زمینه باقی باشد.

## نتیجه‌گیری

در کل نتایج این تحقیق نشان داد که رژیم پرچرب سبب کاهش مقدار کیسپیتین و گیرنده آن در بیضه موش‌ها همراه با کاهش هورمون‌های FSH و LH گردش خون می‌شود که به نوعی بدن را به سمت تضعیف سیستم تولید مثلی سوق می‌دهد. از طرفی تمرین هوازی آثار کاملا مخالف با رژیم پرچرب دارد، ولی در شرایط مصرف رژیم پرچرب، تمرین هوازی فقط تاحدی قادر است که این اثر منفی ناشی از رژیم پرچرب را جبران کند و در هر حال، قادر به برطرف کردن کلیه آثار سوء آن نیست.

- partially ameliorated by exercise. *Frontiers in physiology*. 2017;8:807.
- [23] Hohos NM, Skaznik-Wikiel ME. High-fat diet and female fertility. *Endocrinology*. 2017;158(8):2407-19.
- [24] Teerds K, De Rooij D, Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Human reproduction update*. 2011;17(5):667-83.
- [25] Martino NA, Rizzo A, Pizzi F, Dell'Aquila ME, Sciorsci RL. Effects of kisspeptin-10 on in vitro proliferation and kisspeptin receptor expression in primary epithelial cell cultures isolated from bovine placental cotyledons of fetuses at the first trimester of pregnancy. *Theriogenology*. 2015;83(6):978-87.e1.
- [26] Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, Whybrow S, Horgan GW, King N, et al. Rate and extent of compensatory changes in energy intake and expenditure in response to altered exercise and diet composition in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2004;286(2):R350-R8.
- [27] Whybrow S, Hughes DA, Ritz P, Johnstone AM, Horgan GW, King N, et al. The effect of an incremental increase in exercise on appetite, eating behaviour and energy balance in lean men and women feeding ad libitum. *British Journal of Nutrition*. 2008;100(5):1109-15.
- [28] Ghanbari-Niaki A, Saeidi A, Tartibian B, Qujeq D, Qomi MN. The Response of Brain Kisspeptin and Glycogen at Different Times to Acute Aerobic Exercise with and Without Glucose Solution Consumption in Male Rats. *Journal of Clinical Research in Paramedical Sciences*. 2018;7(2).
- [29] Uenoyama Y, Pheng V, Tsukamura H, Maeda K-i. The roles of kisspeptin revisited: inside and outside the hypothalamus. *Journal of Reproduction and Development*. 2016.
- [30] Castellano J, Gaytan M, Roa J, Vigo E, Navarro V, Bellido C, et al. Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation? *Endocrinology*. 2006;147(10):4852-62.
- [31] Laoharatchathanin T, Terashima R, Yonezawa T, Kurusu S, Kawaminami M. Augmentation of metastin/kisspeptin mRNA expression by the proestrous luteinizing hormone surge in granulosa cells of rats: implications for luteinization. *Biology of reproduction*. 2015;93(1):15, 1-9.
- [32] Ricu MA, Ramirez VD, Paredes AH, Lara HE. Evidence for a celiac ganglion-ovarian kisspeptin neural network in the rat: intraovarian anti-kisspeptin delays vaginal opening and alters estrous cyclicity. *Endocrinology*. 2012;153(10):4966-77.
- distinct neural circuits. *Biological psychiatry*. 2011;69(7):668-74.
- [10] Cabler S, Agarwal A, Flint M, Du Plessis SS. Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian journal of andrology*. 2010;12(4):480.
- [11] Reis LO, Dias FGF. Male fertility, obesity, and bariatric surgery. *Reproductive sciences*. 2012;19(8):778-85.
- [12] d'Anglemont de Tassigny X, Colledge WH. The role of kisspeptin signaling in reproduction. *Physiology*. 2010;25(4):207-17.
- [13] Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology*. 2006;147(3):1154-8.
- [14] García-Galiano D, Pinilla L, Tena-Sempere M. Sex steroids and the control of the Kiss1 system: developmental roles and major regulatory actions. *Journal of neuroendocrinology*. 2012;24(1):22-33.
- [15] Jia Y-F, Guo Y, Zhou F, Zhang K-S, Wang X-W, Lu W-H, et al. Expression of kisspeptin-GnRH system is down-regulated in hypothalamic arcuate nucleus of male rats with high-fat-diet. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(5):6099-107.
- [16] Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins. *Hormones and behavior*. 2013;64(2):187-94.
- [17] ZHAI L-l, ZHAO J, BAI Y-l. Department of Child and Adolescent Health, School of Public Health, China Medical University (Shenyang 110001, China); Relationship between change of sex hormone and reproductive dysfunction caused by obesity in mice [J]. *中国公共卫生*. 2011;2.
- [18] Brown R, Imran S, Ur E, Wilkinson M. KiSS-1 mRNA in adipose tissue is regulated by sex hormones and food intake. *Molecular and cellular endocrinology*. 2008;281(1-2):64-72.
- [19] Luque RM, Kineman RD, Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of KiSS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology*. 2007;148(10):4601-11.
- [20] Wahab F, Atika B, Shahab M. Kisspeptin as a link between metabolism and reproduction: evidences from rodent and primate studies. *Metabolism*. 2013;62(7):898-910.
- [21] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul C, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological research*. 2005;52(4):313-20.
- [22] Ibáñez CA, Erthal RP, Ogo FM, Peres MN, Vieira HR, Conejo C, et al. A high fat diet during adolescence in male rats negatively programs reproductive and metabolic function which is

- [42] Zhai L, Zhao J, Zhu Y, Liu Q, Niu W, Liu C, et al. Downregulation of leptin receptor and kisspeptin/GPR54 in the murine hypothalamus contributes to male hypogonadism caused by high-fat diet-induced obesity. *Endocrine*. 2018;62(1):195-206.
- [43] Jia Y-F, Guo Y, Zhou F, Zhang K-S, Wang X-W, Lu W-H, et al. Expression of kisspeptin-GnRH system is down-regulated in hypothalamic arcuate nucleus of male rats with high-fat-diet. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY*. 2017;10(5):6099-107.
- [44] Hofmann T, Elbelt U, Haas V, Ahnis A, Klapp BF, Rose M, et al. Plasma kisspeptin and ghrelin levels are independently correlated with physical activity in patients with anorexia nervosa. *Appetite*. 2017;108:141-50.
- [45] Abdel-Fadeil MR, Abd Allah ESH, Iraqi HM, Elgamal DA, Abdel-Ghani MA. Experimental obesity and diabetes reduce male fertility: Potential involvement of hypothalamic Kiss-1, pituitary nitric oxide, serum vaspin and visfatin. *Pathophysiology*. 2019.
- [46] Dudek M, Kołodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Sassek M, Ziarniak K, Nowak KW, et al. Effects of high-fat diet-induced obesity and diabetes on Kiss1 and GPR54 expression in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and peripheral organs (fat, pancreas and liver) in male rats. *Neuropeptides*. 2016;56:41-9.
- [47] Loucks A, Heath E. Dietary restriction reduces luteinizing hormone (LH) pulse frequency during waking hours and increases LH pulse amplitude during sleep in young menstruating women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994;78(4):910-5.
- [48] Hussain MA, Abogresha NM, Hassan R, Tamany DA, Lotfy M. Effect of feeding a high-fat diet independently of caloric intake on reproductive function in diet-induced obese female rats. *Archives of medical science : AMS*. 2016;12(4):906-14.
- [33] Fernandois D, Na E, Cuevas F, Cruz G, Lara H, Paredes A. Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats. *The Journal of endocrinology*. 2016;228(3):161-70.
- [34] Pinto F, Cejudo-Román A, Ravina C, Fernández-Sánchez M, Martín-Lozano D, Illanes M, et al. Characterization of the kisspeptin system in human spermatozoa. *International journal of andrology*. 2012;35(1):63-73.
- [35] Calder M, Chan Y-M, Raj R, Pampillo M, Elbert A, Noonan M, et al. Implantation failure in female Kiss1<sup>-/-</sup> mice is independent of their hypogonadic state and can be partially rescued by leukemia inhibitory factor. *Endocrinology*. 2014;155(8):3065-78.
- [36] Feng T, Bai JH, Xu XL, Liu Y. Kisspeptin and its Effect on Mammalian Spermatogenesis. *Current drug metabolism*. 2019;20(1):9-14.
- [37] Escobar S, Felipe A, Zanuy S, Carrillo M. Is the kisspeptin system involved in responses to food restriction in order to preserve reproduction in pubertal male sea bass (*Dicentrarchus labrax*)? *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2016;199:38-46.
- [38] Castellano JM, Bentsen AH, Mikkelsen JD, Tena-Sempere M. Kisspeptins: Bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Research*. 2010;1364:129-38.
- [39] Xu R, Yan Y, Xie M. The Affect Of Exercise On Hypothalamic Kiss-1 And Gpr54 In The Puberty Development Of Male Rats: 1936 Board# 197 May 31 200 PM-330 PM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2018;50(5S):467.
- [40] George JT, Millar RP, Anderson RA. Hypothesis: kisspeptin mediates male hypogonadism in obesity and type 2 diabetes. *Neuroendocrinology*. 2010;91(4):302-7.
- [41] Castellano JM, Navarro VM, Fernández-Fernández R, Roa J, Vigo E, Pineda R, et al. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes*. 2006;55(9):2602-10.