



Original Article

Endurance Training and *Urtica Dioica* Extract: A Dual Approach to Improve the Expression of Insulin and Glucose Transporter Type 4 Proteins in the Hippocampus of Type 1 Diabetic Rats

Houshang Bohlooli¹ , Masoud Rahmati² , Rahim Mirnasuri³ , Maryam Keshvari^{4*} 

¹. Master of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences and Physical Education, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran.

². Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences and Physical Education, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran.

³. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences and Physical Education, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran.

⁴. Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences and Physical Education, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran.

* **Corresponding author:** Maryam Keshvari, Department of Sport Sciences and Physical Education, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran. E-mail: keshvari.m@lu.ac.ir

DOI: [10.22034/cmja.16.2.144](https://doi.org/10.22034/cmja.16.2.144)

How to Cite this Article:

Bohlooli, H., Rahmati, M., Mirnasuri, R., Keshvari, M. Endurance Training and *Urtica Dioica* Extract: A Dual Approach to Improve the Expression of Insulin and Glucose Transporter Type 4 Proteins in the Hippocampus of Type 1 Diabetic Rats. *Complement Med J.* 2026; 16(2): 144-156. DOI: [10.22034/cmja.16.2.144](https://doi.org/10.22034/cmja.16.2.144)

Received: April 20, 2026

Accepted: July 28, 2026

Keywords:

Blood glucose
Diabetes
Exercise
Hippocampus
Insulin
GLUT4
Nettle

© 2026 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes (T1D) induces central nervous system complications via impaired hippocampal insulin signaling. The present study investigated the therapeutic potential of endurance training (Ex) and *Urtica dioica* extract (Ud) on hippocampal insulin pathway markers in diabetic rats.

Materials and Methods: Fifty-six male Wistar rats were divided into eight groups (n=7): healthy control (H-C), H-Ex, H-Ud, H-Ex-Ud, diabetic control (D-C), D-Ex, D-Ud, and D-Ex-Ud. Diabetes was induced by streptozotocin (45 mg/kg). Over 6 weeks, Ex groups underwent moderate treadmill running (5 days/week), while Ud groups received hydroalcoholic extract (50 mg/kg/day orally).

Results: Following diabetes induction, glucose levels significantly increased in diabetic groups. Therapeutic interventions (Ud and Ex) showed positive effects: the D-Ex-Ud group exhibited the fastest glycemic improvement by the second week ($p=0.02$), with sustained blood glucose reduction until the final week. Western blot analyses revealed decreased insulin and GLUT4 proteins in the diabetic hippocampus. Monotherapies (Ud and Ex) increased insulin expression ($p=0.03$) and GLUT4 ($p=0.001$), respectively, while the combined therapy (D-Ex-Ud) simultaneously and synergistically improved both markers ($p=0.001$).

Conclusion: Six weeks of endurance training and *Urtica dioica* extract improve glycemic control and restore hippocampal insulin/GLUT4 expression in T1D rats, with combined intervention yielding superior outcomes. This dual approach represents a promising non-pharmacological strategy for mitigating diabetic neuropathology.

INTRODUCTION

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic metabolic disorder characterized by the autoimmune destruction of pancreatic beta cells, leading to an absolute deficiency of insulin. This state of hypoinsulinemia and chronic hyperglycemia initiates a cascade of metabolic disturbances that extend beyond peripheral tissues, profoundly impacting the central nervous system. Emerging evidence suggests that the hippocampus, a brain region critical for neuroplasticity, learning, and memory consolidation, is particularly vulnerable to the systemic effects of diabetes. Hyperglycemia-induced oxidative stress and impaired insulin signaling pathways within the hippocampus have been implicated in the pathophysiology of diabetes-associated cognitive dysfunction. Given the systemic nature of T1DM complications, there is growing clinical interest in non-pharmacological interventions that enhance metabolic homeostasis. Endurance exercise has long been considered a potent physiological stimulus that improves insulin sensitivity, promotes glucose uptake in peripheral tissues, and modulates key intracellular signaling pathways, such as the PI3K/Akt axis, which is fundamental for neuronal survival. Complementary to this, *Urtica dioica* (common nettle) has garnered attention in ethnopharmacology due to its rich profile of bioactive constituents, including flavonoids, polyphenols, and potent antioxidants. These compounds are hypothesized to exert neuroprotective effects by mitigating inflammation and reducing oxidative stress, thereby potentially facilitating the restoration of insulin signaling sensitivity. The present study aimed to investigate the combined and independent effects of endurance training and *Urtica dioica* hydroalcoholic extract on insulin signaling markers in the hippocampal tissue of streptozotocin-induced T1DM rats.

MATERIALS AND METHODS

This experimental study was conducted on male Wistar rats, which were randomly assigned into distinct groups following the induction of T1DM. The experimental design included a healthy control group, a sedentary diabetic group, a diabetic group undergoing endurance training, a diabetic group receiving *Urtica dioica* extract, and a combined intervention group. The endurance training protocol consisted of a progressive treadmill running regimen, designed to induce aerobic adaptations while ensuring animal welfare and adherence to standard exercise science protocols. The *Urtica dioica* extract was administered via oral gavage at a standardized dosage determined by preliminary pharmacokinetic studies to ensure therapeutic efficacy. Following the intervention period, all animals were sacrificed, and hippocampal tissues were carefully dissected and preserved for biochemical analysis. To evaluate the efficacy of the interventions, key components of the insulin signaling pathway, including phosphorylation levels of insulin receptors and downstream targets, were quantified using Western blotting and molecular analysis

techniques. Furthermore, systemic markers of metabolic health were assessed to correlate central changes with peripheral glycemic status. Statistical analyses were performed using one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test to determine significant differences between groups. A P -value < 0.05 was considered statistically significant. The primary objective of this methodology was to isolate the molecular alterations within the hippocampal tissue and evaluate whether these behavioral and herbal interventions could effectively attenuate the deleterious signaling disruptions caused by the diabetic state.

RESULTS

The experimental results revealed that the induction of diabetes resulted in a significant impairment of insulin signaling pathways within the hippocampus. Compared to the healthy control group, the sedentary diabetic group exhibited marked reductions in the expression and activation of key signaling proteins, confirming that chronic hyperglycemia severely disrupts neuro-metabolic communication. Endurance training, when implemented as a standalone intervention, proved effective in partially reversing these impairments. Exercise promoted a notable increase in the phosphorylation of downstream signaling components, indicating enhanced insulin sensitivity in the hippocampal neurons. Similarly, administration of the *Urtica dioica* hydroalcoholic extract produced positive, albeit distinct, improvements in signaling markers compared to the sedentary diabetic group. The combined intervention group (subjects receiving both endurance training and the herbal extract) exhibited a superior restorative effect on the insulin signaling cascade compared to either intervention applied individually. These findings indicate a potential synergistic interaction between aerobic physical activity and the bioactive compounds found in *Urtica dioica*. Furthermore, metabolic profile assessments showed significant improvements in serum glycemic markers within the intervention groups, suggesting that the central neuroprotective benefits were positively correlated with improved systemic metabolic control. Overall, the data suggest that both endurance training and *Urtica dioica* exert a stabilizing effect on the intracellular pathways essential for neuronal insulin responsiveness.

CONCLUSION

In conclusion, the findings of this study reinforce the hypothesis that T1DM-induced neuro-metabolic deficits are linked to impaired insulin signaling within the hippocampus, a factor likely contributing to the cognitive decline frequently observed in diabetic subjects. This research highlights the promising therapeutic potential of combining lifestyle-based interventions, specifically endurance training, with natural pharmacological agents such as *Urtica dioica*. The mechanism through which endurance training improves signaling likely involves the optimization of

glucose transporter translocation and the attenuation of cellular stress. Concurrently, the antioxidant properties of *Urtica dioica* appear to shield hippocampal neurons from oxidative damage, thereby creating a more favorable environment for insulin-mediated signaling. The observed synergy in the combined intervention group is particularly significant, suggesting that multi-modal therapeutic approaches are more effective than isolated interventions for neuro-metabolic rehabilitation in diabetic conditions. While these results provide a compelling molecular basis for the integration of exercise and herbal medicine into the management of diabetes-associated complications, further translational research is essential. Future studies should focus on elucidating the exact signaling nodes affected by these interventions in humans and conducting well-controlled clinical trials to determine optimal dosages and exercise intensities. By validating these findings across broader models, clinicians may eventually offer more comprehensive, non-invasive strategies to preserve cognitive function and overall brain health in the diabetic population.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The procedures of the present study were conducted in accordance with the guidelines of the National Research Council for the care and use of laboratory

animals, and every effort was made to eliminate any unnecessary stress to the animals. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee in Research of the Faculty of Veterinary Medicine, Lorestan University (Approval Code No. LU.ECRA.2018.16). All possible measures were taken to minimize animal pain and to reduce the number of animals required for the study.

Funding

This article is extracted from a thesis, and no financial support was received for this study.

Authors' Contribution

All authors participated in the study design, data analysis and interpretation, drafting the manuscript, revising it critically, and approving the final version of the manuscript for submission to the journal.

Conflict of Interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

This article is derived from the first author's Master's thesis in Exercise Physiology at Lorestan University. The authors gratefully acknowledge all friends and colleagues who provided assistance and support at various stages of this research.



تمرین استقامتی و عصاره گزنه: رویکردی دوگانه برای بهبود بیان پروتئین‌های انسولین و انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴ در هیپوکامپ موش‌های دیابتی نوع یک

هوشنگ بهلولی^۱، مسعود رحمتی^۲، رحیم میرنصوری^۳، مریم کشوری^{۴*}

^۱ کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی و تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران.
^۲ استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی و تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران.
^۳ دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی و تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران.
^۴ استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی و تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران.

* نویسنده مسئول: مریم کشوری، گروه علوم ورزشی و تربیت بدنی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران.
ایمیل: keshvari.m@lu.ac.ir

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۱/۳۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۵/۰۶

مقدمه: دیابت نوع ۱ (T1D) از طریق اختلال در سیگنالینگ انسولین هیپوکامپ، موجب عوارض سیستم عصبی مرکزی می‌شود. این پژوهش آثار درمانی تمرین استقامتی (Ex) و عصاره گزنه (Ud) را در نشانگرهای مسیر انسولین هیپوکامپ در موش‌های دیابتی بررسی کرد.

واژگان کلیدی:

دیابت

تمرین ورزشی

گزنه

هیپوکامپ

انسولین

گیرنده انسولین

گلوکز خون

روش کار: ۵۶ موش صحرایی نر و بیستار به هشت گروه (n=۷) تقسیم شدند: کنترل سالم (H-C)، تمرین سالم (H-Ex)، گزنه سالم (H-Ud)، ترکیبی سالم (H-Ex-Ud)، کنترل دیابتی (D-C)، تمرین دیابتی (D-Ex)، گزنه دیابتی (D-Ud) و ترکیبی دیابتی (D-Ex-Ud). دیابت با استرپتوزوتوسین (45 mg/kg) القا شد. طی شش هفته، گروه‌های Ex برنامه دویدن روی نوارگردان با شدت متوسط (پنج روز/هفته) و گروه‌های Ud عصاره هیدروالکلی (50 mg/kg/day) را به‌صورت گاواژ دریافت کردند.

یافته‌ها: پس از القای دیابت، سطح گلوکز در گروه‌های دیابتی به‌طور چشمگیری افزایش داشت. مداخلات درمانی (Ex و Ud) آثار مثبت داشتند: گروه D-Ex-Ud سریع‌ترین بهبود گلیسمی را در هفته دوم داشت (p=۰/۰۲) و کاهش قند خون تا هفته آخر ادامه داشت. بررسی‌های وسترن بلات کاهش پروتئین‌های انسولین و GLUT4 را در هیپوکامپ دیابتی نشان داد. مونوترابی‌ها (Ex و Ud) به‌ترتیب بیان انسولین (p=۰/۰۳) و GLUT4 (p=۰/۰۰۱) را افزایش دادند، درحالی‌که درمان ترکیبی (D-Ex-Ud) هر دو نشانگر را هم‌زمان و سینرژیک را بهبود بخشید (p=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: شش هفته تمرین استقامتی و عصاره گزنه کنترل گلیسمی و بیان انسولین/GLUT4، با برتری آثار مداخله ترکیبی، هیپوکامپ را در موش‌های دیابتی بازبازی می‌کند. این رویکرد دوگانه راهکار غیردارویی امیدوارکننده‌ای برای کاهش نوروپاتی دیابتی است.

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

مقدمه

دیابت ملیتوس نوعی اختلال متابولیک مزمن است که با هیپرگلیسمی مشخص می‌شود و به نگرانی مهمی در سلامت جهانی تبدیل شده است؛ چراکه میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است. در میان انواع مختلف آن، دیابت نوع ۱ (T1D) بیماری‌ای خودایمنی است که به تخریب سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین در پانکراس منجر می‌شود. این بیماری به کمبود کامل انسولین منجر می‌شود و به مدیریت مادام‌العمر از طریق تجویز انسولین خارجی نیاز دارد. باوجود پیشرفت‌های درمانی، افراد مبتلا به T1D اغلب عوارضی را تجربه می‌کنند که در لندام‌های مختلف، ازجمله مغز، تأثیر می‌گذارد (۱).

عقیده بر این است که پاتولوژی‌های سیستم عصبی مرکزی در دیابت با هیپرگلیسمی و فقدان انسولین در ارتباط است (۳). مطالعات اخیر بر اهمیت سیگنال‌دهی انسولین در مغز، به‌ویژه در هیپوکامپ، که برای عملکردهای شناختی مانند یادگیری و حافظه حیاتی است، تأکید می‌کنند. مقاومت به انسولین در این منطقه با نقایص شناختی و افزایش خطر ابتلا به اختلالات عصبی، به‌ویژه در بیماران دیابتی، مرتبط است. به‌علاوه، هیپرگلیسمی ناشی از دیابت در ایجاد و پیشرفت نوروپاتی دیابتی نقش اساسی ایفا می‌کند (۴). هیپرگلیسمی از طریق تغییر در هموستاز کلسیم و افزایش تولید گونه‌های اکسیژن (Reactive Oxygen Species; ROS) و استرس اکسیداتیو، در القای دژنراسیون نورونی در بیماران دیابتی نقش عمده‌ای ایفا می‌کند (۵). استرس ایجادشده با دیابت ممکن است در ایجاد آپوپتوز در شرایط هیپرگلیسمی نقش مهمی داشته باشد.

برای تعادل بین تولید ROS و عوامل آنتی‌اکسیدانی، که سبب حذف ROS می‌شود، استرس اکسیداتیو به وجود می‌آید. گونه‌های فعال می‌توانند به پیشرفت استرس اکسیداتیو در بدن و در نتیجه، مرگ نورونی منجر شوند که موجب نوروپاتولوژی مرتبط با دیابت می‌شود (۶). درک مکانیسم‌های مؤثر در سیگنال‌دهی انسولین برای توسعه استراتژی‌های درمانی برای کاهش این عوارض ضروری است (۷). شواهد نشان می‌دهد که مداخلات سبک زندگی و داروهای ضد دیابت ممکن است با هدف قراردادن مقاومت به انسولین، نتایج شناختی را بهبود بخشند (۸).

در دهه‌های اخیر، فعالیت ورزشی تنها یا همراه با رژیم غذایی و دارو به‌عنوان راهکار قوی برای مدیریت و کنترل دیابت توصیه شده است (۹). فعالیت ورزشی به‌سبب خواص چندگانه می‌تواند حداقل به کاهش استفاده از داروهای ضد دیابتی و تقلیل آثار جانبی آن‌ها در افراد دیابتی منجر شود (۱۰). تمرینات استقامتی به‌عنوان مداخله امیدوارکننده برای افزایش حساسیت به انسولین و بهبود سلامت کلی متابولیک ظاهر شده‌اند و در مدیریت شرایطی مانند دیابت نقش مهمی دارند. نشان داده شده است که درگیرشدن در فعالیت‌های بدنی، به‌ویژه ورزش‌های هوازی، سازگاری‌های مفیدی را در مسیرهای سیگنال‌دهی انسولین، که برای جذب گلوکز و متابولیسم حیاتی هستند، افزایش می‌دهد. این

سازگاری‌ها نه تنها در بافت‌های محیطی، مانند بافت عضلانی و چربی، اتفاق می‌افتند، بلکه تا مغز نیز گسترش می‌یابند که نشان‌دهنده تأثیر کل‌نگر در فرایندهای متابولیک بدن است.

نشان داده شده است فعالیت ورزشی موجب بهبود عملکرد شناختی، حافظه و یادگیری و همچنین کاهش اختلالات ناشی از آسیب‌های مغزی می‌شود (۱۱). اعتقاد بر این است که فعالیت ورزشی منظم سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، افزایش مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو و در نتیجه، کاهش آسیب‌های اکسیداتیو می‌شود (۱۲). اخیراً، مشخص شده است که فعالیت ورزشی ممکن است از اختلال در شکل‌پذیری سیناپسی در هیپوکامپ موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (Streptozocin; STZ) جلوگیری کند (۱۳). در مجموع، به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی بتوانند با فعال‌سازی مسیرهای نوزایش عصبی و غیرفعال‌کردن مسیرهای تحلیل عصبی در بافت هیپوکامپ بیماران دیابتی، از طریق افزایش عوامل رشدی و محافظتی و کاهش عوامل التهابی، به این بیماران کمک کنند.

بسیاری از داروهای مورد استفاده در بیماری دیابت، باوجود فواید انکارناپذیر، آثار مخرب نیز دارند، به همین دلیل، استفاده از درمان‌های جایگزین یا مکمل مورد توجه محققان قرار گرفته است (۱۴). مطالعه‌ای نشان داد که بسیاری از بیماران دیابتی همراه با داروهای کنترل‌کننده قند خون، از دیگر داروهای گیاهی نظیر گزنه نیز استفاده می‌کنند (۱۵). گزنه با نام علمی *Urtica dioica* (Ud)، گیاهی پایا و متعلق به خانواده *Urticaceae* است که با کرک‌های گزنده مشخص می‌شوند و به‌دلیل مصارف طولانی‌مدتشان به‌عنوان گیاه دارویی در سطح جهان شناخته‌شده هستند (۱۶). همچنین، گزنه به‌عنوان ضدالتهاب، کاهنده قند خون، ضددرد و بی‌حس‌کننده موضعی به کار می‌رود (۱۷). ترکیبات گزنه شامل فلاونوئید؛ ترکیبات هیدروفیلیک نظیر لکتین و پلی‌ساکاریدها؛ ترکیبات استروئیدی نظیر استیگومسترول و همچنین موادی نظیر هیستامین، اسید فرمیک، استیل‌کولین، اسید استیک، اسید بوتیریک، لکوترین و هیدروکسی تریپتامین است (۱۸، ۱۹).

فعالیت آنتی‌اکسیدانی گزنه به‌دلیل داشتن فلاونوئید است. از آنجاکه استرس اکسیداتیو یکی از سازوکارهای پاتوفیزیولوژیکی پیشرفت تغییرات ساختاری و عملکردی نورونی است (۶)، به نظر می‌رسد گزنه در کنترل تغییرات ساختاری نورون‌های بافت هیپوکامپ تأثیر داشته باشد. به نظر می‌رسد ترکیبات فعال زیستی گزنه، که خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی دارند، ممکن است سیگنال‌دهی انسولین را بیشتر حمایت و تقویت کنند. با ترکیب تمرینات استقامتی با مصرف چنین ترکیبات طبیعی، ممکن است افراد آثار هم‌افزایی را با افزایش حساسیت بهتر به انسولین و کاهش التهاب تجربه کنند.

به‌هرحال، با توجه به اینکه مکانیسم‌های محافظت نورونی ناشی از تمرینات ورزشی و مصرف عصاره هیدروالکلی گیاه گزنه در برابر نوروپاتی دیابتی، به‌ویژه درخصوص سیگنالینگ انسولین در ناحیه هیپوکامپ، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است، به تحقیقات بیشتری نیاز است تا راه‌حلی در مقابل عوامل آسیب‌رسان عصبی ناشی از نوروپاتی دیابتی

موش‌ها بدون مداخله در آزمایشگاه نگهداری شدند (۲۰). سطوح قند خون ناشتا (FBG) و وزن بدن (BW) همه حیوانات در هر گروه با استفاده از ترازو دیجیتال با دقت ۰/۰۱ کیلوگرم (Seca، هامبورگ، آلمان)، قبل از تزریق STZ، ۴۸ ساعت پس از تزریق STZ، و در آغاز اولین تا ششمین هفته پروتکل پژوهش و در نهایت ۴۸ ساعت پس از پایان مطالعه اندازه‌گیری شد.

مراحل پژوهش حاضر براساس راهنمایی شورای پژوهش ملی برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت و تلاش بر این بود که هرگونه استرس غیرضروری به حیوانات حذف شود. تمام تلاش‌ها برای به حداقل رساندن درد و کاهش تعداد حیوانات مورد نیاز بود.

مراحل آماده‌سازی عصاره هیدروالکلی گزنه و مقدار مصرف

در آغاز بررسی و پژوهش بعد از شناخت و پیدا کردن گیاه گزنه در منطقه قالی‌کوه، که یکی از قله‌های رشته‌کوه زاگرس در استان لرستان است، برای جمع‌آوری گیاه اقدام و بعد در هریاروم سازمان جهاد کشاورزی استان لرستان مورد قبول واقع شد. سرشاخه‌های هوایی گیاه گزنه در شرایط خوب و متعادل (تاریک و خشک) نگهداری و کاملاً خشک و برای عصاره‌گیری آسیاب شدند. برای آماده‌کردن عصاره هیدروالکلی گیاه گزنه، ۵۰۰ گرم از پودر خشک‌شده گیاه به اتانول ۷۰ درصد اضافه و به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شد. ماده‌ای که به دست آمد دوبار از کاغذ صافی شماره دو واتمن عبور داده شد و به‌خاطر کاهش حجم حلال و تبخیر اتانول در دستگاه روتاری در دمای ۶۰ درجه قرار گرفت.

بعد از این مراحل، عصاره به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور در دمای ۶۰ درجه قرار گرفت تا اتانول آن کاملاً بخار شود و عصاره خشک گیاه به دست آید و تا هنگام آزمایش در یخچال نگهداری شد. تجزیه و تحلیل کروماتوگرافی به روش GC/MS در عصاره Ud پیک ترکیبات آپیژنین ($55/1 \text{ m/z}$)، کاتچین (60 m/z)، کامفرول (53 m/z)، میریستین ($67/1 \text{ m/z}$)، کارواکرول (68 m/z)، اورسولیک ($69/1 \text{ m/z}$)، اسکوپلنتین ($81/1 \text{ m/z}$)، اسید کلروژنیک (83 m/z)، بتاسیتوسترول ($93/1 \text{ m/z}$)، کوئرستین ($96/1 \text{ m/z}$)، روتین (103 m/z)، اسکولنتین ($108/1 \text{ m/z}$)، اسید وانیلیک (109 m/z)، ایزورامنتین (110 m/z)، و اسید جنتیسیک ($152/1 \text{ m/z}$) را نشان داد.

گروه‌های دیابت-گزنه، دیابت-تمرین-گزنه، سالم-گزنه و سالم-تمرین-گزنه با شروع پروتکل تمرین استقامتی، عصاره هیدروالکلی گزنه را با دوز ۵۰ میلی گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن (میزان 50 mg/kg) از عصاره خشک گیاه، در ۱ ml آب مقطر حل‌شده به‌صورت روزانه و خوراکی (گاواژ) برای مدت شش هفته دریافت کردند (۲۰).

پروتکل تمرین استقامتی

برای تمرین استقامتی از شدت تمرینی متوسط استفاده شد. به این شکل که گروه‌های ورزشی در پیش‌روی تمرین نوار گردان برای پنج جلسه در هفته و به مدت شش هفته قرار گرفتند. سرعت و مدت تمرین نوار گردان به‌صورت تدریجی افزایش پیدا کرد و از ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در هفته اول آغاز شد و در هفته دوم ۱۰ متر در دقیقه

مشخص شود. ضرورت این مطالعه در شناخت عملکرد انسولین و گیرنده آن در بافت هیپوکامپ دیابت نوع یک نهفته است. از آنجاکه شیوع دیابت همچنان در حال افزایش است، بررسی استراتژی‌های نوآورانه‌ای که هر دو جنبه فیزیولوژیکی و عصبی بیماری را مورد توجه قرار می‌دهند، ضروری است. با روشن کردن تأثیر این مداخلات، امیدواریم درباره رویکردهای درمانی بالقوه بینشی ارائه کنیم که بتواند عملکرد شناختی و سلامت کلی مغز را در افراد مبتلا به T1D افزایش دهد. هدف از این کار کمک به مجموعه دانش موجود با بررسی این است که آیا تمرینات استقامتی همراه با عصاره هیدروالکلی گزنه می‌تواند به‌طور هم‌افزایی سیگنالینگ انسولین را در هیپوکامپ بهبود بخشد و در نهایت، راه را برای مداخلات جدید با هدف افزایش کیفیت زندگی برای T1D هموار کنند یا خیر.

روش کار

حیوانات

۵۶ موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم (شش هفته) از دانشگاه علوم پزشکی لرستان خریداری شدند. حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه در محیط استلنداردی در اتفاقی با چرخه دوازده‌ساعته نور و تاریکی، دمای 25 ± 1 درجه سانتی‌گراد، با دسترسی آزاد به غذا (شرکت پارس خوراکی، تهران، ایران) و آب نگهداری شدند. در ابتدا، حیوانات در هفته اول با شرایط محیطی جدید و در هفته دوم با فعالیت دویدن روی نوارگردان (۱۰-۱۵ دقیقه، ۵-۱۰ متر بر ثانیه، ۵ روز) آشنا شدند. برای برانگیختن و دویدن و جلوگیری از اثر احتمالی شوک الکتریکی در دستاوردها و نتایج پژوهش، در مرحله آشناسازی حیوانات با فعالیت روی نوارگردان به روش شرطی‌سازی با صدا آموزش داده شد تا از نزدیک‌شدن و استراحت در بخش انتهایی دستگاه نوارگردان خودداری کنند.

موش‌ها پس از دو هفته آشنایی و سازگاری با محیط جدید آزمایشگاه و تمرین تردمیل، به روش کاملاً تصادفی به هشت گروه ($n=7$) سالم-کنترل (H-C)، سالم-تمرین (H-Ex)، سالم-گزنه (H-Ud)، سالم-تمرین-گزنه (H-Ex-Ud)، دیابت-کنترل (D-C)، دیابت-تمرین (D-Ex)، دیابت-گزنه (D-Ud) و دیابت-تمرین-گزنه (D-Ex-Ud) تقسیم شدند.

القای دیابت نوع یک

پس از دوازده ساعت ناشتایی، مدل دیابتی نوع ۱ با محلول STZ (سیگما، سنت لوئیس، MO؛ ۴۵ میلی گرم بر کیلوگرم محلول در بافر سیترات تازه 0.5 mol/L ، $\text{pH}: 4.0$) در حیوانات گروه تجربی القا شد. پس از تزریق STZ، هیچ نشانه‌ای از تزریق غیرطبیعی اشتباه (مانند تورم شکم و مشکلات گوارشی) در حیوانات مشاهده نشد. ۴۸ ساعت پس از القای دیابت، نمونه خون از دم موش‌ها جمع‌آوری شد و با استفاده از دستگاه گلوکومتر (Isotech، Emperor، کره جنوبی) تجزیه و تحلیل شد. حیوانات با سطح قند خون ناشتا ۳۰۰ میلی گرم در دسی‌لیتر و بالاتر به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. دو هفته پس از تزریق STZ،

لئون (Levene) تجزیه و تحلیل شدند. علاوه بر این، برای مقایسه سطوح متغیرهای تحقیق از آنالیز واریانس استفاده شد. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح احتمال معنی‌دار بودن آماری $P < 0.05$ تعیین شد.

یافته‌ها

پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌های وزن از طریق آزمون شاپیرو-ویلک، نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری نشان داد که در ابتدای مطالعه، میانگین وزن بدن موش‌ها در همه گروه‌ها 23.4 ± 1.66 گرم بود و بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0.05$). وزن بدن موش‌های گروه‌های دیابتی در هفته اول اجرای پروتکل پژوهش (هفته اول (W1) مصرف عصاره گزنه و اجرای تمرین تردمیل)، در مقایسه با گروه H-C کاهش یافت ($P < 0.05$) و این کاهش تا هفته ششم ادامه داشت ($P < 0.001$). میانگین مقادیر وزن بدن گروه D-C پایین‌تر از میانگین مقادیر وزن بدن در گروه‌های D-Ex, D-Ud و D-Ex-Ud در طول دوره شش هفته‌ای پس از STZ، به‌ویژه در هفته‌های چهار، پنج و شش مطالعه بود ($P < 0.05$). علاوه بر این، بین وزن بدن گروه‌های D-Ex, D-Ud و D-Ex-Ud در طول مطالعه هیچ تفاوتی وجود نداشت ($P > 0.05$). به‌طور کلی، نتایج مقایسه درون‌گروهی نشان داد که در مراحل مختلف مطالعه در مقایسه با مرحله پس از STZ، تغییرات معنی‌داری در وزن بدن موش‌های صحرایی دیابتی وجود نداشت ($P > 0.05$). همچنین، مقایسه گروه‌های سالم در طول پروتکل پژوهش نشان داد که به‌صورت زوجی بین گروه‌های H-Ex, C, H-Ud و H-Ex-Ud تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0.05$) (شکل ۱).

نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری نشان داد که در ابتدای مطالعه، میانگین قند خون ناشتای موش‌های تحت مطالعه برابر با 106.58 ± 2.1 میلی گرم بر دسی‌لیتر بود که ۴۸ ساعت پس از القای دیابت با تزریق درون‌صفافی STZ، سطح قند خون موش‌های گروه‌های دیابتی D-C, D-Ex, D-Ud و D-Ex-Ud به‌صورت معنی‌داری افزایش یافت، به‌طوری که میانگین قند خون گروه‌های دیابتی برابر با 42.06 ± 4.98 میلی گرم بر دسی‌لیتر شد و این مقدار در مقایسه با میزان قند خون موش‌های گروه H-C تفاوت معنی‌دار داشت ($p = 0.001$) و دیابتی شدن موش‌ها را در گروه‌های دیابتی تأیید کرد.

نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری نشان داد که تمرین استقامتی و عصاره هیدروالکلی گیاه گزنه در گروه‌های D-Ex از هفته چهارم ($p = 0.03$)، D-Ud از هفته سوم ($p = 0.04$) و D-Ex-Ud از هفته دوم ($p = 0.02$) اجرای پروتکل پژوهش، باعث کاهش معنی‌دار قند خون موش‌های این گروه‌ها به نسبت مرحله بعد از تزریق STZ شد و این کاهش تا پایان پروتکل ادامه داشت، به‌طوری که در پایان هفته ششم اجرای پروتکل پژوهش، غلظت قند خون گروه‌های D-Ex با میانگین 14.92 ± 3.22 میلی گرم بر دسی‌لیتر ($p = 0.001$)، D-Ud با میانگین 15.57 ± 4.11 میلی گرم بر دسی‌لیتر ($p = 0.001$) و D-Ex-Ud با میانگین 6.42 ± 3.63 میلی گرم بر دسی‌لیتر ($p = 0.001$) در مقایسه

برای ۲۰ دقیقه، ۱۵ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۵ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته چهارم و ۱۸ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته پنجم اضافه شد. برای رسیدن سازگاری‌هایی که به دست آمده بود، به حالت هماهنگ، همه متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته ششم) ثابت نگه داشته شد (۲۱).

تشریح و آماده‌سازی بافت هیپوکامپ

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه مصرف گزنه و تمرین استقامتی، موش‌ها با استنشاق ۲ درصد هالوتان در مخلوطی از ۳۰ درصد اکسیژن و ۷۰ درصد نیتروژن اکسید بیهوش شدند و با ۱۰۰ میلی‌لیتر سالیسین و سپس ۲۵۰ میلی‌لیتر پارافورمالدئید ۴ درصد در بافر فسفات ۰/۱ مولار (pH=۷/۴) پرفیوژن شد (۲۲). برای تجزیه و تحلیل مطالعات بافتی و مولکولی، جرمه حیوان برداشته و هیپوکامپ از مغز حیوان خارج و در داخل ظرف محتوی فرمالین ۱۰ درصد و دمای ۸۰- قرار داده شد.

سنجش بیان پروتئین‌های انسولین و انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴ (GLUT-4)

آنالیز وسترن بلات، همان‌طور که قبلاً توضیح داده شده است (۲۱)، با آنتی‌بادی‌های پلی کلونال برای انسولین (ab181547) و GLUT-4 (ab60946) انجام شد. برای آزمایش پروتئین‌ها در اندازه‌های مشابه، آنتی‌بادی‌های اولیه تولیدشده در گونه‌های مختلف استفاده و بررسی شدند. داده‌ها با استفاده از GAPDH در همان غشا نرمال و به‌عنوان درصدی از مقادیر کنترل بیان شدند.

تحلیل کیفی نوروهیستوپاتولوژیک نواحی مختلف بافت هیپوکامپ

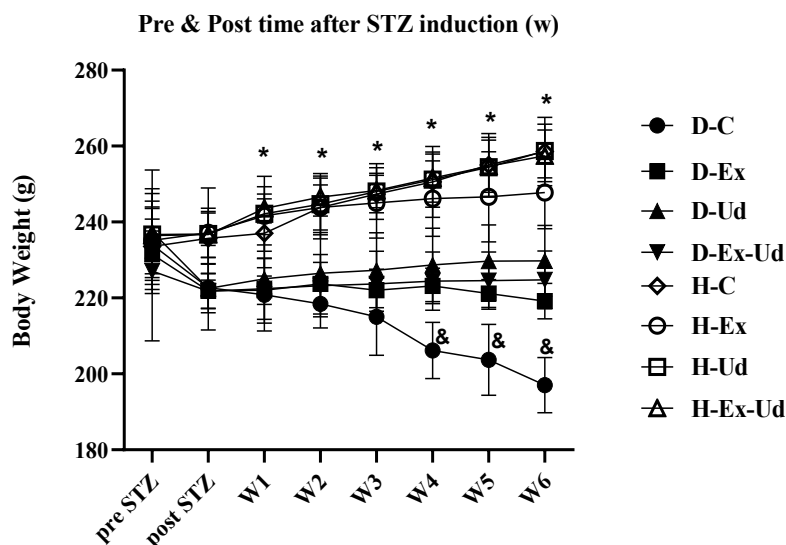
هیپوکامپ از مغز خارج شد. چهار برش کرونال (هر کدام ۲ میلی‌متر) تهیه شد و قبلاً به مدت ۲۴ ساعت در فرمالین غوطه‌ور و تثبیت شد. سپس به محلول اتانول ۷۰ درصد منتقل شد. فرایند جدیدی که در پارافین جاسازی شده بود، برای ایجاد برش‌های کرونال با ضخامت ۵ میکرومتر روی اسلایدها برش داده شد. اسلایدها با همتوکسیلین و اتوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند. پارامترهای نوروهیستوپاتولوژیک، از جمله تعداد، تراکم، بی‌نظمی نورون‌ها و ضخامت لایه‌های هرمی و مولکولی (Neuron disorganization, thickness of the pyramidal layer, thickness of the molecular layer, neuronal and glial density)، به‌صورت کیفی بررسی شدند. برای ارزیابی کیفی سطح آسیب هیپوکامپ از میکروسکوپ نوری (x400, Olympus) برای ثبت تصاویر استفاده شد (۲۰).

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 27 تجزیه و تحلیل شد و تمامی نتایج به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شد. نرمال بودن و همگنی داده‌ها به‌ترتیب با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک (Shapiro-Wilk) و

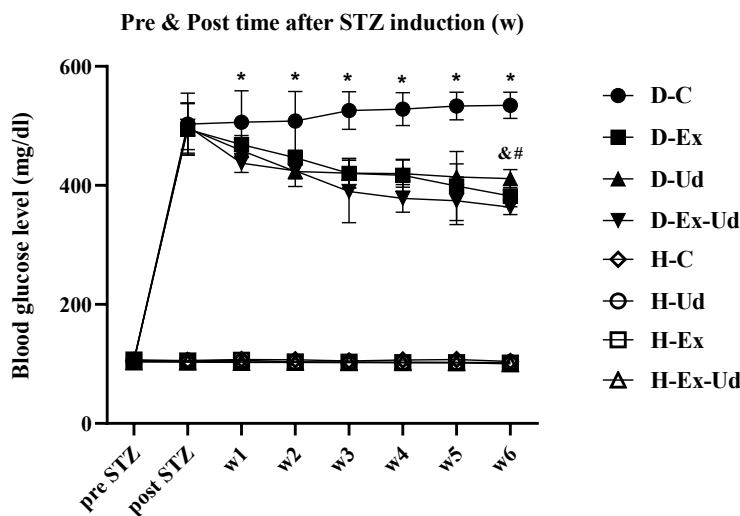
نشان داد که به‌صورت زوجی بین گروه‌های H-C، H-Ex، H-Ud و H-Ex-Ud در سطح قند خون تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0.05$) (شکل ۲).

با گروه D-C با میانگین $534/85 \pm 22/18$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌صورت معنی‌داری کمتر بود. همچنین در هفته ششم بین گروه‌های D-Ud و D-Ex ($p = 0.002$) و Ex-Ud ($p = 0.001$) اختلاف معنی‌دار وجود داشت. همچنین، مقایسه گروه‌های سالم در طول پروتکل پژوهش



شکل ۱. مقادیر وزن بدن در طول اجرای پروتکل پژوهش.

* برای گروه H-C در مقابل گروه‌های دیگر ($P < 0.001$)، & برای گروه D-C در مقابل گروه‌های دیگر ($P < 0.001$).
اختصارات: سالم-کنترل (H-C)، سالم-تمرین (H-Ex)، سالم-گزنه (H-Ud)، سالم-تمرین-گزنه (H-Ex-Ud)، دیابت-کنترل (D-C)، دیابت-تمرین (D-Ex)، دیابت-گزنه (D-Ud) و دیابت-تمرین-گزنه (D-Ex-Ud).

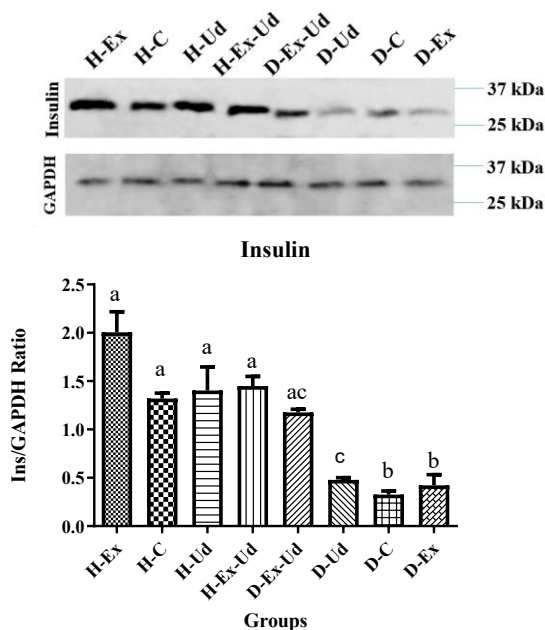


شکل ۲. مقادیر گلوکز خون در طول اجرای پروتکل پژوهش.

* اختلاف معنی‌داری بین گروه D-C با گروه‌های دیگر را نشان می‌دهد ($P < 0.001$)، & تفاوت گروه D-Ud با D-Ex-Ud ($P < 0.001$)، # تفاوت گروه D-Ud با D-Ex ($P < 0.001$).
اختصارات: سالم-کنترل (H-C)، سالم-تمرین (H-Ex)، سالم-گزنه (H-Ud)، سالم-تمرین-گزنه (H-Ex-Ud)، دیابت-کنترل (D-C)، دیابت-تمرین (D-Ex)، دیابت-گزنه (D-Ud) و دیابت-تمرین-گزنه (D-Ex-Ud).

سطح انسولین در بافت هیپوکامپ موش‌های گروه D-C در مقایسه با گروه سالم شد ($P < 0.05$) و شش هفته درمان با Ex یا Ud روی موش‌های دیابتی سبب افزایش معنی‌دار در بیان پروتئین انسولین در بافت هیپوکامپ گروه‌های D-Ud و D-Ex ($P = 0.003$) و D-Ud ($P = 0.001$) نسبت به گروه D-C شد (شکل ۳).

نتایج نشان داد که بین گروه‌های تحت مطالعه در سطوح انسولین بافت هیپوکامپ تفاوت معنی‌داری بود ($F = 6/622$ ، $\eta^2 = 0/743$)، در مقایسه گروه‌ها، گروه H-Ex بالاترین نسبت انسولین به GAPDH را داشت. گروه‌های H-Ud، H-C و H-Ex-Ud نیز نسبت بالایی از انسولین به GAPDH را نشان دادند، اما تفاوتی بین گروه‌های سالم مشاهده نشد ($P \geq 0.05$). در مقابل، دیابت باعث کاهش

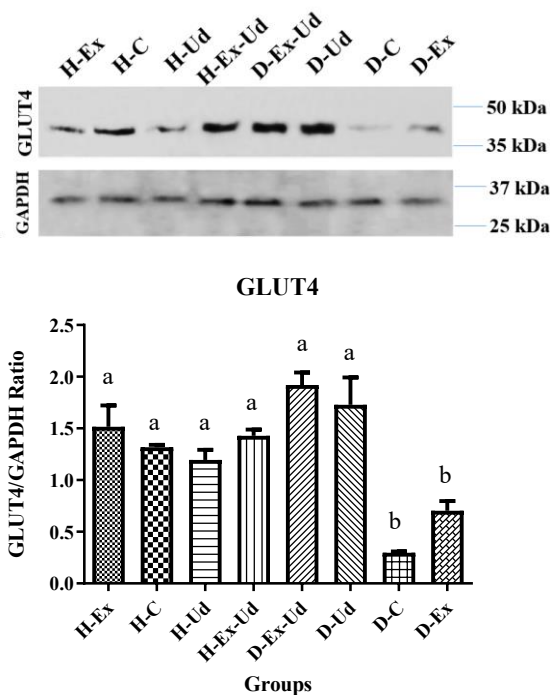


شکل ۳. بیان پروتئین انسولین در بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی و سالم.

در بالای نمودار باندهای پروتئین انسولین همراه با GAPDH نمایش داده شده است. حروف مشابه نشانه عدم معنی‌داری و حروف متفاوت نشانه معنی‌داری بین گروه‌هاست. اختصارات: سالم-کنترل (H-C)، سالم-تمرین (H-Ex)، سالم-گزنه (H-Ud)، سالم-تمرین-گزنه (H-Ex-Ud)، دیابت-کنترل (D-C)، دیابت-تمرین (D-Ex)، دیابت-گزنه (D-Ud) و دیابت-تمرین-گزنه (D-Ex-Ud).

هیپوکامپ موش‌های گروه D-C در مقایسه با گروه سالم شد ($P < 0.05$) و شش هفته درمان با Ex یا Ud روی موش‌های دیابتی سبب افزایش معنی‌دار در بیان پروتئین GLUT4 در بافت هیپوکامپ گروه‌های D-Ex و D-Ex-Ud ($P = 0.001$) و Ud ($P = 0.001$) نسبت به گروه D-C شد (شکل ۴).

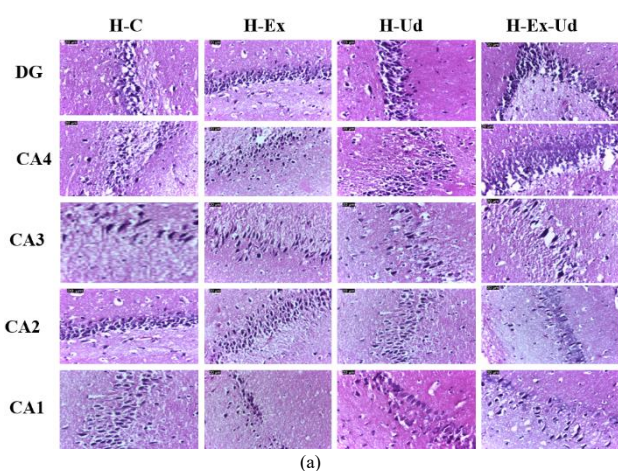
همچنین، نتایج آماری برای سطوح GLUT4 بافت هیپوکامپ نشان داد که بین گروه‌های تحت مطالعه تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P = 0.001$ ، $F = 15.166$ ، $\eta^2 = 0.869$). در مقایسه گروه‌ها، تفاوتی بین گروه‌های سالم در سطح بیان GLUT4 بافت هیپوکامپ مشاهده نشد ($P \geq 0.05$). در مقابل، دیابت باعث کاهش سطح GLUT4 در بافت



شکل ۴. بیان پروتئین GLUT4 در بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی و سالم.

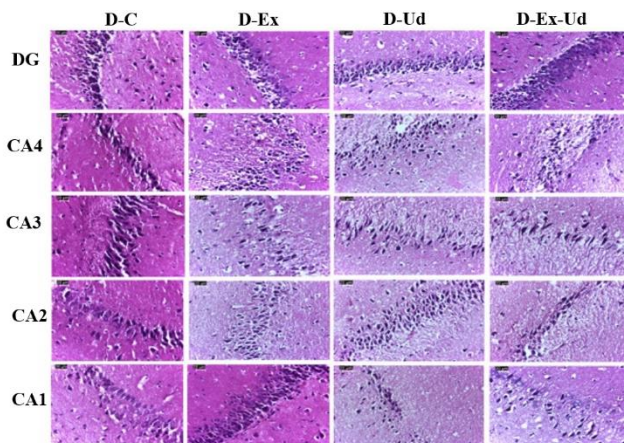
در بالای نمودار باندهای پروتئین GLUT4 همراه با GAPDH نمایش داده شده است. حروف مشابه نشانه عدم معنی‌داری و حروف متفاوت نشانه معنی‌داری بین گروه‌هاست. اختصارات: سالم-کنترل (H-C)، سالم-تمرین (H-Ex)، سالم-گزنه (H-Ud)، سالم-تمرین-گزنه (H-Ex-Ud)، دیابت-کنترل (D-C)، دیابت-تمرین (D-Ex)، دیابت-گزنه (D-Ud) و دیابت-تمرین-گزنه (D-Ex-Ud).

به نظر می‌رسد که عصاره Ud و اجرای Ex به صورت جداگانه سبب بهبود این پارامترها در همه مناطق هیپوکامپ موش‌های دیابتی نشد، اما در مقابل، ترکیب Ex همراه با مصرف Ud سبب کاهش Neural disorganization، افزایش Thickness of pyramidal layer و molecular layer density در همه مناطق هیپوکامپ در مقایسه با گروه‌های D-Ex و D-Ud شد. این پارامترها در همه مناطق هیپوکامپ موش‌های D-Ex-Ud در درجه‌بندی نزدیک به گروه H-C قرار داشت و در همه مناطق، در مقایسه با گروه‌های D-Ex و D-Ud، عملکرد بهتری داشتند (شکل ۵).



(a)

تحلیل کیفی بررسی جامع نوروهیستوپاتولوژی بافت هیپوکامپ با استفاده از رنگ آمیزی H&E در مناطق مختلف هیپوکامپ در گروه‌های سالم (a) و گروه‌های دیابتی (b) نشان داد (شکل ۵) که دیابت سبب افزایش بی‌نظمی عصبی (Neural disorganization) در مناطق DG، CA2، CA4، CA1، کاهش تراکم عصبی و میکروگلیال (Neural and microglial density) در مناطق DG، CA4 و CA2، کاهش ضخامت لایه هرمی (Thickness of pyramidal layer) در مناطق CA2، CA3، CA4، DG و کاهش ضخامت لایه مولکولار (Thickness of molecular layer) در مناطق DG و CA3 هیپوکامپ موش‌های دیابتی شد.



(b)

شکل ۵. مناطق مختلف هیپوکامپ براساس رنگ‌آمیزی H&E (بزرگ‌نمایی تصاویر ۴۰× است)

اختصارات: سالم-کنترل (H-C)، سالم-تمرین (H-Ex)، سالم-گزنه (H-Ud)، سالم-تمرین-گزنه (H-Ex-Ud)، دیابت-کنترل (D-C)، دیابت-تمرین (D-Ex)، دیابت-گزنه (D-Ud) و دیابت-تمرین-گزنه (D-Ex-Ud). شکنج دنداندار (Dentate gyrus)، کورنو آمونیس (CA1، CA2، CA3، CA4)

انسولین را به طور قابل توجهی بهبود می‌بخشد. بهبودهای ناشی از ورزش در سیگنالینگ انسولین با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب مرتبط است و سلامت متابولیک را بیشتر پشتیبانی می‌کند (۲۳، ۲۴). در حالی که تمرین استقامتی مزایای واضحی برای سیگنالینگ انسولین و متابولیسم گلوکز دارد.

مهم است که در نظر داشته باشیم عوامل دیگری مانند رژیم غذایی و زمینه‌های ژنتیکی نیز در سلامت متابولیک نقش دارند. علاوه بر این، مسیرهای مولکولی خاص دخیل در سیگنالینگ انسولین در هیپوکامپ ممکن است با مسیرهای موجود در بافت‌های دیگر، مانند عضله اسکلتی، که در آن مکانیسم‌های مختلف ممکن است برجسته‌تر باشند، متفاوت باشند (۲۵، ۲۶). دوم، افزایش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) نه تنها نوزایش عصبی را تحریک می‌کند، بلکه با تقویت بیان گیرنده‌های انسولین و تسهیل انتقال سیگنال در مسیر IRS-PI3K/Akt، جذب گلوکز را در سلول‌های عصبی بهبود می‌بخشد. این فرایندها با کاهش سیتوکین‌های التهابی نظیر TNF- α و IL-6، مقاومت به انسولین را در هیپوکامپ کاهش می‌دهند و از طریق افزایش پروتئین‌های سیناپسی، مانند سیناپتوپسین و PSD-95، پلاستیسیته سیناپسی را تقویت می‌کنند (۲۷، ۲۸).

در هیپوکامپ، ترکیب ورزش و گزنه نه تنها سیگنالینگ انسولین را

بحث

مطالعه حاضر با بررسی تأثیر هم‌زمان تمرینات استقامتی و عصاره گزنه در سیگنالینگ انسولین در هیپوکامپ موش‌های دیابتی نوع یک، نشان داد که این مداخله دوگانه نه تنها سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد، بلکه از طریق مکانیسم‌های مولکولی پیچیده، بازسازی عملکرد نورون‌های هیپوکامپ را تسهیل می‌کند. براساس یافته‌ها، گروه دریافت‌کننده ترکیب ورزش و گزنه بهبودی معنی‌دار در بیان پروتئین‌های انسولین و GLUT-4 در مقایسه با گروه‌های تک‌مداخله‌ای نشان داد. این نتایج حاکی از آن است که ورزش استقامتی با افزایش حساسیت به انسولین در سطح سلولی، جذب گلوکز را در نورون‌ها تقویت می‌کند، در حالی که ترکیبات فعال گزنه از طریق مهار استرس اکسیداتیو و التهاب، محیطی مناسب برای بازسازی سیناپس‌ها فراهم می‌کنند (۲۱).

تمرینات استقامتی از طریق دو مکانیسم هماهنگ، سیگنالینگ انسولین را در هیپوکامپ بهینه می‌کنند. نخست، فعال‌سازی مسیر AMPK/PGC-1 α موجب تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم گلوکز می‌شود و ترجمه ناقل گلوکز GLUT-4 را افزایش می‌دهد که بهبود انتقال گلوکز به نورون‌ها را در پی دارد. فعالیت بدنی منظم، از جمله تمرین استقامتی، با افزایش جذب و متابولیسم گلوکز، حساسیت به

زمان طولانی‌تر به‌طور بالقوه نتایج بهتری را به‌همراه دارد (۳۹). نکته قابل توجه اثر هم‌افزایی این دو مداخله است. به نظر می‌رسد ورزش با افزایش جریان خون مغزی و اکسیژن‌رسانی، نفوذپذیری ترکیبات گزنه را از سد خونی — مغزی بهبود می‌بخشد. هم‌زمان، گزنه با کاهش سطح مالون دی‌آلدئید و افزایش گلوکوتائون، استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش شدید را خنثی می‌کند. این تعامل مثبت در مطالعات مشابهی نیز مشاهده شده است (۲۰). در نهایت، استفاده از گزنه به‌عنوان مکمل گیاهی، احتمال بروز عوارض جانبی رایج داروهای ضد‌دیابت (مانند هیپوگلیسمی یا افزایش وزن) را کاهش می‌دهد. بالین‌حال، محدودیت‌هایی ازجمله بررسی‌نشدن دوزهای مختلف عصاره گزنه و مدت‌زمان بهینه تمرینات، نیازمند پژوهش‌های آینده است.

نتیجه‌گیری

ترکیب ورزش استقامتی و عصاره گزنه به‌عنوان استراتژی درمانی چندوجهی، نه‌تنها کنترل گلیسمی را بهبود می‌بخشد، بلکه با هدف قراردادن مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک دیابت در سطح سیستمیک و عصبی، از عوارض این بیماری جلوگیری می‌کند. این رویکرد نویدبخش می‌تواند به‌عنوان مکملی برای درمان‌های استاندارد دیابت، کیفیت زندگی بیماران را به‌طور قابل توجهی ارتقا دهد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی دوره کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی (نویسنده اول) دانشگاه لرستان است. از تمامی دوستان و همکارانی که در طول مراحل این پژوهش یاری‌کننده ما بودند، صمیمانه سپاسگزاری می‌کنیم.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده دامپزشکی دانشگاه لرستان با کد LU. ECRA. 2018.16 به تأیید رسیده است.

حامی مالی

این پژوهش هیچگونه حمایت مالی اختصاصی دریافت نکرد.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی مطالعه، تحلیل، تفسیر داده‌ها، تهیه پیش‌نویس مقاله، اصلاح آن و تأیید نهایی نسخه آماده‌شده برای ارسال به مجله مشارکت کرده‌اند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافی درخصوص نویسندگی یا انتشار این مقاله ندارند.

بهبود می‌بخشد، بلکه از طریق افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک، مانند BDNF و NGF، نورزایش عصبی (نوروژنز) را در ناحیه دنداندار هیپوکامپ تحریک می‌کند (۲۹). این ترکیب همچنین با کاهش تجمع آمیلوئید-بتا و پروتئین تاو فسفریله‌شده، در برابر تخریب عصبی مرتبط با دیابت آثار محافظتی دارد. این مداخله دوگانه باعث افزایش حجم هیپوکامپ و بهبود اتصالات عملکردی در شبکه‌های عصبی مرتبط با حافظه می‌شود (۳۰).

در کنار این مکانیسم‌ها، عصاره گزنه با ترکیبات فعالی مانند کوئرستین و اسیدهای فنولیک، از طریق مهار آنزیم‌های کلیدی گلوکونوژنز کبدی (نظیر گلوکز-۶-فسفاتاز)، هیپرگلیسمی را تعدیل می‌کند (۳۱) و هم‌زمان، با فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt، فسفوریلاسیون IRS-1 را افزایش می‌دهد و بهینه‌سازی سیگنالینگ انسولین در سطح سلولی را تضمین می‌کند. این تعامل سینرژیک بین ورزش و گزنه شبکه پیچیده‌ای از تنظیم متابولیک و نوروپروتکتیو را ایجاد می‌کند (۳۲).

عصاره گزنه علاوه‌بر ترکیبات ذکرشده (کوئرستین و اسیدهای فنولیک)، حاوی لکیتین‌های خاصی است که به گیرنده‌های انسولین متصل می‌شود و فعالیت تیروزین کینازی آن‌ها را تقویت می‌کند (۳۳). این گیاه با مهار آنزیم دیپپتیدیل پپتیداز-۴، نیمه‌عمر انکرتین‌ها (هورمون‌های تحریک‌کننده ترشح انسولین) را افزایش می‌دهد (۳۴). همچنین، ترکیبات گزنه با فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP (AMPK) در کبد و عضله، جذب گلوکز را مستقل از انسولین افزایش می‌دهند. این مکانیسم‌های چندگانه، عصاره گزنه را به عامل ضد‌دیابت چندوجهی تبدیل می‌کنند (۳۵). مطالعه‌ای نشان داد که مکمل گزنه دوز کل انسولین را در بیماران دیابتی نوع ۱ کاهش می‌دهد که نشان‌دهنده بهبود حساسیت به انسولین است (۳۳). در بیماران دیابتی نوع ۲، عصاره گزنه به‌طور قابل توجهی نشانگرهای التهابی را کاهش داده و حساسیت به انسولین را در طول هشت هفته بهبود بخشیده است (۳۶). درحالی‌که فواید ورزش و گزنه امیدوارکننده است. لازم است در نظر گرفته شود که پاسخ‌های فردی ممکن است متفاوت باشد و به تحقیقات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های دخیل در نوروژنز و تقویت شناختی انسان مورد نیاز است.

در سطح سیستمیک، ترکیب ورزش استقامتی و عصاره گزنه به بهبود حساسیت به انسولین در بافت‌های محیطی (عضله اسکلتی، کبد و بافت چربی) منجر می‌شود (۳۷). ورزش با افزایش مصرف گلوکز در عضلات، ذخایر گلیکوژن را احیا می‌کند (۲۳)، درحالی‌که گزنه با مهار گلوکونوژنز کبدی، تولید گلوکز را کاهش می‌دهد. شواهد پیش‌بالینی نشان می‌دهند که ترکیب فعالیت هوازی و عصاره گزنه می‌تواند با بهبود شاخص‌های گلیسمی و محافظت از عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، در تنظیم متابولیسم گلوکز نقش داشته باشد (۳۸). مدت زمان ورزش هوازی در آزمایش‌ها از هشت هفته تا شش ماه متغیر بوده است و مدت

References

- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60591-7. pmid
- Nazari QA. New treatment strategies of type 1 diabetes mellitus. *J Natural Sci Kabul University*. 2024;7(3):81-96. doi: 10.62810/jns.v7i3.63
- Schoenle E, Schoenle D, Molinari L, Largo R. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia*. 2002;45(1):108-14. doi: 10.1007/s125-002-8250-6 pmid
- Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med cell longev*. 2013;2013. doi: 10.1155/2013/168039 pmid
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23(5):599-622. doi: 10.1210/er.2001-0039 pmid
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes*. 2003;52(1):1-8. doi: 10.2337/diabetes.52.1.1 pmid
- Sharma M, Yadav Y, Dey CS. Neuronal insulin signaling and resistance: a balancing act of kinases and phosphatases. *J Endocrinol*. 2024;260(1). doi: 10.1530/JOE-23-0151 pmid
- Alagiakrishnan K, Halverson T. Role of Peripheral and Central Insulin Resistance in Neuropsychiatric Disorders. *J Clin Med*. 2024;13(21):6607. doi: 10.3390/jcm13216607 pmid
- Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:883. doi: 10.2147/VHRM.S11681 pmid
- Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovasc diabetol*. 2011;10(1):12. doi: 10.1186/1475-2840-10-12 pmid
- Kim D-H, Ko I-G, Kim B-K, Kim T-W, Kim S-E, Shin M-S, et al. Treadmill exercise inhibits traumatic brain injury-induced hippocampal apoptosis. *Physiol Behav*. 2010;101(5):660-5. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.09.021 pmid
- Mazzola PN, Terra M, Rosa AP, Mescka CP, Moraes TB, Piccoli B, et al. Regular exercise prevents oxidative stress in the brain of hyperphenylalaninemic rats. *Metab Brain Dis*. 2011;26(4):291. doi: 10.1007/s11011-011-9264-8 pmid
- Reisi P, Alaei H, Babri S, Sharifi MR, Mohaddes G. Effects of treadmill running on spatial learning and memory in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci Lett* 2009;455(2):79-83.C doi: 10.1016/j.neulet.2009.03.052 pmid
- McBenedict B, Orfao AL, Goh KS, Yau RCC, Alphonse B, Lima JM, et al. The role of alternative medicine in managing type 2 diabetes: A comprehensive review. *Cureus*. 2024;16(6). doi: 10.7759/cureus.61965 pmid
- Ryan E, Pick M, Marceau C. Use of alternative medicines in diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18(3):242-5. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00450.x pmid
- Yener Z, Celik I, Ilhan F, Bal R. Effects of *Urtica dioica* L. seed on lipid peroxidation, antioxidants and liver pathology in aflatoxin-induced tissue injury in rats. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(2):418-24. doi: 10.1016/j.fct.2008.11.031 pmid
- Kavalali G, Tuncel H, Göksel S, Hatemi H. Hypoglycemic activity of *Urtica pilulifera* in streptozotocin-diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2003;84(2-3):241-5. doi: 10.1016/s0378-8741(02)00315-x pmid
- Wagner H, Willer F, Samtleben R, Boos G. Search for the antiprostatic principle of stinging nettle (*Urtica dioica*) roots. *Phytomedicine*. 1994;1(3):213-24. doi: 10.1016/S0944-7113(11)80068-1 pmid
- Emmelin N, Feldberg W. Distribution of acetylcholine and histamine in nettle plants. *New Phytologist*. 1949;48(2):143-8. Link
- Keshvari M, Rahmati M, Mirnasouri R, Chehelcheraghi F. Effects of endurance exercise and *Urtica dioica* on the functional, histological and molecular aspects of the hippocampus in STZ-Induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2020;256:112801. doi: 10.1016/j.jep.2020.112801 pmid
- Rahmati M, Keshvari M, Mirnasouri R, Chehelcheraghi F. Exercise and *Urtica dioica* extract ameliorate hippocampal insulin signaling, oxidative stress, neuroinflammation, and cognitive function in STZ-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother*. 2021. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111577 pmid
- Sharifi AM, Baniasadi S, Jorjani M, Rahimi F, Bakhshayesh M. Investigation of acute lead poisoning on apoptosis in rat hippocampus in vivo. *Neurosci lett*. 2002;329(1):45-8. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00576-1 pmid
- Ryder J, Chibalin A, Zierath J. Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 2001;171(3):249-57. doi: 10.1046/j.1365-201x.2001.00827.x pmid
- Małkowska P. Positive effects of physical activity on insulin signaling. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(6):5467-87. doi: 10.3390/cimb46060327 pmid
- Pauli JR, Cintra DE, Souza CTd, Ropelle ER. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:399-408. doi: 10.1590/s0004-27302009000400003 pmid
- Frazier HN, Ghoweri AO, Anderson KL, Lin R-L, Popa GJ, Mendenhall MD, et al. Elevating insulin signaling using a constitutively active insulin receptor increases glucose metabolism and expression of GLUT3 in hippocampal neurons. *Front Neurosci*. 2020;14:668. doi: 10.3389/fnins.2020.00668 pmid
- Kregiel D, Pawlikowska E, Antolak H. *Urtica* spp.: ordinary plants with extraordinary properties. *Mol*. 2018;23(7):1664. doi: 10.3390/molecules23071664 pmid
- Jacka FN, Gama CS, Berk M. Brain-derived neurotrophic factor: a modifiable common mediator in both the pathophysiology of psychiatric illness and in successful pharmacological treatments. *Acta Neuropsychiatrica*. 2008;20(4):223-5. doi: 10.1111/j.1601-5215.2008.00323.x
- Ulucan K. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Exercise, Can It Be a New Biomarker for Athletic Performance? *J Neu Sci*. 2016;3(1). doi: 10.5455/JNBS.1456905938
- Shakouri E, Azarbayjani MA, Jameie SB, Peeri M, Farhadi M. Effect of physical activity on cognitive function and neurogenesis: Roles of BDNF and oxidative stress. *Thrita*. 2020;9(1). doi: 10.5812/thrita.109723
- Mitra S, Mandal SC, Ghosh N. Phytochemicals of promise in the management of type 2 diabetes mellitus. new avenues in drug discovery and bioactive natural products: Bentham Science Publishers. 2023;188-235. doi: 10.2174/97898151363261230201
- Kianbakht S, Khalighi-Sigaroodi F, Dabaghian FH. Improved glycemic control in patients with advanced type 2 diabetes mellitus taking *Urtica dioica* leaf extract: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Lab*. 2013;59(9-10):1071-6. doi: 10.7754/clin.lab.2012.121019 pmid
- Shahrokhi M, Koohmanee S, Haghghi R, Rad AH, Esfandiari MA, Parvinroo S, et al. *Urtica dioica* (nettle) in type 1 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Iran J Pediatr*. 2023;33(5):e137563. doi: 10.5812/ijp-137563
- Ríos J-L, Andújar I, Schinella GR, Francini F. Modulation of diabetes by natural products and medicinal plants via incretins. *Planta Med*. 2019;85(11/12):825-39. doi: 10.1055/a-0897-7492 pmid
- Ahmadi S, Awlaei H, Haidarizadeh M, Rostamzadeh J. The effect of ethanolic extract of *urtica dioica* leaves on high levels of blood glucose and gene expression of glucose transporter 2 (Glut2) in liver of alloxan-induced diabetic mice. *Gene Cell Tissue*. 2015;2(3):e30355. doi: 10.17795/gct-30355
- Namazi N, Esfanjani A, Heshmati J, Bahrami A. The effect of hydro alcoholic Nettle (*Urtica dioica*) extracts on insulin sensitivity and some inflammatory indicators in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind control trial. *Pak J Biol Sci*. 2011;14(15):775-9. doi: 10.3923/pjbs.2011.775.779 pmid

37. Chehri A, Yarani R, Yousefi Z, Shakouri SK, Ostadrahimi A, Mobasseri M, et al. The effects of *Urtica dioica* (nettle) and *Vaccinium myrtillus* (European blueberry) on blood glucose parameters and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind randomized controlled trial. *Int J Drug Res Clin.* 2023;1(1):e5. [doi: 10.34172/ijdrcl.2023.e5](https://doi.org/10.34172/ijdrcl.2023.e5)
38. Ranjbari A, Azarbayjani MA, Yusof A, Halim Mokhtar A, Akbarzadeh S, Ibrahim MY, et al. In vivo and in vitro evaluation of the effects of *Urtica dioica* and swimming activity on diabetic factors and pancreatic beta cells. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:101. [doi: 10.1186/s12906-016-1064-6](https://doi.org/10.1186/s12906-016-1064-6) [pmid](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811111/)
39. Zhao N, Yao X, Wang Y, Chen X, Wang Z. Aerobic exercise combined with memory strategy training improves cognitive function. *Brain Behav.* 2023;13(11):e3234. [doi: 10.1002/brb3.3234](https://doi.org/10.1002/brb3.3234) [pmid](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40111111/)