



Research Article

Effect of 12 Weeks of Aerobic Exercise and Hydroethanolic Extract on Serum Levels of Insulin, Phosphatidylinositol-Specific Phosphorylase, and Glypican-4 in Type 1 Diabetes Rats

Mehdi Moradi Safar¹, Ali Heidarianpour^{2*}, Maryam Panah Abadi³, Azadeh Naderi⁴

1. MSc, Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran
2. Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran
3. MSc, Department of Sports Pathology and Corrective Exercises, Islamic Azad University, North Tehran Branch, Tehran, Iran
4. Instructor, Department of Physical Education and Sport Sciences, National University of Skill, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Ali Heidarianpour, Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Bu Ali Sina University, Hamedan, Iran. Email: a.heidarianpour@basu.ac.ir

DOI: [10.22034/cmja.15.2.106](https://doi.org/10.22034/cmja.15.2.106)

How to Cite this Article:

Moradi Safar M, Heidarianpour A, Panah Abadi M, Naderi A. Effect of 12 Weeks of Aerobic Exercise and Hydroethanolic Extract on Serum Levels of Insulin, Phosphatidylinositol-Specific Phosphorylase, and Glypican-4 in Type 1 Diabetes Rats. *Complement Med J*. 2025;15(2): 106-115. DOI: [10.32592/cmja.14.4.106](https://doi.org/10.32592/cmja.14.4.106)

Received: 26 March 2025

Accepted: 12 July 2025

Keywords:

Aerobic exercise
Chamomile
Glypican-4
Insulin
Phosphatidylinositol-specific phosphorylase D
Type 1 diabetes
© 2025 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Glypican-4 (CPC-4) is an adipokine that increases insulin signaling. By binding to phosphatidylinositol, it facilitates the binding of specific phosphorylase to the cell membrane, thereby enhancing insulin signaling. Exercise increases insulin sensitivity, and chamomile exerts marked antioxidant effects. The present study aimed to assess the effect of aerobic exercise combined with chamomile extract on glypican-4, insulin, and glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D (GPLD1).

Methods: In this experimental study, 24 male Wistar rats were induced with Type 1 diabetes by injecting streptozotocin (STZ) in a saline solution. They were randomly assigned to four groups: (control group, exercise group, extract group, and extract + exercise group). After receiving chamomile extract (receiving 200 mg of chamomile extract per kilogram of body weight per day for 12 weeks, five days a week, 60 minutes per session), serum levels of glypican, fasting blood insulin, phosphatidylinositol-glycan-specific phospholipase, and glypican-4 were measured by the ELISA method at the end of the study. The collected data were analyzed in SPSS software (version 29) using one-way ANOVA and Tukey's post hoc tests. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Compared to the control group, serum insulin levels were significantly lower in the exercise group and the extract group. Nonetheless, changes in glypican-4 and phosphatidylinositol-specific phospholipase D levels were not significant.

Conclusion: This study sought to reduce the levels of phosphatidylinositol-specific phosphorylase in diabetic mice by aerobic exercise and extract intake. However, the reduction was not statistically significant, which is related to serum insulin levels. Furthermore, aerobic exercise and extract intake failed to regulate serum glypican-4 levels in type 1 diabetic rats.

INTRODUCTION

Type 1 diabetes, also known as insulin-dependent diabetes, is an autoimmune disease in which blood sugar levels are higher than normal due to deficiency or absence of insulin, resulting from the destruction of pancreatic beta cells (1). Ten percent of all diabetics have Type 1 diabetes, which is increasing in adolescent groups (2). The causes of Type 1 diabetes include genetic factors, autoimmunity, and viral infection (3). Currently, there is no definitive treatment for Type 1 diabetes, and although insulin injections are the only treatment, they can lead to various complications (3). People with Type 1 diabetes suffer from diabetes complications such as: impaired renal function, reduced vision and blindness, reduced skin sensation and lower torso ulcers, cardiovascular disease, and most importantly, reduced life expectancy (3). This is probably because insulin injections cannot be as effective as normal insulin secretion in the body (40). Due to the limitations of antidiabetic drugs, it is essential to find new compounds that can replace or supplement treatment against the disease (4). Some findings suggest that exercise can be used to treat and prevent a number of diseases (5). In these patients, exercise can also improve insulin function in the body by increasing sensitivity and reducing insulin resistance, thereby reducing the dosage of injected insulin (6). Glypican 4 (also known as CPD-4), a family of heparin sulfate proteoglycans and a component of extracellular proteins, are bound to the cell surface via a glycosaminoglycan and affect insulin signaling through insulin receptor interaction (IR) (7), thereby increasing the signaling process (7). Special Glycosaminoglycan D in insulinoma cells in pancreatic beta cells has led to the hypothesis that this enzyme may be involved in diabetes (8) or be influenced by various diabetic conditions (8). It is also found in abundance in mammalian serum. In addition, special glycosaminoglycan phosphorylase D may play a key role in inflammation and pathogenicity of diabetics (8). Chamomile has a long history as a medicinal plant due to its many health benefits such as anti-inflammatory, anti-cancer, antispasmodic and radical effects (18). On the other hand, few studies examined the effects of exercise programs on serum insulin levels, glycosaminoglycan-specific phospholipase D, glypican-4, especially in Type 1 diabetes. Therefore, this study investigates the effects of 12 weeks of dietary aerobic exercise and hydroalcoholic extract of chamomile flowers on serum insulin levels, glycosaminoglycan-specific phospholipase, and glypican-4 rat with Type 1 diabetes.

METHODS

In this experimental study, Type 1 diabetes was

induced in 24 male Vistar rats by injecting streptozotocin (STZ) in a saline solution. They were randomly divided into four groups (control group, exercise +chamomile extract, exercise): a control group and a chamomile extract group (receiving 200 mg of chamomile extract per kg of body weight per day for 12 weeks, five days per week, 60 min per session). Serum levels of glypican-4, fasting blood insulin, phosphatidylinositol, glycan-specific phospholipase D, and glypican-4 in blood were measured by ELISA at the end of the study. The collected data were analyzed using one-way ANOVA, followed by post-hoc tests. A *P*-value < 0.05 was considered statistically significant, and all the analyses were performed in SPSS software (version 29).

RESULTS

Compared to the control group, serum insulin levels were significantly lower in the exercise group and the extract group; however, the levels of phosphatidylinositol, particularly phospholipase D, were not significant (*P*>0.05). Furthermore, changes in glypican-4 were noted.

CONCLUSION

According to the findings of this study, it seems that both fully aerobic exercise, chamomile extract consumption, and their combination, all three reduce the level of fasting insulin factors that affect the progression of diabetes. However, no significant difference was observed among these three interventions. In other words, aerobic exercise alone, chamomile extract consumption alone, and their combined application yielded similar effects. Therefore, none of these methods seem to be superior to the others. The results also suggest that serum levels of phosphatidylinositol-specific phospholipase D may decrease after endurance training and extract use, possibly due to advances in insulin profile. Endurance training with the extract may not be compatible with glypican-4 circulation.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All ethical principles for working with animals were approved in accordance with the Helsinki Declaration and under supervision of the Ethics Committee of University of Bu-Ali Sina with the code Rec.umsha.ac.1r1401.03

Funding

The authors declare that no funding was received for this research.

Authors' Contributions

All Authors contributed to the conceptualization and writing of the article. All of the authors approved the content of the manuscript and agreed on all aspects of the work.

Conflict of Interest

The authors have declared that there are no conflicts of interest.

Acknowledgments

We sincerely thank Dr. Haidarianpour, who provided invaluable guidance and

contributed significantly to the design of this study, as well as the patients who patiently supported us throughout this research process.



تأثیر دوازده هفته تمرین هوازی و عصاره هیدروآنانولی گل بابونه بر سطوح سرمی انسولین، فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز، گلاپیپیکان-۴ در رت‌های نر مبتلا به دیابت نوع یک

مهدی مرادی سفر^۱ ID، علی حیدریان‌پور^{۲*} ID، مریم پناه‌آبادی^۳ ID، آزاده نادری^۴ ID

۱. کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

۳. کارشناس ارشد، گروه آسیب‌شناسی و حرکات اصلاحی، دانشگاه آزاد واحد تهران شمال، تهران، ایران

۴. مربی، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ملی مهارت، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: علی حیدریان‌پور، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران. ایمیل: a.heidarianpour@basu.ac.ir

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۰۶
مقدمه: گلاپیپیکان-۴ (CPC-۴) یک آدیپوکاین است که سیگنال انسولین را افزایش می‌دهد و با اتصال به فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز به غشای سلول متصل می‌شود و سیگنالینگ انسولین را افزایش می‌دهد. ورزش عامل افزایش حساسیت به انسولین است و بابونه نیز آثار آنتی‌اکسیدانی قوی دارد. بنابراین، هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر تمرین هوازی به همراه مصرف عصاره بابونه بر گلاپیپیکان-۴، انسولین و فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز (GPLD۱) است.	تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۲۱
مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار با تزریق استروپتوزسین (STZ) در محلول سالین به دیابت نوع یک مبتلا، و به‌طور تصادفی به چهار گروه (گروه کنترل، گروه تمرین، گروه عصاره و گروه عصاره + تمرین) تقسیم شدند. پس از دریافت عصاره بابونه (دریافت ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره بابونه به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز برای دوازده هفته، پنج روز در هفته، هر جلسه شصت دقیقه)، سطح سرمی گلاپیپیکان، انسولین ناشتای خون، فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان ویژه فسفولیپاز، و گلاپیپیکان-۴ خون در پایان پژوهش با دستگاه الایزا اندازه‌گیری شد. سپس داده‌های جمع‌آوری‌شده با آزمون واریانس یک‌سویه و آزمون پس‌تقریبی توکی، در سطح معناداری $p < 0.05$ در نسخه ۲۹ نرم‌افزار اسپ‌اس‌اس آنالیز شدند.	واژگان کلیدی: دیابت نوع یک انسولین گلاپیپیکان-۴ بابونه ورزش استقامتی فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D
یافته‌ها: در مقایسه با گروه کنترل، سطوح سرمی انسولین به‌طور معناداری در گروه‌های تمرین، عصاره، عصاره + تمرین پایین‌تر بود ($P < 0.05$). تغییرات در سطوح گلاپیپیکان-۴ و فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D معنادار نبود.	تعلیمی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
نتیجه‌گیری: این مطالعه سعی می‌کند با تمرین هوازی و دریافت عصاره، سطوح فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز را در موش‌های مبتلا به دیابت کاهش دهد. البته کاهش از نظر آماری معنادار نبود، که این به سطوح سرمی انسولین مربوط می‌شود. از طرف دیگر، تمرین استقامتی و دریافت عصاره نتوانست باعث شود سطح سرمی گلاپیپیکان-۴ در موش‌های مبتلا به دیابت نوع یک تنظیم شود.	

قرار دادن سیگنالینگ انسولین ایجاد می‌کند. گلاپیپکان-۴ با رسپتورها و گیرنده‌های انسولینی همکاری تنگاتنگی دارد (۱۴). از آنجا که گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی پروتئین‌ها در بیماری دیابت آثار مخربی بر ساختمان و کارکرد پروتئین‌ها دارد و گلیکوزیلاسیون غیرآنزیمی پروتئین‌ها می‌تواند سبب برخی عوارض بیماری دیابت از جمله رتینوپاتی و نفروپاتی شود، یکی از راه‌های جلوگیری از این واکنش، استفاده از گیاهان دارویی است. در این راستا، بابونه، میخک و سیر گیاهانی هستند که ترکیبات آلکالوئیدی آن‌ها خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد (۱۵). چنین یافته‌هایی حاکی از این است که عصاره بابونه باعث کاهش واکنش گلیکوزیلاسیون آلبومین در شرایط آزمایشگاهی می‌شود. بابونه با نام علمی *Matricaria chamomilla* گیاه دارویی شناخته‌شده‌ای از تیره گل‌ستاره‌ای است (۱۶). مطالعات تجربی فعالیت آنتی‌هایپرگلیسمی و آنتی‌اکسیدانی عصاره بابونه را نشان داده‌اند (۱۷). گل بابونه به دلیل داشتن آثار سودمند فراوان بر سلامت، مانند آثار ضدالتهابی، ضدسرطانی، ضداسپاسمی و رادیکال‌زدایی، پیشینه طولانی به‌عنوان یک گیاه دارویی دارد (۱۸). از طرفی، پژوهش‌های اندکی درباره آثار برنامه‌های ورزشی بر سطوح سرمی انسولین، فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان ویژه فسفولیپاز D، گلاپیپکان-۴ به‌ویژه در بیماری دیابت و خصوصاً دیابت نوع یک وجود دارد. لذا این پژوهش به‌منظور بررسی آثار چهارده هفته تمرین هوازی رژیمی و عصاره هیدروآنانولی گل بابونه بر سطوح سرمی انسولین، فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان ویژه فسفولیپاز، گلاپیپکان-۴ در موش‌های مبتلا به دیابت نوع یک انجام شده است.

روش کار

در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در دامنه وزنی 265 ± 35 گرم در آغاز پژوهش انتخاب، و با تزریق درون‌صفاقی استروپتوزوتوسین (110 mg/kg) محلول در بافر سیترات (۰/۱ مولار، $\text{pH}=4/5$)، به‌صورت تک‌دوز دچار دیابت نوع یک شدند (۱۹)، که همه آن‌ها در قفس‌هایی تحت دمای ثابت $22 \pm$ درجه سانتی‌گراد، رطوبت $5 \pm$ درصد و نور کنترل دوازده ساعت نگهداری شدند. بعد از آشنایی موش‌ها با شرایط آزمایشگاهی و تزریق (STZ) و گرفتن قند خون آن‌ها با دستگاه گلوکومتر بعد از ۷۲ ساعت، وزن آن‌ها اندازه‌گیری شد و با استفاده از توان آزمون با سطح اطمینان ۹۵ درصد و اندازه اثر متوسط $d=0.05$ و 0.85 حجم نمونه انتخاب شد. نمونه‌ها به‌طور تصادفی، در چهار گروه تمرینی برابر قرار گرفتند ($N=6$): گروه کنترل (C)، گروه تمرینی (T)، گروه عصاره (CFE) و گروه عصاره + تمرین (T+CFE).

روش آماری: داده‌های جمع‌آوری‌شده به روش واریانس یک‌سویه و با آزمون پس‌تقریبی توکی، در سطح معناداری $p < 0.05$ در نسخه ۲۱ نرم‌افزار اس‌پی‌اس‌اس تحلیل و بررسی شدند.

پروتکل تمرینی

این پروتکل شامل دوازده هفته دویدن روی نوار گردان جوندگان، پنج روز در هفته و هر روز شصت دقیقه با شدت متوسط (۲۶ متر در دقیقه) است (۲۰). دوره تمرین شامل سه مرحله آشناسازی، اضافه کردن بار و تثبیت بار است. مرحله آشناسازی دربرگیرنده یک هفته با شدت پنج تا هشت متر در دقیقه و به مدت ده تا پانزده دقیقه است. در مرحله افزودن بار، از هفته دوم تا دهم، هر هفته دو متر در دقیقه بر شدت فعالیت و پنج دقیقه بر مدت فعالیت افزوده می‌شد. در مرحله تثبیت بار، در سه هفته پایانی، شدت فعالیت برابر با ۲۶ متر در دقیقه، به مدت شصت دقیقه ثابت ماند. شیب نوار گردان در همه مراحل، صفر درجه است. توالی روزهای تمرین

دیابت نوع یک یا دیابت وابسته به انسولین، نوعی بیماری خودایمنی است که در آن، سطح قند خون به‌دلیل کمبود یا عدم وجود انسولین، که نتیجه تخریب سلول‌های بتای پانکراس است، بالاتر از حد معمول و طبیعی است (۱). ده درصد کل بیماران دیابتی به دیابت نوع یک مبتلا هستند که این بیماری در گروه‌های نوجوانان روبه‌افزایش است (۲). ازجمله دلایل ایجاد دیابت نوع یک، عوامل ژنتیکی، خودایمنی و عفونت ویروسی است. در حال حاضر، هیچ‌گونه درمان قطعی برای دیابت نوع یک وجود ندارد و تزریق انسولین تنها روش برای درمان است که آن هم به‌نوبه خود عوارض زیادی به‌دنبال دارد. افراد مبتلا به دیابت نوع یک از عوارض دیابت، مانند اختلال در عملکرد کلیوی، کاهش بینایی و نابینایی، کاهش حس لامسه و زخم پایین‌تنه، بیماری قلبی‌عروقی و از همه مهم‌تر کاهش طول عمرشان رنج می‌برند (۳). احتمالاً این عوارض به‌این‌علت است که تزریق انسولین همانند ترشح طبیعی انسولین نمی‌تواند در بدن کارآمد باشد (۴). به‌دلیل محدودیت‌های موجود در مصرف داروهای ضددیابت، پیدا کردن ترکیبات جدید که بتواند جای‌گزین یا مکمل درمانی در برابر این بیماری را فراهم سازد ضروری است (۴). برخی از یافته‌ها نشان می‌دهند که می‌توان از فعالیت ورزشی برای درمان نسبی بیماری و پیشگیری از تعدادی از بیماری‌ها بهره جست (۵). در این بیماران، همچنین فعالیت ورزشی می‌تواند چگونگی کارکرد انسولین در بدن (افزایش حساسیت و کاهش مقاومت به انسولین) را بهبود بخشد و از این طریق، در کاستن از مقدار انسولین تزریقی مؤثر واقع شود (۶). گلاپیپکان-۴ (CPD-۴) خانواده‌ای از پروتئوگلیکان‌های هیپارین سولفات و جزو پروتئین‌های خارج سلولی است که با گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول به سطح سلول متصل می‌شود و از راه تعامل با گیرنده انسولین (IR) بر پیام‌رسانی انسولین تأثیر می‌گذارد و این پیام‌رسانی را افزایش می‌دهد مطالعات نشان داده‌اند که گلیکوفسفاتیدیل ویژه در سلول‌های انسولیمای بتای پانکراس تحت شرایط دیابت تأثیر می‌پذیرند. این آنزیم به مقدار فراوانی در سرم پستانداران وجود دارد. به‌علاوه فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D ممکن است نقش مهمی در التهاب و بیماری‌زایی افراد مبتلا به دیابت داشته باشد (۸). مطالعات نشان می‌دهند که تمرینات هوازی طولانی‌مدت، به‌طور مؤثری به بهبود ترشح انسولین و کنترل قند خون منجر می‌شود. در پژوهشی نشان داده شد که تمرینات استقامتی با شدت متوسط و بالا می‌تواند بر شاخص‌های قندی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت، اثر معناداری بگذارد (۹). نتایج تحقیق سوری و همکاران نشان داد دوازده هفته ورزش مقاومتی به افزایش معنادار انسولین سرم و کاهش معنادار گلوکز خون نسبت به گروه کنترل دیابتی منجر می‌شود (۱۰). رشیدی و همکاران نشان دادند که ورزش هوازی منجر به کاهش معنادار گلوکز خون نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌شود (۱۱). مطالعات نشان داده‌اند که غلظت گلاپیپکان-۴ در افراد پیش‌دیابتی بالا است و در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو کاهش می‌یابد و به نظر می‌رسد که افزایش گلاپیپکان-۴ با مقاومت به انسولین همراه باشد (۱۲). گلاپیپکان-۴ عاملی مؤثر برای حساسیت به انسولین است (۱۳). با توجه به اینکه میزان سطوح پلاسمایی انسولین ناشتای خون، پارامتری اساسی در تعیین شاخصه‌های مقاومت به انسولین است و گلاپیپکان-۴ از بافت چربی سفید ترشح می‌شود و حساسیت به انسولین را در موش‌ها افزایش می‌دهد، تأثیرات خود را با تحت تأثیر

(۲۹۱۱) قرار داده شد. بعد مخلوط با کاغذ صافی و کیف شیشه‌ای صاف، و به بالن منتقل شد. سپس حلال با دستگاه روتاری در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد با دور متوسط تبخیر شد و عصاره به صورت مایع غلیظی به دست آمد. مایع غلیظ‌شده روی شیشه‌ای به مدت ۲۴ ساعت پهن شد و بعد در آون (KoreaTech/model: KR ۲۵۰۹) با دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد به مدت دو هفته قرار داده شد. بعد عصاره خشک‌شده جمع‌آوری، و در آسیاب برقی به پودر تبدیل شد و در شیشه سر سنباده‌ای در یخچال غیرآزمایشگاهی با دمای ۶ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت.

یافته‌ها

تغییرات سطح فاکتورهای موردپژوهش در پس‌آزمون در هر چهار گروه مورد مطالعه در جدول ۲ گزارش شده است.

عبارت است از: سه روز تمرین، یک روز استراحت؛ سپس دو روز تمرین، یک روز استراحت. در شروع هر جلسه، پنج دقیقه گرم کردن با سرعت ده متر در دقیقه انجام می‌شود. سپس به‌ازای هر دقیقه، چهار متر در دقیقه به سرعت نوار گردان تا رسیدن به سرعت هدف افزوده می‌شود. در پایان هر جلسه نیز فرایند سرد کردن با روند معکوس انجام می‌شود.

آماده‌سازی عصاره گل بابونه

گل‌های بابونه از شرکت پاکان بذر اصفهان تهیه شد. برای تهیه عصاره هیدروآتانولی بابونه، ۳۰ گرم الکل اتانول مطلق (الکل اتیلیک طبی ۹۹/۸ درصد، ساخت شرکت سیمین تاک) با ۷۰ سی‌سی آب مقطر (دو بار تقطیر، ساخت شرکت زلال طب شیمی) مخلوط شد. سپس ۱۰ گرم پودر سرگل خشک‌شده بابونه با ۱۰۰ سی‌سی محلول هیدروآتانولی مخلوط، و در دستگاه شیکر (KoreaTech/model: KR

جدول ۱: پروتکل تمرینی در طی دوازده هفته به همراه شدت و مدت تمرین

هفته	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲
شدت (m/min)	۸-۵	۱۰	۱۲	۱۴	۱۶	۱۸	۲۰	۲۲	۲۴	۲۶	۲۶	۲۶
مدت (min)	۱۵-۱۰	۲۰	۲۵	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵	۵۰	۵۵	۶۰	۶۰	۶۰

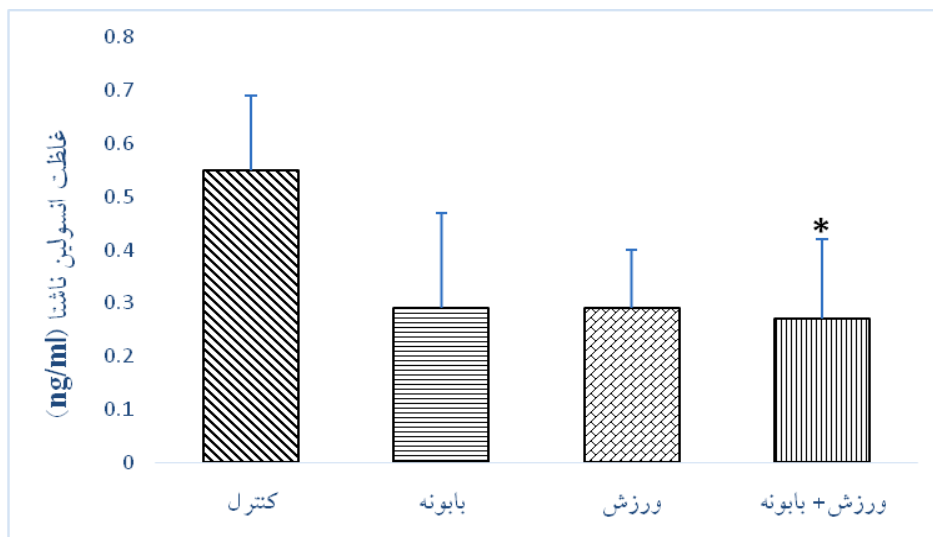
جدول ۲: تغییرات سطح فاکتورهای موردپژوهش در پس‌آزمون در هر چهار گروه

متغیر	گروه	مقدار	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴
وزن	گروه ۱	۲۷۱/۳۳±۸۳/۹۷	-	۰/۹۸۱	۰/۸۳۱	۰/۸۹۳
	گروه ۲	۲۷۹/۴۸±۸۳/۱۷	۰/۹۸۱	-	۰/۶۱۹	۰/۷۰۳
	گروه ۳	۲۵۳/۳۱±۸۳/۶۴	۰/۸۳۱	۰/۶۱۹	-	۰/۹۹۹
	گروه ۴	۲۵۶/۳۰±۸۳/۵۸	۰/۸۹۳	۰/۷۰۳	۰/۹۹۹	-
انسولین ناشتا	گروه ۱	۰/۰±۵۵/۱۴	-	۰/۰۳۷*	۰/۰۳۵*	۰/۰۲۲*
	گروه ۲	۰/۰±۲۹/۱۸	۰/۰۳۷*	-	>۰/۹۹۹	۰/۹۹۵
	گروه ۳	۰/۰±۲۹/۱۱	۰/۰۳۵*	>۰/۹۹۹	-	۰/۹۹۶
	گروه ۴	۰/۰±۲۷/۱۵	۰/۰۲۲*	۰/۹۹۵	۰/۹۹۶	-
فسفاتیدیل اینوزیتول	گروه ۱	۳۷/۸±۲۷/۳۷	-	۰/۶۵۴	۰/۹۹۲	۰/۷۴۷
	گروه ۲	۴۰/۵±۶۸/۰۲	۰/۶۵۴	-	۰/۴۸۳	۰/۹۹۹
	گروه ۳	۳۶/۰±۴۳/۸۱	۰/۹۹۲	۰/۴۸۳	-	۰/۵۷۷
	گروه ۴	۴۰/۲±۲۱/۵۵	۰/۷۴۷	۰/۹۹۹	۰/۵۷۷	-
گلاپیپکان-۴	گروه ۱	۲/۰±۲۳/۳۰	-	>۰/۹۹۹	۰/۶۴۸	۰/۶۹۴
	گروه ۲	۲/۰±۲۵/۴۸	>۰/۹۹۹	-	۰/۵۹۰	۰/۷۵۰
	گروه ۳	۲/۰±۰۱/۲۹	۰/۶۴۸	۰/۵۹۰	-	۰/۱۳۸
	گروه ۴	۲/۰±۴۳/۱۳	۰/۶۹۴	۰/۷۵۰	۰/۱۳۸	-

*p تفاوت معنادار در سطح ۰/۰۵<

ورزشی هوازی، که این مقادیر در گروه کنترل نسبت به همه گروه‌های دیگر از لحاظ آماری اختلاف معناداری داشت، یعنی هم فعالیت بدنی، هم دریافت عصاره بابونه، و هم دریافت عصاره بابونه در کنار ورزش هوازی توانسته‌اند آثار معناداری را در مقادیر انسولین نسبت به گروه کنترل ایجاد کنند و مقدار آن را نسبت به گروه کنترل کاهش دهند. مقادیر به صورت mean±SEM ارائه شده است.

پس از بررسی پیش‌فرض‌های اساسی آمار پارامتریک و توزیع نرمال داده‌ها توسط آزمون شاپیرو-ویلک، نتایج آنالیز واریانس یک‌سویه با آزمون پس‌تعقیبی توکی نشان داد که میزان انسولین ناشتای خون در همه گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری داشته است ($p < 0.05$). همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، تغییرات انسولین ناشتای خون در پس‌آزمون هر چهار گروه در سطح معناداری $p < 0.05$ است. پس از دوازده هفته دوره تمرینی و اجرای پروتکل

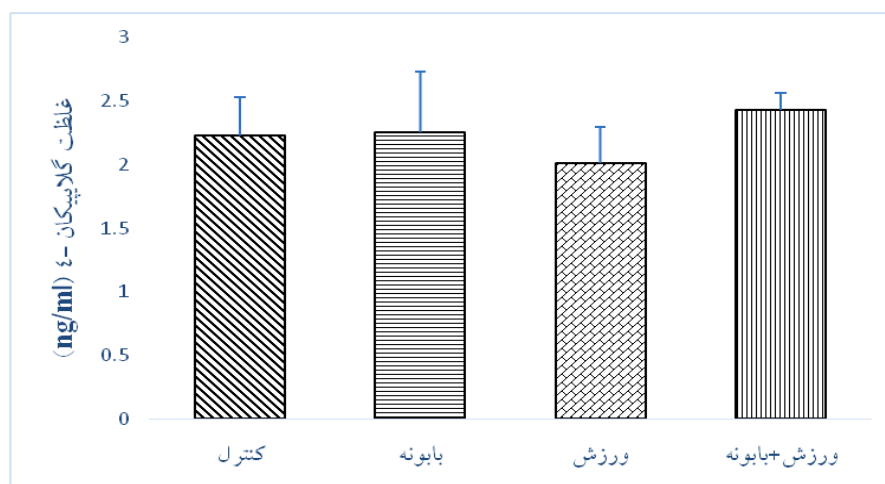


نمودار ۱: تغییرات سطوح انسولین ناشتا پس از مصرف پایونه، انجام دادن ورزش و ترکیب پایونه + ورزش در مقایسه با گروه کنترل مقادیر به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ در سطح معناداری $p < 0.05$ گزارش شده است.

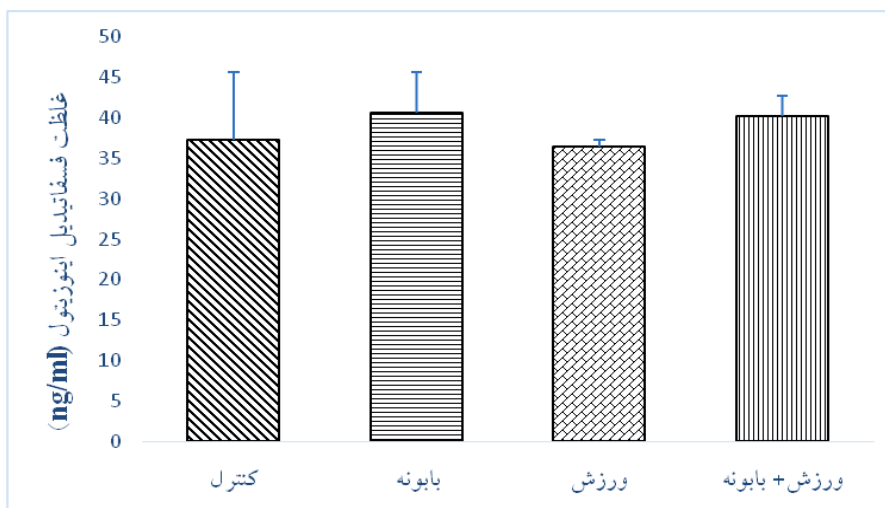
نداشت.

سطوح فاکتور بعدی مورد پژوهش، یعنی فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان ویژه فسفولیپاز، در هیچ یک از گروه‌ها نسبت به یکدیگر معنادار نبودند ($p < 0.05$; نمودار ۳).

همچنین، نمودار ۲ تغییرات سطوح خونی گلاپیپیکان-۴ در پس‌آزمون هر چهار گروه پس از دوازده هفته دوره تمرینی و اجرای پروتکل ورزشی هوازی را نشان می‌دهد، که این مقادیر در هیچ یک از گروه‌ها نسبت به گروه‌های دیگر از لحاظ آماری اختلاف معناداری



نمودار ۲: تغییرات سطوح گلاپیپیکان-۴ پس از مصرف پایونه، انجام دادن ورزش و ترکیب پایونه + ورزش در مقایسه با گروه کنترل مقادیر به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ در سطح معناداری $p < 0.05$ گزارش شده است.



نمودار ۳: تغییرات سطوح فسفاتیدیل اینوزیتول پس از مصرف پایونه، انجام دادن ورزش و ترکیب پایونه + ورزش در مقایسه با گروه کنترل مقادیر به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ در سطح معناداری $p < 0.05$ گزارش شده است.

فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D همراه بود که از نظر آماری معنادار نبود، مکانیسمی که تمرینات استقامتی و عصاره بابونه باعث این کار شد، شناخته نشده است. با این حال، پیشنهاد شده است که سطح فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D با چندین عامل از جمله میزان انسولین در گردش، هایپرگلیسمی، اکسیدان ها و التهاب تنظیم شود (۲۹). در این مطالعه، انسولین سرم در گروه های مداخله چشمگیری داشته است.

بنابراین، به نظر می رسد انسولین سرم می تواند به عنوان عاملی مؤثر در سرم موش های تمرین کرده و تغذیه شده مورد توجه قرار گیرد. دیگر و همکارانش گزارش کرده اند که شروع دیابت با افزایش بیان ژن فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D در کبد همراه است و سطوح سرم فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D در موش های دیابتی کاهش پیدا کرد. به طور مشابه، چورفیلد و همکارانش گزارش کرده اند که می توان انسولین سطح گردش فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D را در انسان ها و موش های مبتلایه دیابت به وسیله مهار سنتز فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D در کبد کاهش داد. این یافته ها با گزارش های برخی پژوهشگران همسو (۳۰)، (۳۱)، و با یافته های برخی دیگر از پژوهشگران ناهمسو بود (۳۲). همچنین، استفاده از ورزش های هوازی برای پروتکل تمرینی ناشی از وزن بدن موش ها نشان داد وزن موش هایی که برنامه ورزشی هوازی داشتند، هیچ گونه تغییر معناداری را در هیچ یک از گروه ها نشان نداده است که یکی از دلایل این عدم تغییر را می توان جایگزینی بافت ماهیچه ای و توده بدون چربی بدن با بافت و توده چربی عنوان کرد. به عبارتی می توان چنین استنباط کرد که ممکن است مقدار افزایش وزن توده بدون چربی در موش های تمرین کرده نسبت به موش های بدون تمرین و ساکن، ناشی از اثر تمرین استقامتی روی هایپرتروفی بافت عضلانی و کاهش توده چربی موش ها باشد. در این باره مطالعات درودی و همکاران (۲۰۲۳) مبنی بر اثر تمرینات ورزشی بر افزایش توده ماهیچه ای، با یافته های این پژوهش مطابقت داشت (۳۳). اگرچه توده عضلانی در گروه های ورزشی (گروه ورزش هوازی و گروه ورزش و عصاره بابونه) نسبت به گروه های بدون ورزش (گروه کنترل و گروه مکمل عصاره بابونه) کاهش چندانی نداشته، این کاهش اندک و غیرمعنادار احتمالاً ناشی از ورزش منظم هوازی در این گروه ها بوده است. با وجود این، در این پژوهش به دلیل برخی از محدودیت ها، امکان نمونه برداری و آنالیز بافت ماهیچه ای در موش های آزمایشگاهی وجود نداشت. بنابراین، پیشنهاد می شود در پژوهش های آینده از بافت ماهیچه ای (هم بافت عضلانی در ماهیچه های تند انقباضی همانند گاستروکنمیوس و هم بافت عضلانی در ماهیچه های کند انقباضی همچون عضله سولئوس) نمونه برداری شود و مورد پژوهش و آنالیز قرار گیرد؛ چراکه برای تأیید چنین یافته هایی باید میزان هایپرتروفی و چگالی موی رگی و نیز دانسیته میتوکندریایی و آنزیم های دخیل در روند تولید انرژی به روش هوازی و بی هوازی در ماهیچه ها بررسی و آنالیز شوند تا با اطمینان بیشتری چنین ادعایی عنوان شود (۳۴). میانگین سطح فاکتور گلاپیکان-۴ خون پس از دوازده هفته دوره تمرینی و اجرای پروتکل ورزشی هوازی، در هیچ یک از گروه ها نسبت به گروه های دیگر از لحاظ آماری اختلاف معناداری نداشته است. به عبارت دیگر، انجام دادن ورزش های هوازی، خوردن عصاره بابونه، و انجام دادن ورزش های هوازی در کنار دریافت عصاره بابونه هیچ یک نتوانست سطوح این فاکتور را در موش های آزمایشگاهی تغییر دهد؛ در حالی که سطح فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D کاهش داشته است. این نتایج نشان می دهد که ورزش و تغییرات ناشی از عصاره هیدراتانولی بابونه در سطوح سرمی فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D ممکن است مستقل از تغییر در سطح سرم گلاپیکان-۴ باشد؛ به گونه ای که آثار ورزش و ورزش در کنار عصاره بابونه در این باره نامشخص است. با این حال،

یافته های این پژوهش نشان داد دوازده هفته تمرین هوازی، مصرف عصاره بابونه، و دریافت توأمان عصاره بابونه و تمرینات هوازی، تغییر معناداری در سطوح سرمی گلاپیکان-۴ و فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکان ویژه فسفولیپاز D در هیچ یک از گروه ها نسبت به یکدیگر و گروه کنترل نشان نداد؛ اما سطح انسولین ناشتای خون، در همه گروه ها نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری نشان داد، که این یافته ها با برخی از پژوهش ها همسو (۱۴) و با برخی دیگر از پژوهش ها ناهمسو (۲۱، ۲۲) بودند. می توان گفت بیشتر تفاوت های یافته های این بررسی با دیگر پژوهش ها، به ویژه در مبحث انسولین ناشتای خون، ممکن است به علت تفاوت در تعداد حجم نمونه انتخابی باشد. همچنین، می تواند ناشی از نوع و شدت برنامه های ورزشی باشد؛ چراکه مشخص شده است که بخش عمده انرژی مورد نیاز عضلات در هنگام فعالیت های ورزشی شدید را کربوهیدرات ها به ویژه گلوکز و قندها فراهم می کنند (۲۳).

نتایج این پژوهش درباره انسولین بیانگر این مطلب است که سطوح انسولین ناشتای خون پس از دوازده هفته دوره تمرینی و اجرای پروتکل ورزشی هوازی، در گروه های مداخله (در گروه دریافت عصاره بابونه، در گروه تمرینات ورزشی هوازی، و در گروه ورزش هوازی همراه با دریافت عصاره بابونه) تغییر معناداری نسبت به یکدیگر نشان نداده است؛ اما این مقادیر در گروه کنترل نسبت به دیگر گروه ها از لحاظ آماری اختلاف معناداری داشت. به عبارت دیگر، مقادیر انسولین ناشتای خون در موش های گروه کنترل، که فاقد فعالیت ورزشی هم بودند، نسبت به هر سه گروه مداخله افزایش معناداری را نشان داده که این افزایش با کاهش سطح گلوکز سرم همراه است. در راستای این تحقیق، چندین مطالعه نشان داد که سطح سرم فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D همراه با هایپرگلیسمی افزایش می یابد (۲۴، ۲۵). از این رو سطح کاهش یافته در حیوانات ورزش کرده و تغذیه شده با عصاره ممکن است مربوط به اثر ورزش و مصرف عصاره هایپرگلیسمی موش ها باشد. علاوه بر این، آبرین و همکارانش دریافتند که استرس اکسیداتیو در سطح mRNA GPLD۱ در یک سلول ماکروفاژ چربی افزایش یافته است (۲۶، ۲۷). از این رو اثر آنتی اکسیدانی تمرینات استقامتی و عصاره بابونه می تواند یک مکانیسم احتمالی باشد که سطوح فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D را در موش های تمرین کرده و عصاره خورده کاهش دهد. یکی دیگر از توضیحات احتمالی برای کاهش غلظت سرم فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D ممکن است مربوط به آثار ضدالتهابی تمرینات استقامتی و عصاره بابونه باشد؛ مواد حاصل از هیدرولیز فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D می تواند باعث فراخوانی اینترلوکین یک بتا و فاکتور نکروز توموری شود و محصولات هیدرولیز شده سطوح سیتوکین های التهابی اینترلوکین ۱ بتا (IL-۱) و فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) را بالا برد. از این رو خاصیت ضدالتهابی ورزش و عصاره بابونه ممکن است با کاهش سرم فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D در ارتباط باشد. علاوه بر این، نشان داده شده که عصاره بابونه دارای سطوح بالای ترکیبات پلی فنل مانند فلاونوئیدها (از جمله آپیزین، لوتئولین و کوئرستین) است که عملکرد سلول های بتا را با حذف اکسیدان ها حفظ می کند (۲۸). نتایج این مطالعه نشان داد هم تمرین استقامتی و هم دریافت عصاره، سطوح سرم گلاپیکان-۴ را در موش های دیابتی کاهش می دهد. اگرچه این کاهش، با کاهش در غلظت سرم

می‌شود. بالین حال، تغییر معنادار سطح فاکتور انسولین ناشتای خون، آثار ارزشمند بالینی را شامل می‌شود. بنابراین، آزمایش داده‌ها، راهنمای مهمی برای هدایت یک پژوهش دیگر درباره تعریف دقیق‌تر تأثیر ورزش‌های هوازی بر نتایج مرتبط با کار است.

نتیجه‌گیری

باتوجه به یافته‌های این پژوهش، به نظر می‌رسد هم تمرینات هوازی، هم خوردن عصاره گیاه بابونه، و هم ترکیبی از تمرینات هوازی و خوردن عصاره بابونه با یکدیگر، باعث کاهش سطح انسولین ناشتای خون، که مؤثر در روند پیشرفت بیماری دیابت است، شده‌اند. باوجود این، بین تمرینات هوازی، خوردن عصاره بابونه، و انجام دادن ورزش‌های هوازی در کنار خوردن عصاره بابونه، هیچ‌گونه اختلاف و تفاوتی مشاهده نمی‌شود. به عبارت دیگر، به نظر می‌رسد هیچ‌یک از این روش‌ها ارجحیتی نسبت به دیگر مداخلات ندارند. همچنین، نتایج نشان می‌دهد که سطح سرم فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D بعد از تمرین استقامتی و مصرف عصاره ممکن است کاهش یابد که احتمالاً به علت پیشرفت در مشخصات انسولین باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد با عنوان «تأثیر تمرین هوازی و عصاره هیدروآتانولی گل بابونه بر سطوح سرمی گلاپیپیکان-۴ و شاخص‌های گلاسمیک در موش‌های مبتلا به دیابت نوع یک» با کد اخلاق Rec.umsha.ac.ir1401.032 استخراج شده و مورد حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه بوعلی است.

تعارض منافع

در این مقاله، تضاد منافع وجود ندارد.

سهم نویسندگان

هریک از نویسندگان در این پژوهش سهمی داشتند: علی حیدریان‌پور: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله؛ مهدی مرادی سفر و مریم پناه‌آبادی: پژوهش و نگارش مقاله؛ آزاده نادری: بازنگری در نگارش و مطالب علمی مقاله.

مطالعات متعدد ارتباط قوی بین سطوح سرم گلاپیپیکان-۴ و شاخص توده بدنی (BMI) را نشان داده و گزارش کرده‌اند که سطح گلاپیپیکان-۴ به تدریج با شاخص توده بدنی افزایش یافته است (۳۵). البته در این مطالعه، شاخص توده بدنی در بین گروه‌ها تفاوت چشمگیری نداشت. به نظر می‌رسد عدم تغییر در سرم گلاپیپیکان-۴ می‌تواند به علت عدم تفاوت در شاخص توده بدنی گروه‌ها باشد. نتایج جست‌وجوهای انجام‌شده در پایگاه‌های داده‌ها، تاکنون پژوهشی را که درباره آثار ورزش‌های هوازی بر سطوح گلاپیپیکان-۴ به‌ویژه در آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع یک انجام شده باشد، نشان نداده است. باوجود این، پژوهشگران گزارش داده‌اند که سطح گلاپیپیکان-۴ سرم در بیماران چاق و مقاوم به انسولین به‌طور چشمگیری بالاتر است و با شاخص توده بدنی، فشار خون سیستولیک (SBP)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، انسولین ناشتا (FINS) و مدل ارزیابی مقاومت به انسولین (HOMA-IR) ارتباط معکوس دارد که این پدیده نشان می‌دهد گلاپیپیکان-۴ آدیوپکین جدیدی است که با چاقی و اختلالات متابولیکی مربوط به مقاومت به انسولین ارتباط دارد (۳۷). کسانی هم که درباره عوامل مرتبط با سطح گلاپیپیکان-۴ در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو پژوهش کرده‌اند، نشان داده‌اند که گلاپیپیکان-۴ پس از تنظیم برای سایر فاکتورهای بالینی، مستقل از سن و سطوح فعال فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) است. همچنین، سطوح گلاپیپیکان-۴ مستقل از سن، فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D فعال و آسپاراتات آمینوترانسفراز در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو است، اما با مدل هموستاتیک بررسی مقاومت به انسولین و نمایه توده بدنی، که از فاکتورهای شناخته‌شده مرتبط با گلاپیپیکان-۴ است، ارتباطی ندارد (۳۸). این یافته‌ها نشان می‌دهند که برای شناسایی مکانیسم‌های ارتباط بین گلاپیپیکان-۴ و سطح فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D فعال پایه، مطالعات بیشتری لازم است؛ اما براساس نتایج این مطالعه، تمرین استقامتی و درمان با عصاره، تغییری در سرم گلاپیپیکان-۴ موش‌های دیابتی ایجاد نکردند. اگرچه مقدار کمی کاهش در میزان گلاپیپیکان-۴ همراه با کاهش فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D بود، رابطه آن‌ها معنادار نبود. درواقع، می‌توان گفت نکته قوت این آزمایش این بود که نخستین پژوهش در داخل ایران است که آثار برنامه‌های ورزشی را بر سطوح گلاپیپیکان-۴ و سطح فسفاتیدیل اینوزیتول ویژه فسفوریلاز D و انسولین مورد پژوهش و آنالیز قرار داده است. باوجود این، محدودیت‌هایی درباره حجم نمونه کوچک وجود داشت، که نیاز به تأثیر زیاد مداخله در تعیین درست هرگونه تغییرات در فعالیت‌های مرتبط با کار احساس

References

- Jani S, Hojati V, Vaezi G, Rahbarian R. Comparison of the effect of hydroalcoholic extract of licorice (glycyrrhiza glabra) and its active ingredient glycyrrhizic acid on the amount of Bax and Bcl-2 proteins in the liver cells of type 1 diabetic male rats. J Plasma Biomark. 2021;14(4):47-59. [link](#)
- Ghalavand A, Azadi M, Mohammadpour Z, Ghalavand N, Ghalavand M, Ghalavand M. Cognitive complications of type 1 diabetes: a narrative review study. Jundishapur Sci Med J. 2023;21(6):910-22. [doi: 10.32598/JSMJ.21.6.2884](#)
- Mohammadsalehi Darani S. Complication of Hyperglycemia in Patients From a Criminological Point of View. J Crim Law Criminol. 2024;11(22):253-82. [doi: 10.22034/jclc.2023.407748.1885](#)
- Fuertes M, Sapochnik M, Tedesco L, Senin S, Attorresi A, Ajler P, et al. Protein stabilization by RSUME accounts for PTTG pituitary tumor abundance and oncogenicity. Endocr Relat Cancer. 2018;25(6):665-76. [doi: 10.1530/crc-18-0028 pmid](#)
- Araste R, Javaheri F, Kazemipour S. A comparative study of aging support policies in Iran and Sweden. Social Welfare Quarter. 2021;21(82):45-94. [link](#)
- Taghipour R, Mahmoudabadi AZ, Jangravi Z, Javadi H, Osquei MR, Mousavi N, et al. Evaluation of the effect of erynjium alcoholic extract on increasing insulin sensitivity: By evaluating hyperglycemia and dyslipidemia in an animal model of insulin resistance. J North Khurasan Univ Med Sci. 2021;13(3):43-50. [doi: 10.29252/nkjm-13035](#)
- Zandi B, Abedi B. Effects of Aerobic training with ginger consumption on plasma levels of adipokine Glipican-4 and Hepatokine Fetuin- A in rats with non-alcoholic fatty livers. Iran J Nutr Sci Food Technol. 2022;16(4):9-18. [link](#)
- Cao J, Zhou A, Zhou Z, Liu H, Jia S. The role of GPLD1 in chronic diseases. J cell physiol. 2023;238(7):1407-15. [doi: 10.1002/jcp.31041](#)

9. Enteshary M, Esfarjani F, Reisi J. The Comparison of 8 week combined training with two different intensity on level of serum irisin, and glycemic indices of type 2 diabetic women. *Med J Mashhad Uni Med Sci.* 2018;61(2):971-84. [doi: 10.22038/mjms.2018.11565](#)
10. Rashidi M, Soori R, CHOOBINEH S, Ravasi AA, Baesi K. The effect of an aerobic exercise on MTNR1B gene expression, insulin and glucose levels in pancreas of induced diabetic rat with streptozotocin-nicotinamide. *J Knowledge Health Basic Med Sci.* 2016;11(3):40-8. [link](#)
11. Yousefipoor P, Tadibi V, Behpoor N, Parnow A, Delbari M, Rashidi S. Effects of aerobic exercise on glucose control and cardiovascular risk factor in type 2 diabetes patients. *Med J Mashhad Uni Med Sci.* 2015;57(9):976-84. [doi: 10.22038/mjms.2015.3882](#)
12. Andisheh-Tadbir A, Khosravi E, Zare R. Glypican-3 expression in dentigerous Cyst, odontogenic keratocyst and radicular Cyst. 2018;14(3):305-12. [doi: 10.48305/v0i0.1391](#)
13. Ussar S, Bezy O, Blüher M, Kahn CR. Glypican-4 enhances insulin signaling via interaction with the insulin receptor and serves as a novel adipokine. *Diabetes.* 2012;61(9):2289-98. [doi: 10.2337/db11-1395 pmid](#)
14. Tamori Y, Kasuga M. Glypican-4 is a new corner of adipokines working as insulin sensitizer. *J Diabetes Investig.* 2013;4(3):250-1. [doi: 10.1111/jdi.12071 pmid](#)
15. Sirati Sabet M, Geibi N, Abbasi ES, Khabbaz F. In vitro effect of chamomile, clove and garlic extract on non-enzymatic glycosylation of Albumin. *Armaghane Danesh.* 2009;14(1): 37-45. [link](#)
16. Pardakhty A, Mollaei Em, Emami Sa, Taleghani A, Mohammadpour F, Javadi B. Formulation of a niosomal gel containing chamomile hydro alcoholic extract with analgesic effect by film hydration method. *J North Khorasan Uni Med Sci.* 2021;13(1):53-63. [link](#)
17. Rafrat M, Zemestani M, Asghari-Jafarabadi M. Effectiveness of chamomile tea on glycemic control and serum lipid profile in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(2):163-70. [doi: 10.1007/s40618-014-0170-x pmid](#)
18. Kelleni MT, Ibrahim SA, Abdelrahman AM. Effect of captopril and telmisartan on methotrexate-induced Hepatotoxicity in rats: impact of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Toxicol Mech Methods.* 2016;26(5):371-7. [doi: 10.1080/15376516.2016.1191576 pmid](#)
19. Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. *Acta Physiol Hung.* 2014;101(4):408-20. [doi: 10.1556/aphysiol.101.2014.4.2 pmid](#)
20. Ghanbari-Niaki A, Soltani R, Shemshaki A, Kraemer RR. Effects of acute ethionine injection on plasma ghrelin and obestatin levels in trained male rats. *Metabolism.* 2010;59(7):982-7. [doi: 10.1016/j.metabol.2009.10.020 pmid](#)
21. Saito K, Chang Y, Horikawa K, Hatsugai N, Higuchi Y, Hashida M, et al. Luminescent proteins for high-speed single-cell and whole-body imaging. *Nat Commun.* 2012;3(1):1262. [doi: 10.1038/ncomms2248 pmid](#)
22. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *J Hepatol.* 2017;66(1):142-52. [doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.023 pmid](#)
23. Rezaee R, Khayami M, Ghalavand A, Noroozi S, Taleshi M, Nersi S. The effect of fatigue due to exhausting running on static and dynamic balance in women with hyperlordosis. *Jundishapur Sci Med J.* 2022;20:664-79. [doi: 10.32598/JSMJ.20.2332](#)
24. Deeg MA, Bowen RF, Williams MD, Olson LK, Kirk EA, LeBoeuf RC. Increased expression of GPI-specific phospholipase D in mouse models of type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(1):147-54. [doi: 10.1152/ajpendo.2001.281.1.e147 pmid](#)
25. Qin W, Liang YZ, Qin BY, Zhang JL, Xia N. The clinical significance of glycoprotein phospholipase D levels in distinguishing early stage latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes. *Plos One.* 2016;11(6):156959. [doi: 10.1371/journal.pone.0156959 pmid](#)
26. Nazem F, Farhangi N, Neshat-Gharamaleki M. Beneficial effects of endurance exercise with Rosmarinus officinalis labiatae leaves extract on blood antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Diabetes.* 2015;3 (3):229-34. [doi: 10.1016/j.cjcd.2014.11.003 pmid](#)
27. Kelleni MT. Chamomile tea potentials in prevention and amelioration of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab.* 2016;7(1). [link](#)
28. Ghasemzadeh A, Kaki A, Farzadi L, Marjani M, Hamidi BA, Ghadamkheir E, et al. Effect of rosmarinic acid on estrogen, FSH and LH in female diabetic rats. *African Journal of Pharmacology.* 2011;5(11):1427-31. [link](#)
29. Kato A, Minoshima Y, Yamamoto J, Adachi I, Watson AA, Nash RJ. Protective effects of dietary chamomile, oregano, and marjoram extracts on laying performance, blood parameters, and intestinal histomorphology in laying hens in the late phase of production. *An Product.* 2020;22(4):583-93. [doi: 10.22059/jap.2020.254792.623271](#)
30. Mohamadzade Z, Rahimi S, Karimi Torshizi MA, Behnamifar A. Effect of prebiotic and chamomile, oregano, and marjoram extracts on laying performance, blood parameters, and intestinal histomorphology in laying hens in the late phase of production. *An Product.* 2020;22(4):583-93. [doi: 10.22059/jap.2020.254792.623271](#)
31. Otunola GA. Culinary spices in food and medicine: an overview of Syzygium aromaticum (L.) Merr. and LM Perry [Myrtaceae]. *Front Pharmacol.* 2022;12:793200. [doi: 10.3389/fphar.2021.793200](#)
32. Yuan G, Sinclair AJ, Xu C, Li D. Incorporation and metabolism of punicic acid in healthy young humans. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53(10):1336-42. [doi: 10.1002/mnfr.200800520 pmid](#)
33. Mohamad Rahimi gh, Atarzadeh Hosseini S. The effect of aerobic training and diet on lipid profile and liver enzymes in obese women with type II diabetes. *Danshvar Med.* 2020;21(5):41-50. [persian] [link](#)
34. Yuan G, Chen X, and Li D. Modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (ppary) by conjugated fatty acid in obesity and inflammatory bowel disease. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2015 feb25;63(7):1883-95. [doi: 10.1021/jf505050c](#)
35. Li K, Xu X, Hu W, Li M, Yang M, Wang Y, et al. Glypican-4 is increased in human subjects with impaired glucose tolerance and decreased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):981-90. [doi: 10.1007/s00592-014-0652-5 pmid](#)
36. Zhu HJ, Pan H, Cui Y, Wang XQ, Wang LJ, Li NS, et al. The changes of serum Glypican4 in obese patients with different glucose metabolism status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):2697-701. [doi: 10.1210/ic.2014-2018 pmid](#)
37. Xu C-X, Zhu H-H, Zhu Y-M. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes.* 2014;5(3):372-80. [doi: 10.4239/wjdv.5i3.372 pmid](#)
38. Lee DE, Ayoub N, Agrawal DK. Mesenchymal stem cells and cutaneous wound healing: novel methods to increase cell delivery and therapeutic efficacy. *Stem Cell Rese Ther.* 2016;7:37. [doi: 10.1186/s13287-016-0303-6 pmid](#)
39. Siavoshy H, Heidarianpour A. Effects of three type exercise training programs on FBS and HbA1C of elderly men with type 2 diabetes. *Iran J Diabetes Obes.* 2017;9(1):14-9. [link](#)