

## Research Paper

# Effect of 8 Weeks of Aerobic Exercise With Cinnamon Extract Supplementation on Arginase and P38 MAPK Levels of Soleus Muscle in Diabetic Rats



Ehsan Hoseininejad<sup>1</sup>, \*Vahid Valipour Dehnou<sup>1</sup>, Ehsan Ghahramanlou<sup>2</sup>, Ali Gorzi<sup>3</sup>

1. Department of Sport Sciences, Faculty of Literature & Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran.
2. College of Health and Human Sciences, Charles Darwin University, Northern Territory, Australia.
3. Department of Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, University of Zanjan, Zanjan, Iran.



**Citation:** Hoseininejad E, Valipour Dehnou V, Ghahramanlou E, Gorzi A. [Effect of 8 Weeks of Aerobic Exercise With Cinnamon Extract Supplementation on Arginase and p38 MAPK Levels of Soleus Muscle in Diabetic Rats (Persian)]. *Complementary Medicine Journal*. 2022; 12(1):14-27. <https://doi.org/10.32598/cmja.12.1.666.6>

<https://doi.org/10.32598/cmja.12.1.666.6>



### Article Info:

Received: 18 Dec 2021

Accepted: 22 Jun 2022

Available Online: 01 Apr 2022

### Key words:

Cinnamon extract,  
Diabetes, Exercise,  
Arginase enzyme

## ABSTRACT

**Objective** Recently, there has been a great interest in combined therapies in the treatment of most diseases. Emerging evidence suggests that the arginase enzyme plays a key role in the complications of diabetes; modulation of this enzyme may help reduce the complications of diabetes. This study aims to evaluate the effect of 8 weeks of aerobic exercise with cinnamon extract supplementation on arginase and P38 MAPK levels in soleus muscle of rats with type 2 diabetes.

**Methods** In this study, 35 eight-week-old male Wistar rats (weighted 200-250 g) were randomly divided into five groups: Control (C), diabetes (D), diabetes + supplement (DS), diabetes + exercise (DE) and diabetes + exercise + supplement (DES). The aerobic exercise was progressively performed for 8 weeks at five sessions per week. The rats in the DS and DES groups received 200 mg/kg of hydroalcoholic cinnamon extract daily by gavage, while those in groups C and DE received water during this period. Forty-eight hours after the intervention, soleus muscle was isolated and enzyme levels were measured. To analyze the collected data, one-way analysis of variance was used and Pearson correlation test was used to examine the relationships between the study variables, considering a significance level of  $P < 0.05$ .

**Results** The level of arginase enzyme in group D ( $1.17 \pm 0.05$ ) was significantly higher than in group C ( $0.53 \pm 0.08$ ), and its level in group DES ( $0.67 \pm 0.09$ ) was significantly lower than in group D. There was no significant difference in p38 MAPK protein level between any groups. There was a significant positive correlation between blood glucose and arginase enzyme levels.

**Conclusion** The combination of aerobic exercise with hydroalcoholic cinnamon extract supplementation can reduce the level of arginase enzyme. Since many complications of diabetes are associated with an increase in the arginase enzyme level, this intervention can be helpful. The findings of this study about the positive effects of aerobic exercise and cinnamon on the complications of diabetes can pave the way for clinical trials.

### \* Corresponding Author:

Vahid Valipour dehnou, PhD.

Address: Department of Sport Sciences, Faculty of Literature & Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran.

Tel: +98 (916) 6691874

E-mail: valipour.v@lu.ac.i

## Extended Abstract

### Introduction

**D**iabetes is one of the most common endocrine disorders [1]. The number of patients with diabetes is increasing; it is estimated that it will reach 700 million people by 2045 [2]. High blood sugar in diabetes is associated with complications such as osteoporosis, decreased muscle quality, and cardiovascular diseases [3]. Growing evidence shows that arginase enzyme plays a key role in the complications of diabetes, and modulating this enzyme can be a suitable treatment to reduce the complications of the disease. Arginase is an important enzyme in the urea cycle to convert L-arginine to ornithine and urea. The increase in arginase enzyme expression under high blood sugar conditions may lead to disturbances in nitric oxide production and endothelial function [5]. Recently, it has been reported that activated p38 increases the expression of arginase in diabetic rats. In addition, by using MAP-kinase inhibitors, it has been shown that p38 MAPK is an upstream activator in a signaling cascade that leads to the increase of arginase in high blood sugar conditions [7].

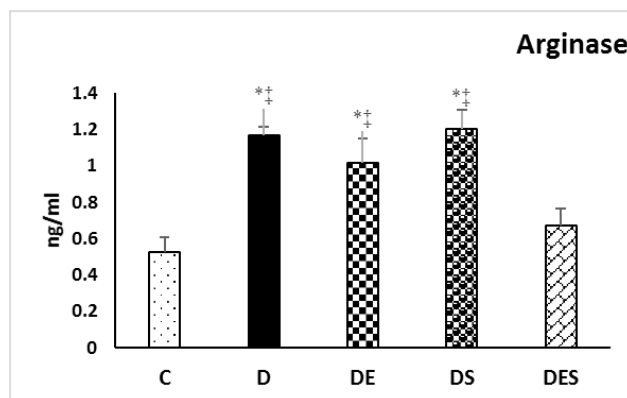
Studies have shown that cinnamon enhances the action of insulin and activates the nitric oxide production pathway [14]. On the other hand, aerobic exercise reduces the basal level of p38 activation [20]; in this way, it may prevent the increase of arginase in diabetes. Considering the role of arginase enzyme in high blood sugar and the effect of exercise and cinnamon extract on the upstream protein of these enzymes, the present study aims to assess whether aerobic exercise combined with cinnamon extract can modulate arginase enzyme in diabetes.

### Methods

In this study, 35 male Wistar rats aged 8 weeks, after 7 days of adaptation to the new environment, induction of diabetes and adaptation to exercise on a treadmill, were randomly divided into five groups: control (C), diabetic (D), diabetic + supplement (DS), diabetic + exercise (DE) and diabetic + exercise + supplement (DES) based on the weight. Mice became diabetic using nicotinamide and streptozotocin [21]. The aerobic training program was started in a progressive manner. This exercise program was based on Chia et al.'s study and had a moderate intensity [23]. The exercise groups performed running on treadmills at 5 sessions a week for 8 weeks. The rats in DS and DES groups received 200 mg/kg hydroalcoholic cinnamon extract daily by gavage for 8 weeks, and those in DE and D groups received placebo (water) during this period [24]. All rats were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine 48 hours after the last training session. Then, the soleus muscle was isolated and immediately kept at  $-80^{\circ}\text{C}$  for assessment. The values of arginase and p38 MAPK were measured by ELISA kits according to the instructions of the manufacturer. Data are reported as Mean $\pm$ SD. The results of Shapiro-Wilk test showed that the data had a normal distribution. For between-group comparisons, one-way analysis of variance was used, followed by Tukey's post hoc test. Pearson correlation test was used to assess the relationship between the study variables, considering a significance level of  $P<0.05$ .

### Results

The mean weight of rats at baseline was not significantly different between the study groups ( $F=0.948$ ,  $p=0.45$ ), but after the intervention, the weight of all diabetic rats decreased significantly compared to group



**Figure 1.** The level of arginase enzyme in different groups

\* Significant difference compared to group C; ‡ Significant difference compared to group DES.

C ( $P=0.000$ ). In addition, the weight of rats in the DS ( $P=0.02$ ) and DES ( $P=0.0005$ ) groups had a significant increase compared to group D. Blood glucose changes showed that the blood glucose concentration of diabetic groups was significantly higher than that of group C ( $P=0.000$ ). In the post-test phase, the glucose concentration of groups DE ( $P=0.00005$ ), DS ( $P=0.00005$ ) and DES ( $P=0.0005$ ) was significantly lower compared to that of group D. Moreover, the blood glucose concentration of DS and DES groups were significantly different ( $P=0.025$ ), but there was no significant difference between groups DS and DE ( $P=0.93$ ) and groups DE and DES ( $P=0.155$ ). Arginase protein levels in groups D ( $P=0.000$ ), DS ( $P=0.000$ ) and DE ( $P=0.000$ ) were significantly higher than in group C. Arginase protein level in the DES group was significantly lower than in groups D ( $P=0.000$ ), DS ( $P=0.000$ ) and DE ( $P=0.000$ ) (Figure 1).

Changes in p38 MAPK protein level showed no significant difference among the groups ( $F=2.482$ ,  $P=0.07$ ). There was a significant positive correlation between arginase and blood glucose levels ( $r=0.547$ ,  $P=0.000$ ). However, there was no correlation between p38 MAPK and blood glucose levels ( $r=0.096$ ,  $P=0.556$ ) and between p38 MAPK and arginase protein levels ( $r=0.213$ ,  $P=0.187$ ).

## Discussion

The combination of aerobic exercise and cinnamon extract supplementation can reduce the level of arginase enzyme. Therefore, considering that many complications of diabetes are related to the increase of arginase enzyme, this interventional method can help modulate the complications of diabetes.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This study obtained its ethical approval from [Kurdistan University of Medical Sciences](#) (Code: IR.MUK.REC.1398.5008).

### Funding

This study was extracted from a PhD. dissertation of first author in Department of Sport Sciences, Faculty of Literature & Human Sciences, [Lorestan University, Khorramabad](#).

## Authors' contributions

Conceptualization, methodology, investigation, resources, writing-original draft preparation, writing-review & editing, visualization, supervision, project administration: Ehsan Hoseinnejad and Vahid Valipour Dehnou; Conceptualization, methodology, writing – review & editing, visualization, supervision: Ehsan Ghahramanlou; Software, validation, formal analysis, investigation, resources, data curation, writing – review & editing, visualization: Ali Gorzi.

## Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

## مقاله پژوهشی

# اثر ۸ هفته تمرین هوازی به همراه عصاره هیدروالکلی دارچین بر سطوح آنزیم آرژیناز و P38 MAPK عضله نعلی موش‌های دارای دیابت نوع ۲

احسان حسینی‌نژاد<sup>۱\*</sup>، وحید ولی‌پور دهنو<sup>۱</sup>، احسان قهرمانلو<sup>۲</sup>، علی گریزی<sup>۳</sup>

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران.

۲. کالج بهداشت و علوم انسانی، دانشگاه چارلز داروین، قلمرو شمالی، استرالیا.

۳. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران.

### چکیده

**هدف:** اخیراً، علاقه زیادی به درمان‌های ترکیبی در مواجهه اکثر بیماری‌ها وجود دارد. شواهد در حال ظهور نشان می‌دهد در عوارض دیابت، آنزیم آرژیناز نقش کلیدی دارد و تعدیل این آنزیم می‌تواند درمان مناسبی برای کاهش عوارض بیماری باشد. بنابراین هدف این پژوهش بررسی اثر ۸ هفته تمرین هوازی به همراه عصاره هیدروالکلی دارچین بر سطوح آنزیم آرژیناز و P38 MAPK عضله نعلی در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

**روش‌ها:** در این پژوهش، ۳۵ سر موش نر ویستار ۸ هفته‌ای (۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) به‌طور تصادفی به ۵ گروه مساوی کنترل، دیابت، دیابت و مکمل، دیابت و تمرین هوازی و دیابت، تمرین هوازی و مکمل تقسیم شدند. برنامه تمرینی هوازی به‌صورت پیش‌رونده ۵ جلسه در هفته در ۸ هفته اجرا شد. موش‌ها در گروه‌های دیابت و مکمل و دیابت، تمرین هوازی و مکمل در این مدت، روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم مکمل دارچین به‌صورت گاوژ دریافت کردند و موش‌ها در گروه‌های کنترل و دیابت و تمرین هوازی در این مدت آب دریافت کردند. ۴۸ ساعت پس از اتمام پروتکل‌ها، عضله نعلی جدا شد و اندازه‌گیری آنزیم‌ها در آن صورت گرفت. برای تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و برای بررسی روابط بین متغیرها از آزمون ضریب همبستگی پیرسون در سطح معناداری  $P < 0.05$  استفاده شد.

**یافته‌ها:** سطح آنزیم آرژیناز در گروه دیابت ( $1/17 \pm 0/05$ ) نسبت به گروه کنترل ( $0/53 \pm 0/08$ ) به‌طور معناداری بیشتر بود. همچنین سطح آنزیم آرژیناز در گروه دیابت، تمرین هوازی و مکمل ( $0/67 \pm 0/09$ ) در مقایسه با گروه دیابت به‌طور معناداری کمتر بود. سطح پروتئین P38 MAPK در هیچ‌یک از گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین بین سطح قند خون و آنزیم آرژیناز همبستگی مثبت معنی‌داری وجود داشت.

**نتیجه‌گیری:** ترکیب ورزش و عصاره دارچین می‌تواند سطح آنزیم آرژیناز را کاهش دهد. بنابراین با توجه به مرتبط بودن بسیاری از عوارض دیابت با افزایش آنزیم آرژیناز، این روش درمانی می‌تواند کمک‌کننده باشد. از آنجایی که این پژوهش اطلاعات قانع‌کننده‌ای از تأثیر مثبت ورزش و دارچین بر عوارض دیابت در سطح غیربالیینی فراهم کرده است، می‌تواند زمینه‌ساز انجام مطالعات کارآزمایی بالینی شود.

### اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۷ آبان ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۰۱ تیر ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۱

### کلیدواژه‌ها:

عصاره دارچین، دیابت، ورزش، آنزیم آرژیناز

### مقدمه

مرگ ۴/۲ میلیون نفر شد. تعداد بیماران مبتلا به دیابت با سرعت بسیار بالایی در حال افزایش است و تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۴۵ به ۷۰۰ میلیون نفر برسد [۱]. شرایط قند خون بالا باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود که با ریسک بالای عوارض دیابتی در انواع مختلف بافت همراه است. پوکی استخوان مرتبط با دیابت کاهش کیفیت عضله و بیماری‌های قلبی عروقی از عوارض ناشی از دیابت است که ناشی از تداخل در فعالیت آنزیم‌های

دیابت یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز است [۱]. تغییر شیوه زندگی و رژیم‌های غذایی باعث شیوع دیابت در سراسر جهان شد. دیابت یک بیماری بومی جهانی است. در سال ۲۰۱۹، ۴۶۳ میلیون بزرگسال (۲۰ تا ۷۹ ساله) با دیابت زندگی می‌کردند و در همان سال فقط بعد از چند ماه گزارش شد که دیابت باعث

\* نویسنده مسئول:

وحید ولی‌پور دهنو

نشانی: خرم‌آباد، دانشگاه لرستان، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه علوم ورزشی.

تلفن: +98 (916) 6691874

پست الکترونیکی: valipour.v@lu.ac.i

آرژیناز است [۳].

همچنین سنتز گلیکوزن، متابولیسم چربی [۱۱] و وضعیت آنتی‌اکسیدانی را بهبود می‌بخشد [۱۲].

مطالعات مختلف تأثیر داروهای گیاهی دارچین را در بیماران دیابتی بررسی کرده‌اند. برای مثال، حقیقت و همکاران اظهار کردند مصرف روزانه ۱/۵ گرم دارچین باعث بهبود فاکتورهای خون‌شناختی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود [۱۳]. مطالعات بیشتر نشان می‌دهد دارچین عملکرد انسولین را تقویت و مسیر AKT-eNOS را فعال می‌کند [۱۴]. بیون و همکاران گزارش کردند دارچین از طریق مسیر Akt/PKB-eNOS<sup>۴</sup> و تعدیل نیتریک‌اکساید باعث شل شدن عروق در سلول‌های اندوتلیال می‌شود (۲۳/۳۲). از طرف دیگر، چندین مطالعات بالینی و مدل تجربی گزارش کردند که آرژیناز از طریق مختل کردن مسیر تولید نیتریک‌اکساید، عوارض ناشی از دیابت را تشدید می‌کند [۱۰-۶]. بنابراین می‌توان امید داشت دارچین با کاهش فعالیت یا سطح آنزیم آرژیناز باعث کاهش عوارض ناشی از دیابت شود.

امروزه پژوهشگران عقیده دارند رژیم غذایی و دارویی به‌تنهایی در درمان و کنترل قند بیماران دیابتی کافی نیست و انجام فعالیت‌های ورزشی نیز باید به برنامه روزانه این دسته از افراد اضافه شود [۱۵]. نشان داده شده است که کاهش فعالیت بدنی و آمادگی هوازی، ارتباط مثبت و معناداری با میزان مرگ‌ومیر افراد مبتلا به دیابت دارد [۱۶]. عابدی و همکاران کاهش معنادار انسولین و مقاومت به انسولین را به‌دنبال تمرینات سرعتی تناوبی گزارش کردند. این محققین معتقدند تمرینات ورزشی مستقل از نوع و روش انجام، اثرات مثبتی بر مقاومت به انسولین زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ دارند [۱۷]. در همین راستا تشکری‌زاده و مقرنسی در مطالعه‌ای روی زنان دیابتی نوع ۲، گزارش کردند که ۱۰ هفته تمرین مقاومتی، سبب کاهش معناداری در گلوکز و مقاومت به انسولین می‌شود [۱۸]. همچنین بیات و همکاران در مطالعه‌ای بر روی موش‌های دیابتی نشان دادند تمرینات استقامتی در اختلالات متابولیک مرتبط با دیابت مؤثرتر است [۱۹].

فعالیت ورزشی استقامتی سطح پایه فعال‌سازی P38 را کاهش می‌دهد [۲۰]. با توجه به نقش آنزیم آرژیناز در شرایط گلوکز بالا و تأثیر ورزش و عصاره دارچین بر پروتئین بالادست این آنزیم‌ها (یعنی P38 MAPK)، هدف از پژوهش حاضر پاسخ به این پرسش است که آیا تمرینات استقامتی همراه با عصاره دارچین می‌تواند آنزیم آرژیناز را در دیابت تعدیل کند؟ همچنین با در نظر گرفتن اینکه محتوای پروتئین عضلات کندانقباض نسبت به عضلات تندانقباض زودتر به تمرینات استقامتی واکنش نشان می‌دهد، در این پژوهش از عضله نعلی (کندانقباض) استفاده شده است.

آرژیناز یک آنزیم مهم در چرخه اوره برای تبدیل ال آرژینین به اوریتین و اوره است که در دو ایزوفرم مجزا (آرژیناز ۱ و ۱۱) وجود دارد [۴]. افزایش بیان آنزیم آرژیناز ممکن است به کاهش سطح ال آرژینین سلولی و بافت منجر شود [۵]. این کاهش سطح ال آرژینین نیتریک‌اکساید سنتاز اندوتلیالی<sup>۱</sup> (سویسترای آنزیم) نقش مهمی در مختل شدن نیتریک‌اکساید<sup>۲</sup> قابل‌دسترس و ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیال در هایپرگلیسمی<sup>۳</sup> بازی می‌کند. مسیرهای سیگنال‌دهی داخل‌سلولی در تقویت بیان یا فعالیت آرژیناز، کمتر درک شده‌اند. یکی از زیرمجموعه‌های پروتئین کیناز فعال شده به وسیله میتوزن<sup>۴</sup> یعنی P38 به نظر می‌رسد در پاسخ به هایپرگلیسمی و استرس اکسیداتیو به‌طور بالقوه فعال می‌شوند [۶]. اخیراً گزارش شده است که P38 فعال‌شده باعث افزایش بیان آرژیناز در موش‌های دیابتی می‌شود. در یک مطالعه آزمایشگاهی، نقش P38 در تنظیم بیان آرژیناز و اختلال در تنظیم eNOS در سلول‌های اندوتلیال<sup>۵</sup> تحت شرایط هایپرگلیسمی بررسی شد. این تحقیق گزارش کرد که آرژیناز و P38 در پاسخ به شرایط گلوکز بالا افزایش پیدا کردند. علاوه بر این استفاده از مهار MAP-kinases نشان داد P38 MAPK یک فعال‌کننده بالادست در یک آبشار سیگنالیست است که به افزایش آرژیناز ادر شرایط گلوکز بالا منجر می‌شود [۷]. همچنین چندین مطالعه گزارش کرده‌اند که آرژیناز در کیفیت عضله، در پاتوفیزیولوژی میوبلاست‌ها و پیری زودرس عضله که در افراد دیابتی اتفاق می‌افتد، نقش دارد. بنابراین مهار فعالیت آرژیناز ممکن است یک استراتژی درمانی مؤثر برای کاهش رتینوپاتی دیابتی با جلوگیری از پیری زودرس در بیماران دیابتی باشد [۸].

با توجه به عوارض زیاد دیابت، این بیماری به درمان مناسبی نیاز دارد. به نظر می‌رسد روش‌های درمانی نظیر تمرین و فعالیت بدنی، تغذیه، داروهای خوراکی و انسولین برای درمان این بیماری مفید باشند [۹].

استفاده از گیاهان دارویی نسبت به بسیاری از داروهای شیمیایی عوارض کمتری دارد. یکی از این گیاهان که توجه بسیاری به آن شده دارچین است. دارچین خوراکی از ساقه یک درخت آسیایی به نام سیناموم ژیلانکیوم از گونه لوراسه است. مطالعات نشان داده‌اند ادویه‌جات مانند دارچین، میخک، گردو، چای سبز و نعناع تأثیرات مشابه‌ای بر عملکرد انسولین دارند و فعال‌ترین آن‌ها دارچین است [۱۰]. دارچین جذب گلوکز را از طریق فعال کردن گیرنده انسولینی افزایش می‌دهد [۱۱].

1. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)
2. Nitric Oxide (NO)
3. Hyperglycemia (HG)
4. Mitogen-activated protein kinase
5. Endothelial Cell (EC)

6. Protein kinase B

## مواد و روش‌ها

سپس برنامه تمرینی هوازی ۸ هفته‌ای به صورت پیشرونده آغاز شد. این برنامه ورزشی براساس مطالعه چیا و همکاران و از شدت تمرینی متوسطی برخوردار است [۲۳]. گروه‌های ورزشی برای ۵ جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته با تردمیل (آذرخش ۵ لاین، شرکت مهندسی پیشرو اندیشه صنعت) تمرین کردند. سرعت و مدت تمرین نوار گردان به تدریج افزایش یافت و شیب نوارگردان در طول تمرین صفر بود. ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در هفته اول؛ ۱۰ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته دوم؛ ۱۵ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته سوم؛ ۱۵ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته چهارم؛ ۱۷ تا ۱۸ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته پنجم؛ ۱۷ تا ۱۸ متر در دقیقه برای ۴۰ دقیقه در هفته ششم، به ۲۰ متر در دقیقه برای ۴۰ دقیقه در هفته هفتم افزایش یافت. جهت رسیدن سازگاری‌های به دست آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته هشتم) ثابت نگه داشته شد (جدول شماره ۱). موش‌ها در گروه‌های دیابت و مکمل و دیابت، ورزش هوازی و مکمل ۸ هفته روزانه ۲۰۰ mg/kg مکمل دراپین<sup>۱۳</sup> را به صورت گاوژ دریافت کردند و موش‌های گروه دیابت و ورزش هوازی و دیابت در این مدت دارونما (آب) دریافت کردند [۲۴].

### روش تهیه عصاره هیدروالکلی دارچین

بعد از تهیه گیاه دارچین از عطاری معتبر و تأیید کارشناسان آزمایشگاه، عصاره دارچین در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی لرستان استخراج شد. ابتدا چوب گیاه دارچین با استفاده از دستگاه آسیاب پودر شد و در ۲۰ سی‌سی الکل اتیلیک طبی ۹۶ درصد حل شد. سپس مخلوط ۲۴ ساعت در دمای اتاق (۲۵ درجه سانتی‌گراد) نگهداری شد و در ادامه ترکیب حاصل با استفاده از دستگاه همزن مغناطیسی ۴ دقیقه کاملاً مخلوط و بر روی یک کاغذ واتمن که وزن اولیه آن یادداشت شد، صاف شد. کاغذ و پودر باقی‌مانده بر روی آن در دستگاه آون با حرارت ۵۰ درجه سانتی‌گراد ۱/۵ ساعت خشک شد. با اختلاف وزن پودر خشک باقی‌مانده بر روی کاغذ صافی و مقدار اولیه دارچین میزان پودر حل شده مشخص شد. عصاره استخراج شده به این روش حاوی مقدار زیادی الکل (۲۰ میلی‌لیتر) بود. جهت حذف الکل، عصاره ۴۸ ساعت در محیط عاری از آلودگی قرار گرفت تا الکل اضافه تبخیر شود. سپس عصاره تهیه شده جهت مصرف موش‌ها در محلول کربوکسی متیل سلولز (۵ درصد) حل شد [۲۵].

### آماده‌سازی بافت

تمامی موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با تزریق درون صفاقی کتامین (آلفاسان، هلند) (۶۰ mg/kg) و زایلازین

13. Hydro-Alcoholic Cinnamon Extract (HACE)

روش مطالعه حاضر از نوع تجربی بود و کمیته اخلاق حیوانات دانشگاه علوم پزشکی رازی آن را تأیید کرد (کد اخلاق: IR.MUK.REC.1398.5008). همچنین آزمایشات حیوانات مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مؤسسه ملی بهداشت ایالات متحده (انتشار شماره ۲۳ تا ۸۵، اصلاح شده در ۱۹۹۶) انجام شد. در این پژوهش، ۳۵ سر موش نر ویستار ۸ هفته‌ای (۲۰ تا ۲۵۰ گرم) از مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه علوم پزشکی لرستان به طور تصادفی خریداری شدند. تمامی موش‌ها در یک محیط عاری از عوامل بیماری‌زا مخصوص حیوانات با چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت (روشنایی ۷ تا ۱۹، تاریکی ۱۹ تا ۷) با دمای محیطی ۲۴±۱ سانتی‌گراد در گروه‌های سه‌تایی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف نگهداری شدند. در طول مطالعه حیوانات به آب و غذای فشرده ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. موش‌ها بعد از ۷ روز سازگاری با محیط جدید، القای دیابت و سازگاری با فعالیت ورزشی روی تردمیل مخصوص جوندگان، به روش تصادفی و براساس وزن به ۵ گروه مساوی کنترل<sup>۷</sup> (n=7)، دیابت<sup>۸</sup> (n=7)، دیابت و مکمل<sup>۹</sup> (n=7)، دیابت و ورزش هوازی<sup>۱۰</sup> (n=7) و دیابت، ورزش هوازی و مکمل<sup>۱۱</sup> (n=7) تقسیم شدند.

### القای دیابت نوع ۲

در این روش موش‌ها با استفاده از داروی نیکوتین آمید و استرپتوزوتوسین<sup>۱۲</sup> (شرکت سیگما، آمریکا) دیابتی شدند [۲۱]. ابتدا نیکوتین آمید (۹۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش که در محلول سالین حل شد) به صورت درون صفاقی تزریق شد و پس از ۱۵ دقیقه، ۵۵ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین که در محلول بافر سترات ۰/۱ مولار با اسیدیته برابر ۴/۵ حل شده بود به صورت درون صفاقی تزریق شد. برای تشخیص دیابتی بودن موش‌ها، ۵ روز پس از تزریق سطوح قند خون در موش‌های صحرائی به وسیله گلوکومتر (شرکت روشه، آلمان) اندازه‌گیری شد و قند خون ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر نشان‌دهنده دیابتی شدن آن‌ها بود [۲۲].

### پروتکل تمرینی

همه موش‌ها یک هفته با شیب صفر و سرعت ۵ متر در دقیقه، ۵ دقیقه در روز جهت سازگاری روی تردمیل دویدند.

7. Control (C)
8. Diabetes (D)
9. Diabetes and Supplement (DS)
10. Diabetes and Aerobic Exercise (DE)
11. Diabetes, Aerobic Exercise and Supplement (DES)
12. Streptozotocin

جدول ۱. مدت تمرین (دقیقه) - سرعت نوارگردان (متر بر دقیقه)

هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
سرعت	۱۰	۱۴-۱۵	۱۴-۱۵	۱۷-۱۸	۱۷-۱۸	۲۰	۲۰
مدت	۱۰	۲۰	۳۰	۳۰	۴۰	۴۰	۵۰



بنابراین، به منظور مقایسه بین گروهی از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و در ادامه از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین به منظور بررسی روابط بین متغیرها از آزمون ضریب همبستگی پیرسون در سطح معناداری  $P < 0.05$  استفاده شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ انجام شد.

### یافته‌ها

#### تغییرات وزن بدن

موش‌ها در گروه‌های دیابت و تمرین هوازی و دیابت، تمرین هوازی و مکمل به طور مستمر پروتکل ۸ هفته‌ای تمرین استقامتی را انجام دادند. نتایج آنالیز واریانس نشان داد میانگین وزن موش‌ها پیش از شروع پروتکل دارای اختلاف معنی داری نبود ( $F=0.948, P=0.45$ ). اما در پس آزمون وزن موش‌ها در گروه‌های دیابت، دیابت و تمرین هوازی، دیابت و مکمل و دیابت، تمرین هوازی و مکمل نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشت ( $P=0.0005$ ). بعلاوه، وزن موش‌ها در گروه‌های دیابت و مکمل ( $P=0.0005$ ) و دیابت، تمرین هوازی و مکمل ( $P=0.0005$ ) نسبت به گروه دیابت افزایش معناداری داشت، اما بین گروه دیابت با گروه دیابت و تمرین هوازی ( $P=0.49$ )، گروه دیابت و مکمل با دیابت، تمرین هوازی و مکمل ( $P=0.49$ ) و دیابت و تمرین هوازی با دیابت و مکمل ( $P=0.49$ ) اختلاف معناداری وجود نداشت.

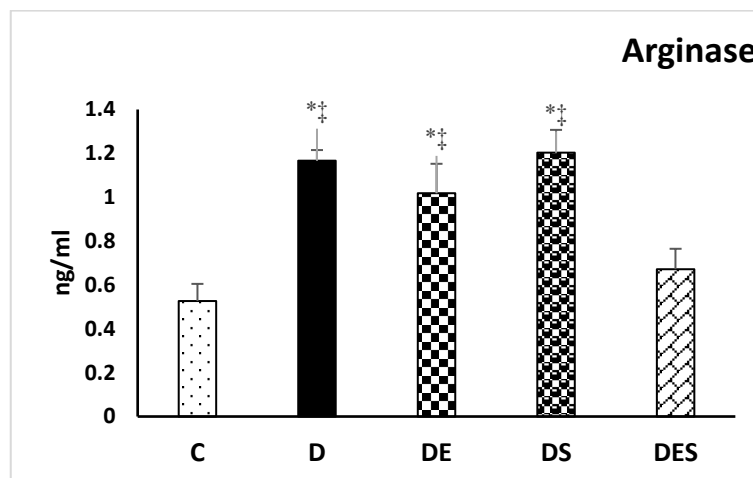
(Bioveta، جمهوری چک) ( $10 \text{ mg/kg}$ ) بیهوش شدند. سپس همراه با متخصصین جراحی، عضله نعلی جدا شد. ابتدا بافت با محلول بافر PBS جهت خارج کردن خون اضافه، شست‌وشو و بافت وزن شد. در مرحله بعد، بافت در یک ظرف حاوی یک میلی لیتر بافر لیزکننده قرار داده شد و ظرف در یخ قرار داده شد. مخلوط حاصل به وسیله سونیکیت به خوبی هموزن شد. مخلوط هموزن در  $5 \times 10000 \text{ g}$  دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول رویی جهت سنجش بلافاصله برای تجزیه و تحلیل‌های بعدی در دمای منفی  $80^\circ \text{C}$  درجه نگهداری شد.

#### تعیین مقدار آرژیناز و P38 MAPK در عضله نعلی

مقادیر آرژیناز و P38 MAPK به وسیله کیت‌های الایزا (آرژیناز: حساسیت:  $0.078$  نانوگرم / میلی لیتر، دامنه تشخیص:  $20$  تا  $0.312$  نانوگرم/میلی لیتر؛ P38 MAPK: حساسیت:  $0.75$  نانوگرم / میلی لیتر، دامنه تشخیص:  $80$  تا  $1/25$  نانوگرم / میلی لیتر، کازابایو، ژاپن) براساس دستورالعمل شرکت مربوط اندازه‌گیری شدند.

#### تحلیل آماری

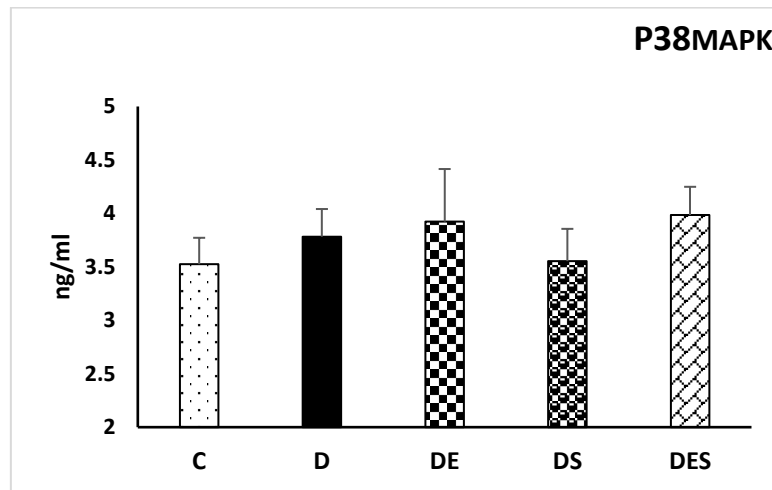
داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شده‌اند. نتایج آزمون شاپیرو ویلک نشان داد داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردارند.



تصویر ۱. مقادیر آنزیم آرژیناز در گروه‌های مختلف

\* اختلاف معنادار با گروه کنترل، † اختلاف معنادار با گروه دیابت، تمرین هوازی و مکمل





تصویر ۲. مقادیر پروتئین P38 MAPK در گروه‌های مختلف



جدول ۲. نتایج تحلیل آزمون آنوای تک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی برای وزن

متغیر	گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار		سطح معناداری درون گروهی	سطح معناداری بین گروهی پیش آزمون	سطح معناداری بین گروهی پس آزمون
		پیش آزمون	پس آزمون			
	کنترل	۲۳۷/۸۷ $\pm$ ۲/۰۹	۲۷۲/۲۷ $\pm$ ۶/۷۵			
	دیابت	۲۳۹/۱۲ $\pm$ ۶/۱۷	۲۲۸/۱۲ $\pm$ ۷/۷۱			
وزن	دیابت و مکمل	۲۳۷/۶۲ $\pm$ ۴/۷۱	۲۲۸/۲۷ $\pm$ ۶/۹۶	P=۰/۰۰۰۰۵	P=۰/۰۰۰۰۵	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت و تمرین هوازی	۲۳۶/۵۰ $\pm$ ۲/۷۴	۲۳۳/۲۵ $\pm$ ۴/۷۱			
	دیابت، تمرین هوازی و مکمل	۲۳۸/۲۷ $\pm$ ۲/۰۲	۲۳۲/۰۱ $\pm$ ۴/۳۴			

متغیر	گروه	سطح معناداری بین گروهی پس آزمون
وزن	کنترل	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت و مکمل	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت و تمرین هوازی	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت، تمرین هوازی و مکمل	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت و مکمل	P=۰/۰۰۲
	دیابت و تمرین هوازی	P=۰/۰۴۹
	دیابت، تمرین هوازی و مکمل	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت و تمرین هوازی	P=۰/۰۴۹
دیابت و مکمل	دیابت و تمرین هوازی	P=۰/۰۴۹
	دیابت، تمرین هوازی و مکمل	P=۰/۰۴۹
	دیابت، تمرین هوازی و مکمل	P=۰/۰۰۲





جدول ۳. نتایج تحلیل آزمون آنوای تکراهه و آزمون تعقیبی توکی برای گلوکز

متغیر	گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار		سطح معناداری درون گروهی	سطح معناداری بین گروهی پیش آزمون	سطح معناداری بین گروهی پس آزمون
		پیش آزمون	پس آزمون			
	کنترل	۷۶/۵۰ $\pm$ ۸/۶۰	۸۰/۵۰ $\pm$ ۴/۹۵	P=۰/۱۴۸		
	دیابت	۳۴۷/۳۷ $\pm$ ۵۵/۸۵	۳۹۶/۶۲ $\pm$ ۳۸/۵۵	P=۰/۰۱۷		
گلوکز	دیابت و مکمل	۲۵۴/۵۰ $\pm$ ۵۱/۲۵	۲۹۹/۳۷ $\pm$ ۴۷/۱۸	P=۰/۰۱۹	P=۰/۰۰۰۰۵	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت و تمرین هوازی	۳۵۱/۶۲ $\pm$ ۴۷/۲۱	۲۸۸/۵۵ $\pm$ ۵۷/۵۷	P=۰/۰۰۰۰۵		
	دیابت، تمرین هوازی و مکمل	۳۵۲/۵۰ $\pm$ ۴۹/۳۳	۲۲۲/۳۷ $\pm$ ۳۱/۵۸	P=۰/۰۰۰۰۵		

متغیر	گروه	سطح معناداری بین گروهی پس آزمون
	D	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت و مکمل	P=۰/۰۰۰۰۵
	C	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت و تمرین هوازی	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت، تمرین هوازی و مکمل	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت و مکمل	P=۰/۰۰۰۰۵
گلوکز	دیابت و تمرین هوازی	P=۰/۰۰۰۰۵
	D	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت، تمرین هوازی و مکمل	P=۰/۰۰۰۰۵
	دیابت و تمرین هوازی	P=۰/۰۹۳
	دیابت و مکمل	P=۰/۰۲۵
	دیابت و تمرین هوازی	P=۰/۱۵۵

## (جدول شماره ۲)

### تغییرات سطوح پروتئین آرژیناز

تحلیل آماری نشان داد سطوح پروتئین آرژیناز در گروه‌های دیابت (P=۰/۰۰۰۰۵)، دیابت و مکمل (P=۰/۰۰۰۰۵) و دیابت و تمرین هوازی (P=۰/۰۰۰۰۵) نسبت به گروه کنترل به شکل معناداری بالاتر است. همچنین، سطوح پروتئین آرژیناز در گروه دیابت، تمرین هوازی و مکمل نسبت به گروه‌های دیابت (P=۰/۰۰۰۰۵)، دیابت و مکمل (P=۰/۰۰۰۰۵) و دیابت و تمرین هوازی (P=۰/۰۰۰۰۵) به شکل معناداری کمتر بود (P<۰/۰۵). از سوی دیگر، بین دو گروه کنترل و دیابت، تمرین هوازی و مکمل اختلاف معنی داری وجود نداشت (P=۰/۰۹۷) (تصویر شماره ۱).

### تغییرات سطوح پروتئین P38 MAPK

تحلیل آماری نشان داد اختلاف معناداری بین سطوح پروتئین P38 MAPK در بین گروه‌ها وجود نداشت (F=۲/۴۸۲، P=۰/۰۷) (تصویر شماره ۲).

### تغییرات غلظت گلوکز خون

با اندازه‌گیری گلوکز خون، مشخص شد موش‌ها ۴۸ ساعت پس از تزریق استرپتوزوتوسین، دچار هایپر گلیسمی شدند و پیش از شروع پروتکل تمرینی، غلظت گلوکز خون گروه‌های دیابتی به‌طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰۰۰۰۵). به‌رحال، در پس آزمون غلظت گلوکز گروه‌های دیابت و تمرین هوازی (P=۰/۰۰۰۰۵)، دیابت و مکمل (P=۰/۰۰۰۰۵) و دیابت، تمرین هوازی و مکمل (P=۰/۰۰۰۰۵) در مقایسه با گروه دیابت به‌طور معنی داری کمتر بود. همچنین غلظت گلوکز خون گروه‌های دیابت و مکمل و دیابت، تمرین هوازی و مکمل با هم تفاوت معنادار داشت (P=۰/۰۲۵). علاوه بر این تفاوت معناداری بین گروه‌های دیابت و مکمل و دیابت و تمرین هوازی (P=۰/۰۹۳) و دیابت و تمرین هوازی و دیابت، تمرین هوازی و مکمل (P=۰/۱۵۵) وجود نداشت (جدول شماره ۳).

## همبستگی بین متغیرها

نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون نشان داد بین ۲ متغیر آرژیناز و سطح گلوکز خون همبستگی مثبت و معناداری وجود دارد ( $r=0/547$ ،  $P=0/005$ ). اما بین سطوح پروتئین P38 MAPK و سطوح گلوکز خون ( $r=0/096$ ،  $P=0/556$ )، همچنین بین سطوح پروتئین P38 MAPK و پروتئین آرژیناز همبستگی وجود نداشت ( $r=0/213$ ،  $P=0/187$ ).

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد غلظت گلوکز خون در گروه‌های دیابت و تمرین هوازی، دیابت و مکمل و دیابت، تمرین هوازی و مکمل نسبت به گروه دیابت کاهش معناداری دارد. همسو با این نتایج، فیاض و همکاران نشان دادند سه روش تمرین استقامتی، دارچین و ترکیب دارچین و ورزش باعث کاهش معنادار سطح گلوکز خون می‌شود [۲۶]. مقایسه غلظت گلوکز خون بین سه گروه دیابت و تمرین هوازی، دیابت و مکمل و دیابت، تمرین هوازی و مکمل نشان داد فقط بین گروه دیابت و مکمل و دیابت، تمرین هوازی و مکمل به نفع گروه دیابت، تمرین هوازی و مکمل اختلاف معناداری وجود دارد. به نظر می‌رسد که مصرف عصاره دارچین و ورزش هوازی تأثیر مثبتی بر روی قند خون نمونه‌های دیابتی دارند، اما ترکیب عصاره دارچین و ورزش تأثیر مضاعفی دارد. این نتایج با تحقیق مؤمنی و همکاران همخوانی ندارد که نشان داده‌اند بین سه گروه ورزش، دارچین و ترکیب دارچین و ورزش در کاهش قند خون تفاوت معناداری وجود ندارد. هرچند در مطالعه آن‌ها گزارش شده که در میزان انسولین ناشتای خون بین دو گروه مصرف دارچین و ترکیبی به نفع گروه ترکیبی اختلاف معناداری وجود داشت [۲۷]. این اختلاف نتایج می‌تواند به دلیل نوع آزمودنی‌ها، مقدار مصرف دارچین و پروتکل‌های تمرینی متفاوت باشد. برای مثال در پژوهش حاضر نمونه‌ها موش‌های دیابتی بوده‌اند، اما در پژوهش فیاض و همکاران نمونه‌ها مردهای دیابتی بوده‌اند. به هر حال، مطالعات نشان داده‌اند تمرینات ورزشی باعث کاهش معنادار گلوکز خون و مقاومت به انسولین می‌شوند [۲۸-۳۰، ۱۷]. به علاوه، مطالعات بر روی موش‌های دیابتی نشان داده است مصرف عصاره دارچین موجب بهبود شاخص‌های قندی و انسولینی می‌شود [۳۱، ۳۲].

همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سطح آنزیم آرژیناز در موش‌های گروه دیابت در مقایسه با موش‌های گروه کنترل به‌طور معناداری بیشتر است. نقش آرژیناز در عوارض دیابت به‌خوبی ثابت شده است و به‌طور گسترده بررسی شده است [۳۳، ۳۴]. مطالعات بر روی بیماران دیابتی، افزایش بیان آرژیناز همراه با اختلال در شل شدن عروق کرونر را نشان داده است [۳]. مهار فعالیت آرژیناز موجب کاهش اختلالات ناشی از سطوح بالای گلوکز می‌شود. همچنین نشان داده شده که آرژیناز در آسیب کاردیومیوسیت‌های

## ناشی از دیابت نقش دارد [۳۵].

در مطالعه‌ای با بررسی آئورت موش‌های دیابتی، نشان داده شد که با مهار کردن آنزیم آرژیناز به‌طور قابل‌توجهی در برابر اختلالات ناشی از شل شدن عروق وابسته به اندوتلیال و سفتی عروق محافظت می‌شود [۳۶]. همچنین بیش‌بیینی آرژیناز در سایر عوارض دیابت نوع ۱ و ۲، از جمله پیری زودرس عضله، نوروپاتی و اختلال نعوظ دخیل است [۳۷-۳۹]. تنظیم بیش‌بیینی آرژیناز نیز به‌شدت در اختلالات عروقی و متابولیک محیطی در مدل موش چاقی ناشی از رژیم غذایی غربی و دیابت نوع ۲ دخیل است. حذف یا مهار دارویی فعالیت بالای آرژیناز، اختلالات ناشی از چاقی در استرس اکسیداتیو و اختلال در شل شدن وابسته به اندوتلیال را کاهش می‌دهد [۴۰].

در تحقیق حاضر برای اولین بار عوامل خارجی مؤثر بر آنزیم آرژیناز در موجودات زنده بررسی و نشان داده شد سطح آنزیم آرژیناز تنها در گروه دیابت، تمرین هوازی و مکمل نسبت به گروه دیابت کاهش معناداری پیدا کرد، این کاهش به میزانی بود که بین گروه کنترل و گروه دیابت، تمرین هوازی و مکمل در سطح آنزیم آرژیناز اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در واقع ترکیب ورزش و دارچین توانست آرژیناز را که در دیابت افزایش یافته بود، کاهش دهد و به نزدیکی گروه سالم برساند. داده‌های در حال ظهور نشان می‌دهند تنظیم مجدد آرژیناز عامل مهمی در کاهش قابلیت‌های زیستی نیتریک‌اساید به دلیل رقابت آن با eNOS برای سوسترای مشترک L-arginine است [۳۴]. مهار یا کاهش آرژیناز، انفارکتوس را کاهش داده و باعث خون‌رسانی به میوکارد قلب می‌شود [۴۱، ۴۲].

مهار یا کاهش آرژیناز نشان‌دهنده راهکاری برای جلوگیری از پیری زودرس ناشی از دیابت با حفظ فراهمی زیستی نیتریک‌اساید است [۴۳]. در موش‌های دیابتی اختلال عملکرد اندوتلیال همراه با اختلال در مسیر AKT-eNOS است که با افزایش آنزیم آرژیناز همراه است. از طرف دیگر، مصرف دارچین در موش‌های دیابتی باعث تقویت مسیر AKT-eNOS می‌شود. از آنجایی که سوسترای آنزیم eNOS و آنزیم آرژیناز یکسان است و این دو آنزیم همانند دو کفه ترازو عمل می‌کنند به نظر می‌رسد مصرف دارچین کفه ترازو مسیر AKT-eNOS را سنگین‌تر کرده و باعث کاهش سطح آنزیم آرژیناز می‌شود که پیامد آن کاهش عوارض دیابت است.

همچنین در این پژوهش نشان داده شد که بین هیچ‌یک از گروه‌ها در سطح پروتئین P38 اختلاف معناداری وجود نداشت. این در حالی بود که آنزیم آرژیناز در گروه دیابت، تمرین هوازی و مکمل به‌طور معناداری کاهش یافت و هیچ‌گونه همبستگی بین P38 و آنزیم آرژیناز وجود نداشت. این نتایج نشان می‌دهد که آنزیم آرژیناز مستقل از P38 می‌تواند تعدیل شود. در مقابل، مزروعی و همکاران گزارش کرده‌اند آنزیم آرژیناز به‌واسطه P38 تعدیل

ورزشی دانشگاه لرستان است که با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه انجام شده است.

### مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، روش‌شناسی، بررسی، منابع، نگارش - تهیه پیش نویس اصلی، نگارش - بررسی و ویرایش، تجسم، نظارت، مدیریت پروژه: احسان حسینی‌نژاد و وحید ولی‌پور دهنو. مفهوم‌سازی، روش‌شناسی، نگارش - بررسی و ویرایش، تصویرسازی، نظارت: احسان قهرمانلو؛ نرم افزار، اعتبار سنجی، تحلیل رسمی، تحقیق، منابع، گردآوری داده‌ها، نگارش - بررسی و ویرایش، تجسم: علی گزری.

### تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

می‌شود. این اختلاف می‌تواند به دلیل شرایط متفاوت پژوهش باشد، زیرا پژوهش مزروعی و همکاران در شرایط آزمایشگاهی، اما پژوهش حاضر با موش‌های دیابتی انجام شد. مطالعات در مورد اثر دارچین بر پروتئین P38 نتایج ضدونقیضی را نشان می‌دهد. برای مثال، شوئن و همکاران و جین و همکاران کاهش در سطح فعالیت پروتئین P38 را به دنبال درمان با عصاره دارچین گزارش کرده‌اند [۴۴، ۴۵]. در حالی که چونگ و همکاران افزایش پروتئین P38 را به دنبال درمان با عصاره دارچین گزارش کردند [۴۵]. این نتایج راجع به تأثیرات روی فسفوریلاسیون P38 ممکن است به دلیل برهمکنش‌های مختلف MAP Kinase در انواع مختلف سلول‌ها، فقدان قابلیت انتقال بین سنجش‌های مبتنی بر کشت سلولی انجام‌شده و مدل‌های موش، زمان انکوباسیون یا غلظت عصاره باشد. به هر حال، اظهار نظر کلی در این مورد به پژوهش‌های بیشتری نیاز دارد.

نکته قابل توجه در تحقیق حاضر وجود همبستگی مثبت و معنادار بین گلوکز خون و آنزیم آرژیناز بود. در مطالعات مختلف اما در شرایط آزمایشگاهی و در سلول‌های کشت آزمایشی به رابطه بین شرایط گلوکز بالا و آنزیم آرژیناز پرداخته‌اند. برای بررسی تأثیر این فرایند سلول‌های کشت را در غلظت‌های گلوکز مختلف شامل ۱۲/۵، ۱۵، ۲۲/۵، ۲۵ و ۳۰ میلی‌مولار و در زمان‌های مختلف قرار داده‌اند که افزایش فعالیت و سطح پروتئین آرژیناز را در سلول‌های در معرض گلوکز بالا گزارش کرده‌اند (۲۵ میلی‌مولار، ۲۴ ساعت) [۴]. این رابطه بین آرژیناز و غلظت گلوکز اهمیت افزایش بیان آرژیناز را به عنوان یک واسطه تعیین‌کننده در پاتوژنز اختلال عملکرد عروقی در دیابت در پاسخ به افزایش قند خون نشان می‌دهد. مطالعات قبلی گزارش کرده بودند فعالیت آرژیناز در پاتولوژی دیابت نقش دارد [۴۶، ۴۷، ۵].

### نتیجه‌گیری

ترکیب ورزش و عصاره دارچین می‌تواند سطح آنزیم آرژیناز را کاهش دهد. با توجه به مرتبط بودن بسیاری از عوارض دیابت با افزایش آنزیم آرژیناز، این روش درمانی می‌تواند بسیار کمک‌کننده باشد.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه کردستان قرار گرفته است (کد: IR.MUK.REC.1398.5008).

#### حامی مالی

این مقاله حاصل رساله دکتری نویسنده اول در گروه فیزیولوژی

## References

- [1] Parastesh M, Heidarianpour A, Sadegh M. Investigating the effects of endurance, resistance and combined training on reproductive hormones and sperm parameters of streptozotocin-nicotinamide diabetic male rats. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2019; 18(2):273-9. [DOI:10.1007/s40200-018-0380-4] [PMID] [PMCID]
- [2] Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. *Advanced Science*. 2021; 8(18):2100275. [DOI:10.1002/adv.202100275] [PMID] [PMCID]
- [3] Sangani R, Naime M, Zakhary I, Ahmad S, Chutkan N, Zhu A, et al. Regulation of vitamin C transporter in the type 1 diabetic mouse bone and bone marrow. *Experimental and Molecular Pathology*. 2013; 95(3):298-306. [DOI:10.1016/j.yexmp.2013.08.007] [PMID]
- [4] Romero MJ, Platt DH, Tawfik HE, Labazi M, El-Remessy AB, Bartoli M, et al. Diabetes-induced coronary vascular dysfunction involves increased arginase activity. *Circulation Research*. 2008; 102(1):95-102. [DOI:10.1161/CIRCRESAHA.107.155028] [PMID] [PMCID]
- [5] Kovamees O, Shemyakin A, Eriksson M, Angelin B, Pernow J. Arginase inhibition improves endothelial function in patients with familial hypercholesterolaemia irrespective of their cholesterol levels. *Journal of Internal Medicine*. 2016; 279(5):477-84. [DOI:10.1111/joim.12461] [PMID]
- [6] Pandya CD, Lee B, Toque HA, Mendhe B, Bragg RT, Pandya B, et al. Age-dependent oxidative stress elevates arginase 1 and uncoupled nitric oxide synthesis in skeletal muscle of aged mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019:1704650. [DOI:10.1155/2019/1704650] [PMID] [PMCID]
- [7] Mazrouei S. Regulation of MAP kinase-mediated endothelial dysfunction in hyperglycemia via arginase I and eNOS dysregulation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2019; 1866(9):1398-411. [DOI:10.1016/j.bbamcr.2019.05.004] [PMID]
- [8] Shosha E, Xu Z, Narayanan SP, Lemtalsi T, Fouda AY, Rojas M, et al. Mechanisms of diabetes-induced endothelial cell senescence: Role of arginase 1. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(4):1215. [DOI:10.3390/ijms19041215] [PMID] [PMCID]
- [9] Ebad M. *Pharmacodynamic basis of herbal medicine*. Florida: CRC press; 2006. [DOI:10.1201/9781420006452]
- [10] Hlebowicz J, Darwiche G, Björgell O, Almér LO. Effect of cinnamon on postprandial blood glucose, gastric emptying, and satiety in healthy subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 85(6):1552-6. [DOI:10.1093/ajcn/85.6.1552] [PMID]
- [11] Khan A, Safdar M, Khan MMA, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(12):3215-8. [DOI:10.2337/diacare.26.12.3215] [PMID]
- [12] Blevins SM, Leyva MJ, Brown J, Wright J, Scofield RH, Aston CE. Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in Non-insulin-dependent type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(9):2236-7. [DOI:10.2337/dc07-0098] [PMID]
- [13] Khadem Haghghighian H, Farsad Naimi A, Pourghassem Gargari B, Ali-Asgharzadeh A, Nemati A. [Effect of cinnamon on glycemic control and insulin resistance in type II diabetes patients: A randomized clinical trial (Persian)]. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 2010; 10(4):295-302. [Link]
- [14] Sun P, Li K, Wang T, Ji J, Wang Y, Chen KX, et al. Procyanidin C1, a component of cinnamon extracts, is a potential insulin sensitizer that targets adipocytes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019; 67(32):8839-46. [DOI:10.1021/acs.jafc.9b02932] [PMID]
- [15] Qi L, Hu FB, Hu G. Genes, environment, and interactions in prevention of type 2 diabetes: A focus on physical activity and lifestyle changes. *Current Molecular Medicine*. 2008; 8(6):519-32. [DOI:10.2174/156652408785747915] [PMID]
- [16] Wei M, Ong L, Smith MT, Ross FB, Schmid K, Hoey AJ, et al. The streptozotocin-diabetic rat as a model of the chronic complications of human diabetes. *Heart, Lung and Circulation*. 2003; 12(1):44-50. [DOI:10.1046/j.1444-2892.2003.00160.x] [PMID]
- [17] Abedi B, Okhovat E, Banitalebi E. [Comparing the effects of intense sprint and combined aerobic-strength training on serum adiponectin level and insulin resistance among the women with type 2 diabetes (Persian)]. *Fez*. 2016; 20(4):352-60. [Link]
- [18] Tashakori Zade M, Mogharnasi M. A study of the effect of 10 weeks of resistance training on HSP70 and insulin resistance in type 2 diabetic women. *Journal of Sport Biosciences*. 2016; 8(3):341-51. [https://jsb.ut.ac.ir/article\\_59509.html?lang=en](https://jsb.ut.ac.ir/article_59509.html?lang=en)
- [19] Bayat M, Alaei M, Akbari A, Sadegh M, Latifi SA, Parastesh M, et al. A comparative study of the antidiabetic effect of two training protocols in streptozotocin-nicotinamide diabetic rats. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2020; 41(2). [DOI:10.1515/hmbci-2019-0046] [PMID]
- [20] Cho Y, Tachibana S, Hazen BC, Moresco JJ, Yates III JR, Kok B, et al. Per1 regulates CaMKII activation and shapes skeletal muscle responses to endurance exercise training. *Molecular Metabolism*. 2019; 23:88-97. [DOI:10.1016/j.molmet.2019.02.009] [PMID] [PMCID]
- [21] Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *Journal of Diabetes Investigation*. 2014; 5(4):349-58. [DOI:10.1111/jdi.12235] [PMID] [PMCID]
- [22] Chae C, Jung S, An S, Park B, Wang S, Cho I, et al. RETRACTED: Treadmill exercise improves cognitive function and facilitates nerve growth factor signaling by activating mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase1/2 in the streptozotocin-induced diabetic rat hippocampus. *Neuroscience*. 2009; 164(4):1665-73. [DOI:10.1016/j.neuroscience.2009.09.075] [PMID]
- [23] Jafari A, Hosseinpourfaizi M, Houshmand M, Ravasi A. Effect of aerobic exercise training on mtDNA deletion in soleus muscle of trained and untrained Wistar rats. *British Journal of Sports Medicine*. 2005; 39(8):517-20. [DOI:10.1136/bjism.2004.014068] [PMID] [PMCID]
- [24] Moselhy SS, Junbi HH. Antioxidant properties of ethanolic and aqueous Cinnamon extracts against liver injury in rats. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*. 2010; 1(2). [Link]
- [25] Fayaz E, Damirchi A, Zebardast N, Babaei P. Cinnamon extract combined with high-intensity endurance training alleviates metabolic syndrome via non-canonical WNT signaling. *Nutrition*. 2019; 65:173-8. [DOI:10.1016/j.nut.2019.03.009] [PMID]
- [26] Arabmomeni A, Haji Hidari M. [Comparing the effects of three methods, cinnamon supplementation, aerobic exercise and concurrent (aerobic exercise-supplement) on serum glucose, insulin and insulin resistance in type 2 diabetic patients (Persian)]. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2019; 62(2):1430-9. [DOI:10.22038/MJMS.2019.14119]
- [27] Baharloo S, Taghiyan F, Hedayati M. [Effect of aerobic exercise on glucose, insulin and insulin resistance in subclinical hypothyroidism overweight-obese women (Persian)]. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2014; 21(125):75-84. [Link]



- [28] McCormack SE, McCarthy MA, Harrington SG, Farilla L, Hrovat MI, Systrom DM, et al. Effects of exercise and lifestyle modification on fitness, insulin resistance, skeletal muscle oxidative phosphorylation and intramyocellular lipid content in obese children and adolescents. *Pediatric Obesity*. 2014; 9(4):281-91. [DOI:10.1111/j.2047-6310.2013.00180.x] [PMID] [PMCID]
- [29] Ramzany N, Gaeini A, Choobineh S, Kordi M, Hedayati M. [Changes of RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic training in type 2 diabetic rats (Persian)]. *Metabolism and Exercise*. 2016; 5(2):89-98. [Link]
- [30] Hosseini SE, Shojaei ST, Hosseini SA. [The effects of cinnamon on glycemic indexes and insulin resistance in adult male diabetic rats with streptozotocin. *Yafteh*. 2015; 16(4):70-8. [Link]
- [31] Zhang W, Xu YC, Guo FJ, Meng Y, Li MI. Anti-diabetic effects of cinnamaldehyde and berberine and their impacts on retinol-binding protein 4 expression in rats with type 2 diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*. 2008; 121(21):2124-8. [DOI:10.1097/00029330-200811010-00003] [PMID]
- [32] Mahdi A, Kövamees O, Checa A, Wheelock C, Von Heijne M, Alvarsson M, et al. Arginase inhibition improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus despite intensive glucose-lowering therapy. *Journal of Internal Medicine*. 2018; 284(4):388-98. [DOI:10.1111/joim.12785] [PMID]
- [33] Pernow J, Jung C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal? *Cardiovascular Research*. 2013; 98(3):334-43. [DOI:10.1093/cvr/cvt036] [PMID]
- [34] Zhou L, Sun CB, Liu C, Fan Y, Zhu HY, Wu XW, et al. Upregulation of arginase activity contributes to intracellular ROS production induced by high glucose in H9c2 cells. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015; 8(3):2728-36. [PMID]
- [35] Romero MJ, Iddings JA, Platt DH, Ali MI, Cederbaum SD, Stepp DW, et al. Diabetes-induced vascular dysfunction involves arginase I. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012; 302(1):H159-66. [DOI:10.1152/ajpheart.00774.2011] [PMID] [PMCID]
- [36] You H, Gao T, Cooper TK, Morris Jr SM, Awad AS. Arginase inhibition mediates renal tissue protection in diabetic nephropathy by a nitric oxide synthase 3-dependent mechanism. *Kidney International*. 2013; 84(6):1189-97. [DOI:10.1038/ki.2013.215] [PMID] [PMCID]
- [37] Morris SM, Gao T, Cooper TK, Kepka-Lenhart D, Awad AS. Arginase-2 mediates diabetic renal injury. *Diabetes*. 2011; 60(11):3015-22. [DOI:10.2337/db11-0901] [PMID] [PMCID]
- [38] Semeraro F, Morescalchi F, Cancarini A, Russo A, Rezzola S, Costagliola C. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: therapeutic implications. *Diabetes & Metabolism*. 2019; 45(6):517-27. [DOI:10.1016/j.diabet.2019.04.002] [PMID]
- [39] Atawia RT, Toque HA, Meghil MM, Benson TW, Yiew NK, Cutler CW, et al. Role of arginase 2 in systemic metabolic activity and adipose tissue fatty acid metabolism in diet-induced obese mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(6):1462. [DOI:10.3390/ijms20061462] [PMID] [PMCID]
- [40] Jung C, Gonon AT, Sjöquist PO, Lundberg JO, Pernow J. Arginase inhibition mediates cardioprotection during ischaemia-reperfusion. *Cardiovascular Research*. 2010; 85(1):147-54. [DOI:10.1093/cvr/cvp303] [PMID]
- [41] Gonon AT, Jung C, Katz A, Westerblad H, Shemyakin A, Sjöquist PO, et al. Local arginase inhibition during early reperfusion mediates cardioprotection via increased nitric oxide production. *PLoS One*. 2012; 7(7):e42038. [DOI:10.1371/journal.pone.0042038] [PMID] [PMCID]
- [42] Rojas M, Lemtalsi T, Toque HA, Xu Z, Fulton D, Caldwell RW, et al. NOX2-induced activation of arginase and diabetes-induced retinal endothelial cell senescence. *Antioxidants*. 2017; 6(2):43. [DOI:10.3390/antiox6020043] [PMID] [PMCID]
- [43] Schoene NW, Kelly MA, Polansky MM, Anderson RA. A polyphenol mixture from cinnamon targets P38 MAP kinase-regulated signaling pathways to produce G2/M arrest. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2009; 20(8):614-20. [DOI:10.1016/j.jnutbio.2008.06.006] [PMID]
- [44] Chung J, Kim S, Lee HA, Park MH, Kim S, Song YR, et al. Trans-cinnamaldehyde inhibits *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced inflammation in THP-1-derived macrophages via autophagy activation. *Journal of Periodontology*. 2018; 89(10):1262-71. [DOI:10.1002/JPER.17-0727] [PMID]
- [45] Grönros J, Jung C, Lundberg JO, Cerrato R, Östenson C-G, Pernow J. Arginase inhibition restores in vivo coronary microvascular function in type 2 diabetic rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011; 300(4):H1174-81. [DOI:10.1152/ajpheart.00560.2010] [PMID]
- [46] Shemyakin A, Kövamees O, Rafnsson A, Böhm F, Svenarud P, Settergren M, et al. Arginase inhibition improves endothelial function in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2012; 126(25):2943-50. [DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.140335] [PMID]
- [47] Mahdi A, Pernow J, Kövamees O. Arginase inhibition improves endothelial function in an age-dependent manner in healthy elderly humans. *Rejuvenation Research*. 2019; 22(5):385-9. [DOI:10.1089/rej.2018.2135] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank