University of Tehran
Faculty of
Sport Sciences and Health

Journal of Sport Biosciences

Online ISNN: 2676-4148

The Effect of 4 Weeks Aerobic Swimming Training and Aqueous Urtica Dioica Extract on PGC-1α and UCP-1 Gene Expression and Serum Concentrations of Irisin and FGF21 in Diabetic Rats

Abbas Ranjbari[1], Khalid Mohamadzadeh Salamat[2]✉, Samad Akbarzadeh[3], Gholamreza Khamisipour[4], Behrouz Naeimi[5]

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Sanandaj Branch, Sanandaj, Iran. E-mail: ranjbariabas@yahoo.com
2. Corresponding Author, Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Sanandaj branch, Sanandaj, Iran E-mail: kh.mohamadzadeh@iausdj.ac.ir
3. Department of Biochemistry, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran E-mail: s.akbarzadeh@bpumc.ac.ir
4. Department of Laboratory Hematology and Blood Bank, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. E-mail: R.khamisipour@bpumc.ac.ir
5. Department of Medical Mycology, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. E-mail: b.naeimi@bpumc.ac.ir

Article Info

Article type:
Research

Article history:
Received:
12 July 2022
Received in revised form:
17 February2023
Accepted:
21 February2023
Published online:
21 February2023

Keywords:
Aerobic Training,
Diabetes,
Irisin,
PGC-1α,
UCP-1,
Urtica Dioica extract.

ABSTRACT

Introduction: Sports activity and Urtica Dioica extract consumption increase the expression of genes involved in the conversion of white to brown adipose tissue, but their combined effect is not yet clear. This study aimed to investigate the effect of Urtica dioica extract consumption and aerobic training on serum Irisin and FGF21 concentration and PGC-αα and UCP1 gene exrr essinn in ii aeetic eee se rats.

Methods: In an experimental design, Seventy male Wistar rats (mean weight: 227.35± 18.52 grams) were randomly divided into seven Healthy Control, Diabetic Control, Urtica Dioica, Metformin, Training, Urtica Dioica + Training, and Metformin + Training groups. The Training groups performed forced swimming training for four weeks, five days per week, and each day from 15 minutes (in the first week) to 50 minutes (in the fourth week). Each day, Urtica Dioica and Metformin groups received 1.25 and 100 mg/kg of these two substances, respectively via gavage. After the end of the intervention, rats' blood samples, posterior thigh muscle tissues, pancreas, and fat (visceral) were taken to check the research variables. One-way analysis of variance and Bonferroni's post hoc test with a significance level of 0.05 was used to analyze the data.

Results: The serum Irisin concentration of the Metformin + exercise group was significantly higher than the Diabetic Control group ($P<0.05$). No significant difference was observed in the serum FGF21 concentration of all groups. A significant increase in PGC-1α add UCP-1 gene expression was observed in all treatment groups compared to Healthy Control and Diabetic Control groups ($P<0.05$).

Conclusion: The simultaneous consumption of Urtica Dioica extract and swimming training reduces blood glucose and also activates the PGC-1α add UCP-1 gene expression, which play a role in adipose tissue browning.

Cite this article: Ranjbari A., Mohammadzadeh Salamat Kh., Akbarzadeh S., Khamisipour Gh., & Naeimi B. The Effect of 4 Weeks Aerobic Swimming Training and Aqueous Urtica Dioica Extract on PGC-1α nnd UCP-1 Gene Expression and Serum Concentrations of Irisin and FGF21 in Diabetic Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2022; 14 (4): 67-80.
DOI: https://doi.org/10.22059/jsb.2023.345715.1546

© The Author(s).

Publisher: University of Tehran Press.

University of Tehran
Faculty of
Sport Sciences and Health

Journal of Sport Biosciences

Online ISNN: 2676-4148

Extended Abstract

Introduction

Diabetes is the most common metabolic disease in the world. Adipose tissue is known as a training endocrine organ that is active in controlling body metabolism. There are two forms of fat in the body, white and brown fat. Brown fat has a thermogenic role and causes the conversion of chemical to thermal energy. The Urtica Dioica is used in the traditional medicine of Iran and other countries. Urtica Dioica increases insulin secretion from Langerhans beta cells and acts as a strong stimulus for the release of insulin from beta cells. Many studies have investigated the hypoglycemic effects of Urtica Dioica and also the effect of physical activity on diabetes, but until now, the simultaneous effect of physical activity and Urtica Dioica extract consumption on the genes expression and the concentration of proteins effective in converting white to brown adipose tissue in people with diabetes have not been investigated.

Methods

The present study was conducted experimentally on 70 male Wistar rats with a mean weight of 227.35±18.52 grams and an age range of 2-3 months. The rats were randomly divided into seven Healthy Control, Diabetic Control, Urtica Dioica, Metformin, Training, Urtica Dioica + Training, and Metformin + Training groups (10 rats in each group). Diabetes was induced via intraperitoneal injection of 50 mg/kg of STZ (Enzo Life Sciences, America). The Urtica Dioica group received 1.25 mg/kg of Urtica Dioica aqueous extract and the metformin group received 100 mg/kg of its solution for four weeks via gavage. Forty-eight hours after the last training session, blood samples were collected from the hearts of rats to measure glucose, Irisin, and FGF21 levels. After blood sampling, the tissues of the posterior thigh muscle, visceral fat, and white adipose tissue of each group were removed to measure PGC-1α add UCP-1 genes expression. Serum Irisin and FGF21 were measured by the ELISA method. Also, the level of PGC-1α eeee eppression in mssclh tissee and the UCP-1 gene expression in white and brown adipose tissue were quantitatively measured by real-time PCR method. One-way analysis of variance test and Bonferroni post-hock test were used to compare the variables of the groups at a significant level of $P<0.05$. The data was analyzed using SPSS version 20 software.

Results

After the intervention, the lowest weight values were seen in the Diabetic Control group. The average blood glucose concentration of all treatment groups was significantly lower compared with the Diabetic Control group. However, no significant difference was observed in the mean FGF21 concentration of all groups. Also, serum Irisin in all of the other groups was significantly higher than in the Diabetic Control group. UCP-1 gene expression was significantly higher in the Healthy Control group than in the Diabetic Control group. The level of PGC-1α eeee eppressit n w. s sigii ficatt ly higher in the Healthy Control group than in the Diabetic Control group.

Conclusion

In the present study, there was a significant increase in serum Irisin concentration, and the PGC-1α add UCP-1 genes expression in diabetic groups treated with Urtica Dioica extract, metformin, swimming training, combined groups, and the Healthy Control group compared to the Diabetic Control group. Although the molecular mechanism of the effects of Urtica Dioica extract has not been clearly defined, part of its effects can be attributed to lower blood glucose, decrease in blood lipids profile, reduction of the systemic inflammation indices, and preservation and regeneration of beta cells of the islets of Langerhans. Of course, to find the molecular mechanisms by which Urtica Dioica extract could affect the serum Irisin and FGF21 levels and UCP-1 and PGC-1α eeee eppression in diabetic rats, more studies should be done.

University of Tehran
Faculty of
Sport Sciences and Health

Journal of Sport Biosciences

Online ISNN: 2676-4148

Table 1. Primer sequences of rat genes that were investigated in RT-PCR assay.

Gene	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')
PGC-1α	5'-CCAAAGGATGCGCTCTCGTTCA-3'	5'-CGGTGTCTGTAGTGGCTTGACT-3'
UCP-1	5'-TGGAATAGCGGCGTGCTTG-3'	5'-CTCATCAGATTGGGAGTAG-3'
B-Actin	5'-CACCATTGGCAATGAGCGGTTC-3'	5'-AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT-3'

Ethical Considerations:

All animal maintenance and testing procedures were carried out under the supervision of the Ethical Committee of Research Vice-Chancellor of Bushehr University of Medical Sciences.

Funding:
The present study is extracted from a doctoral dissertation and received no funding.

Authors' contribution:
The authors have equally contributed to the article.

Conflict of interest:
There is no conflict of interest.

Acknowledgments:
We would like to express our gratitude to the esteemed Research Assistant of Islamic Azad University, Sanandaj Branch, and Bushehr University of Medical Sciences for their help and spiritual support in the implementation of this research. We also thank the reviewers for providing structural and scientific comments.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

علوم زیستی ورزشی
دانشگاه تهران
دانشکده علوم ورزشی و تندرستی
شاپا الکترونیکی: ۲۶۷۶-۴۱۴۸

اثر ۴ هفته تمرین هوازی شنا و عصارۀ آبی گزنه بر بیان ژن‌های PGC1α و UCP-1 و غلظت‌های سرمی آیریزین و FGF21 در رت‌های دیابتی چاق

عباس رنجبری[۱]، خالید محمدزاده سلامت[2]✉، صمد اکبرزاده[۳]، غلامرضا خمیسی‌پور[۴]، بهروز نعیمی[۵]

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد سنندج، سنندج، ایران. رایانامه: ranjbariabas@yahoo.com
۲. نویسندۀ مسؤول، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد سنندج، سنندج، ایران. رایانامه: kh.mohamadzadeh@gmail.com
۳. گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران. رایانامه: s.akbarzadeh@bpumc.ac.ir
۴. گروه خون‌شناسی و بانک خون دانشکدۀ پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران. رایانامه: R.khamisipour@bpumc.ac.ir
۵. گروه قارچ‌شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران رایانامه: b.naeimi@bpumc.ac.ir

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۲۱
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۱۱/۲۸
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۲
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۱۲/۰۲

کلیدواژه‌ها:
تمرین هوازی،
دیابت،
آیریزین،
PGC1α،
UCP-1،
عصارۀ گزنه،

چکیده

مقدمه: فعالیت ورزشی و عصارۀ گیاه گزنه موجب افزایش بیان ژن‌های درگیر در تبدیل بافت چربی سفید به بافت چربی قهوه‌ای می‌شود، اما اثر ترکیبی آنها در این مورد مشخص نیست. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر عصارۀ گیاه گزنه و تمرین هوازی بر غلظت سرمی آیریزین، FGF21 و بیان ژن UCP1, PGC1α در رت‌های دیابتی بود.

روش پژوهش: در یک کارآزمایی تجربی ۷۰ سر رت نر نژاد ویستار (میانگین وزن ۱۸/۵۲±۲۲۷/۳۵ گرم) تصادفی به هفت گروه شامل کنترل سالم، کنترل دیابتی، عصارۀ گزنه، مِتفورمین، تمرین، گزنه+تمرین و مِتفورمین+تمرین تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی به مدت چهار هفته، هر هفته پنج روز، هرروز از ۱۵ دقیقه (در هفتۀ اول) تا۵۰ دقیقه (در هفتۀ چهارم) تمرین شنای اجباری انجام دادند. گروه‌های گزنه ۱/۲۵ و متفورمین ۱۰۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم از وزن بدن خود از این دو ماده را روزانه به‌صورت گاواژ دریافت کردند. پس از پایان مداخله نمونۀ خون، بافت‌های عضلۀ پشت ران، پانکراس و چربی(احشایی) رت‌ها برای بررسی متغیرهای پژوهش گرفته شد. آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی بنفرونی با سطح معناداری ۰/۰۵، به‌منظور بررسی تغییرات داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: غلظت آیریزین گروه مِتفورمین+تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱). تفاوت معناداری نیز در میزان غلظت FGF21 سرم گروه‌ها مشاهده نشد. افزایش معنادار بیان ژن‌های PGC1α و UCP-1 در همۀ گروه‌های درمان نسبت به گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی مشاهده شد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: مصرف همزمان عصارۀ گزنه و تمرین شنا موجب کاهش گلوکز خون و همچنین فعال شدن بیان ژن‌های PGC-1α و UCP-1 می‌شود که در روند قهوه‌ای شدن بافت چربی نقش دارند.

استناد: رنجبری، عباس؛ محمدزاده سلامت، خالید؛ اکبرزاده، صمد؛ خمیسی‌پور، غلامرضا؛ و نعیمی، بهروز. اثر چهار هفته تمرین هوازی شنا و عصارۀ آبی گزنه بر بیان ژن‌های PGC1α و UCP-1 و غلظت‌های سرمی آیریزین و FGF21 در رت‌های دیابتی چاق. *مجلۀ علوم زیستی ورزشی*. ۱۴۰۲؛ ۱۴(۴): ۸۰-۶۷.
DOI:https://doi.org/10.22059/jsb.2023.345715.1546

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران.
© نویسندگان.

مقدمه

بیماری دیابت، شایع‌ترین بیماری متابولیک در جهان به‌شمار می‌آید و سازمان بهداشت جهانی به آن لقب «همه‌گیری نهفته»[1] داده است. بیماری دیابت خیلی پرهزینه است، به‌طوری‌که بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی حدود ۱۶ درصد مخارج بیمارستانی مربوط به بیماری دیابت است و در حال حاضر بالغ بر ۱۲ درصد بودجهٔ سلامت و بهداشت جهان صرف بیماری دیابت می‌شود (۱). یک سبک زندگی غیرفعال و نداشتن فعالیت بدنی از مهم‌ترین عوامل بروز چاقی و تجمع چربی‌ها و در پی آن بروز بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت است (۲).

بافت چربی به‌عنوان اندام اندوکرینی فعال در کنترل سوخت‌وساز بدن شناخته شده است. این ارگان درون‌ریز پروتئین‌های متعددی را تحت عنوان آدیپوکاین تولید و ترشح می‌کند که در هموستاز انرژی و سوخت‌وساز کربوهیدرات و چربی نقش مهمی ایفا می‌کنند (۳). چربی در بدن به دو صورت چربی سفید و قهوه‌ای وجود دارد که چربی قهوه‌ای بر خلاف عمل ذخیره‌سازی که ویژهٔ چربی سفید است، به‌علت بیان پروتئین جفت‌نشده-۱ *(UCP-1)* و افزایش تراکم میتوکندریایی، نقش گرمازایی دارد و موجب تبدیل انرژی شیمیایی به حرارتی می‌شود (۴).

یافته‌ها نشان می‌دهد که مقدار بافت چربی قهوه‌ای در افراد چاق به‌طور معناداری کمتر است و بین بافت چربی قهوه‌ای و شاخص تودهٔ بدنی و درصد چربی ارتباط منفی وجود دارد (۵). بر اساس سازوکار مولکولی جدید که در آن *PGC-1α* نقش دارد، تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای و در نتیجه افزایش گرمازایی و کاهش وزن مشاهده شده است. *PGC-1α* فعال‌کنندهٔ عامل رونویسی *PPAR* است که بسیاری از تأثیرات بیولوژیکی خود را بر سوخت‌وساز انرژی از این طریق اعمال می‌کند (۶). پژوهش‌ها نشان داده است که افزایش بیان ژن *PGC-1 α* موجب افزایش بیان عامل گذردهٔ غشایی *FNDC5*[2] می‌شود که این پروتئین پس از شکستن، از غشای سلولی خارج شده و در محیط خارج‌سلولی آزاد می‌شود و آیریزین محلول از آن تشکیل می‌دهد. آیریزین از بافت‌هایی مانند کبد، کلیه، عضلهٔ قلب و پوست ترشح می‌شود. هورمون آیریزین موجب بیان ژن *UCP-1* در بافت چربی قهوه‌ای می‌شود. آیریزین در واقع با تأثیر بر بافت چربی سفید و قهوه‌ای، انرژی مصرفی را افزایش می‌دهد و به کاهش وزن منجر می‌شود (۸،۷،۵). در همین زمینه در نتایج مطالعه‌ای که اخیراً روی افراد دیابتی انجام گرفته، غلظت کم آیریزین در این بیماران نسبت به افراد سالم گزارش شده بود (۹).

علاوه‌بر آیریزین به‌تازگی فاکتور رشد فیبروبلاست۲۱ (*FGF-21*) نیز به‌عنوان عامل مؤثر در هموستاز گلوکز شناخته شده است. *FGF-21*یک عضو از خانوادهٔ فاکتورهای رشد فیبروبلاستی است که اغلب در بافت چربی و همچنین کبد و پانکراس بیان می‌شود و نشان داده شده است افزایش مقادیر خونی آن نقش مهمی در تنظیم سوخت‌وساز گلوکز و چربی نقش دارد (۱۰). پژوهش‌ها در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که افزایش بیان این فاکتور به‌صورت تراریخته[3]از طریق افزایش هزینهٔ انرژی موجب کاهش چربی می‌شود (۱۱). بررسی‌های جدید نشان می‌دهد که هر دو بافت چربی سفید و قهوه‌ای به تحریک *FGF-21* حساس‌اند (۱۲). درمان با *FGF-21* موجب افزایش بیان *UCP-1* در بافت چربی می‌شود و ظهور آدیپوسیت‌های قهوه‌ای را در چربی زیرجلدی افزایش می‌دهد (۱۳). فعالیت بدنی موجب کاهش چربی سفید و تبدیل آن به چربی قهوه‌ای از طریق افزایش بیان ژن‌های *UCP-1*, *PGC1α* و آیریزین می‌شود (۱۴). به‌نظر می‌رسد بخشی از سازوکار اثر تمرین ورزشی به افزایش بیان و سنتز عوامل اشاره‌شده مرتبط باشد. در این زمینه نشان داده شده است چهار هفته تمرین استقامتی شنا می‌تواند موجب افزایش معناداری در بیان *PGC-1α* بافت چربی سفید شود (۱۵). با وجود این، ۱۲ هفته تمرین استقامتی در مردان دارای نشانه‌های پیش‌دیابتی، تغییر معناداری در میزان بیان *PGC-1α* ایجاد نکرد (۱۶). علاوه‌بر این، *FGF21* تحت تأثیر تمرین ورزشی قرار می‌گیرد و در بیماری‌های متابولیسمی نظیر دیابت نوع دو می‌تواند تأثیر مثبت داشته باشد. بنابراین در زمینهٔ تأثیرات تمرین ورزشی بر عوامل مولکولی مهم دخیل در قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید پژوهش‌های بیشتری باید انجام گیرد.

---

1. Latent Epidemiology
2. Transmembrane
3. Transgenic

هرچند در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای درمان دیابت، استفاده از انسولین و عوامل هیپوگلیسیمیک مانند گلی-بن‌کلامید، تیازولیدین دیون‌ها، مِتفورمین وسولفونیل اوره‌هاست، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعددی هستند و در درازمدت بر عوامل ناتوان‌کنندهٔ ناشی از دیابت، مثل مشکلات عروقی ماکرواسکلروز و میکرواسکلروز تأثیری ندارند و روشی پرهزینه و خسته‌کننده با آثار جانبی و روانی فراوان همراه‌اند (۱۷). استفاده از روش‌های درمانی سالم و کم‌عارضه‌تر و همچنین استفاده از طب سنتی و گیاهان دارویی برای درمان بیماری‌های گوناگون همچون سرطان‌ها، بیماری‌های قلبی- عروقی و حتی تغذیهٔ خوراکی در حال حاضر افزایش پیدا کرده و طرفداران زیادی را در تمام جهان به خود جذب کرده است. در این میان گیاه گزنه با نام علمی *Urticadioica* در طب سنتی ایران و کشورهای دیگر استفاده می‌شود و به‌عنوان گیاه مؤثر در کاهش قند خون در متون قدیمی پزشکی آورده شده است (۱۸).

تحقیقات حیوانی نشان داده‌اند که ترکیبات گزنه مانند فلاوونوئیدها و سالیسیلیک اسید می‌تواند سطح انسولین خون را در دیابت طبیعی و دیابت ایجادشده توسط استرپتوزوتوسین *(STZ)*بالا ببرد (۱۹). گزنه موجب افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتای لانگرهانس می‌شود و همچون محرکی قوی برای آزاد شدن انسولین از سلول‌های بتا عمل می‌کند. همچنین اثر محافظتی گزنه بر سلول‌های بتای پانکراس در رت‌های دارای گلوکز خون بالا ثابت شده است (۲۰). همچنین با تأثیر بر هموستاز گلوکز موجب مهار جذب روده‌ای گلوکز (۲۱)، و مهار فعالیت آنزیم آلفا آمیلاز می‌شود (۲۲). مهم‌ترین مادهٔ مؤثرهٔ عصارهٔ گیاه گزنه، گزلین است؛ گزلین یک حلقهٔ پپتیدی است که با چسبیدن ۱۰ مولکول آن به یکدیگر در بدن، منافذی را روی غشای سلول ایجاد می‌کند و موجب تسهیل ورود گلوکز به داخل سلول می‌شود و به این ترتیب غلظت گلوکز خون کاهش می‌یابد (۲۳).

تحقیقات زیادی به بررسی تأثیر هیپوگلیسیمیک گیاه گزنه و همچنین تأثیر فعالیت بدنی بر دیابت پرداخته‌اند، ولی تا به حال تأثیر همزمان فعالیت بدنی و مصرف عصارهٔ گزنه بر بیان ژن‌ها و غلظت پروتئین‌های مؤثر در تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای در مبتلایان به دیابت مورد بررسی قرار نگرفته، ازاین‌رو این تحقیق به‌منظور بررسی تأثیرات عصارهٔ گیاه گزنه و تمرین هوازی شنا بر نشانگرهای تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای (آیریزین، *PGC-1α,UCP-1,FGF-21*)، و مقایسهٔ آنها با داروی کاهندهٔ گلوکز خون (مِتفورمین) بر روی رت‌های دیابتی انجام گرفت.

روش‌شناسی پژوهش

تحقیق حاضر به روش تجربی روی۷۰ سر رت صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزن ۱۸/۵۲±۲۲۷/۳۵ گرم و دامنهٔ سنی ۲-۳ ماه انجام گرفت. رت‌ها به‌صورت تصادفی به هفت گروه ۱۰سری مساوی شامل کنترل سالم، کنترل دیابتی، عصارهٔ گزنه، مِتفورمین، تمرین، گزنه+تمرین و مِتفورمین+تمرین تقسیم شدند. شایان ذکر است در ابتدای پژوهش ۸۴ سر رت انتخاب شد، اما پس از تزریق *STZ 8* سر از رت‌ها دیابتی نشدند و طی پروتکل تمرین نیز شش سر رت تلف شدند. در پایان تحلیل آماری با ۱۰ سر رت در هر گروه انجام گرفت. گروه کنترل سالم به‌منظور مقایسهٔ تغییرات ایجادشده در گروه کنترل دیابت در مطالعه گنجانده شد. تمام رت‌ها در شرایط کاملاً یکسان و در مکانی با تهویهٔ مطلوب، و دمای اتاق ۲۲-۲۸ درجهٔ سانتی‌گراد و ۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ساعت تاریکی، در قفسه‌ای جداگانه نگهداری شدند. به‌جز در مواقع نیاز به خون ناشتا، رت‌ها به آب و غذا دسترسی آزادانه داشتند. غذای رت‌ها شامل پلت استاندارد با ترکیب ۱۰ درصد کیلوکالری از چربی، ۲۰ درصد کیلوکالری از پروتئین، ۷۰ درصد کیلوکالری کربوهیدرات، از شرکت بهپرور (کرج، ایران) بود. تمام مراحل نگهداری و آزمایش حیوانات تحت نظارت کمیتهٔ اخلاقی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر صورت گرفت.

دیابتی کردن

القای دیابت با تزریق داخل‌صفاقی *mg/kg* ۵۰ مادهٔ *STZ* (شرکت*Enzo* آمریکا) در رت‌های گروه‌های کنترل دیابتی، عصارهٔ گزنه، مِتفورمین، تمرین، گزنه+تمرین و مِتفورمین+تمرین انجام گرفت. ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از تزریق، خون‌گیری از دم رت‌ها انجام گرفت و آنهایی که میزان گلوکز خون ناشتا بالای ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی لیتر داشتند، دیابتی تلقی شدند.

روش تهیهٔ عصارهٔ آبی گیاه گزنه

مقداری از ساقه و برگ گیاه گزنه پس از برش به قطعات کوچک جمع‌آوری و شست‌وشو داده شد. سپس در هوای آزاد خشک شد و با دستگاه خردکن به‌صورت پودر درآمد. سپس ۶۰ گرم پودر گیاه گزنه داخل بشر ۲/۵ لیتری قرار داده شد و دو لیتر آب مقطر (دیونیزه) به آن اضافه و بشر روی هیتر مخصوص (مدل *MR3001 K* شرکت *Heidolph* آلمان) با حرارت ملایم قرار داده شد. پس از جوشاندن، با کاغذ صافی جوشاندهٔ موردنظر تصفیه شد. عصاره‌گیری داخل دستگاه تقطیر در خلأ دوار (روتاری *Labratory 4003*، ساخت شرکت *Heidolph*، آلمان) با دمای ۴۵درجهٔ سانتی‌گراد و فشار خلأ ۶۵ *mbar* و دور ۲۰ *rpm* قرار داده شد. برای تهیهٔ محلول، عصارهٔ آبی گیاه گزنه در آب مقطر حل شده و برای آنکه کاملاً حل شود و محلولی رقیق و صاف ملابه‌دست آید، داخل لولهٔ فالکون و روی ورتکس قرار داده شد، به‌نحوی که محلول به‌دست‌آمده به‌راحتی از سرنگ انسولین عبور کند، برای تهیهٔ عصارهٔ مورد نیاز طرح، مراحل بالا چندین بار تکرار شد (۲۴).

مداخلات تغذیه‌ای و تمرین شنا

گروه‌های گزنه روزانه ۱/۲۵ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم از وزن بدن خود عصارهٔ آبی گیاه گزنه و گروه‌های مِتفورمین ۱۰۰ میلی‌گرم بر هر کیلوگرم از وزن بدن خود محلول آن را به مدت چهار هفته از طریق گاواژ توسط تکنیسین آزمایشگاه (ساعت نه تا ده صبح) دریافت کردند ؛ همچنین گروه‌های تمرین به انجام تمرین هوازی شنا پرداختند. برای سازگاری رت‌ها با تمرین شنا، یک هفته پیش از شروع پروتکل تمرین، گروه‌های تمرین جداگانه و هر گروه به مدت پنج دقیقه در سه روز اول هفته، و ۱۰ دقیقه در سه روز دوم هفته در استخر شنای مخصوص جوندگان (با ابعاد ۷۵×۷۵×۵۳ سانتی‌متر با دمای آب ۳۰ درجه) شنا کردند. اضافه بار تمرینی از طریق تنظیم اضافه کردن وزنه به دم رت‌ها، عمق آب استخر و مدت زمان شنا لحاظ شد. هر گروه به‌صورت جداگانه در حوضچه شنا کردند. تمامی مراحل تمرین توسط پژوهشگر و با کمک تکنیسین آزمایشگاه انجام گرفت. طول دورهٔ تمرین شنا چهار هفته و پنج روز در هفته بود. تمرین رت‌ها در هفتهٔ اول ۱۵ تا ۲۰ دقیقه شنا کردن در استخر با عمق ۳۰ سانتی‌متر آب، هفتهٔ دوم ۲۵ تا ۳۵ دقیقه فعالیت شنا و عمق آب استخر ۴۵ سانتی‌متر، هفتهٔ سوم ۳۰ تا ۴۵ دقیقه فعالیت شنا همراه با وزنهٔ ۱۰ گرمی (۵ تا ۱۰ درصد وزن بدن) وصل‌شده به دمُ رت در استخر با عمق ۵۰ سانتی‌متر و هفتهٔ چهارم زمان فعالیت ۴۵–۵۰ دقیقه شنا کردن همراه با وصل کردن مقاومت ۲۰ تا ۲۵ گرمی (۱۰ تا ۱۵ درصد وزن بدن) به دمُ رت‌ها در استخر با عمق ۵۰ سانتی‌متر انجام گرفت؛ افزایش مدت زمان شنا کردن و افزایش عمق آب و همچنین استفاده از مقاومت در هفتهٔ سوم جهت رعایت اصل اضافه بار تدریجی بود (۲۴).

روش جمع‌آوری و آنالیز نمونهٔ خون و بافت

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، رت‌ها توسط ترازوی دیجیتال (سکا آلمان) وزن‌کشی شده و در حالت ناشتا توسط ترکیب کتامین–زایلاسین بی‌هوش شدند. پس از تأیید بی‌هوشی، بلافاصله نمونه‌های خونی به‌منظور اندازه‌گیری سطح گلوکز، آیریزین و *FGF21* از قلب حیوانات جمع‌آوری شد. پس از خون‌گیری، بافت‌های عضلهٔ پشت ران و چربی احشایی (در اطراف مزانتر یا روده‌بند) و سفید (چربی سفید زیر پوست در ناحیهٔ کشالهٔ ران) هر گروه پس از شست‌وشو در سرم فیزیولوژیک برای انجام آزمایش‌های مولکولی (بیان ژن‌های *PGC-1α*و*UCP-1*) به‌صورت جداگانه در داخل لولهٔ فالکون‌های ۱/۵ میلی‌لیتری قرار داده شده و در داخل تانک نیتروژن گذاشته و در دمای منفی ۸۰ درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد. غلظت گلوکز سرمی به روش گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت (پارس‌آزمون ساخت ایران) اندازه‌گیری شد.

برای جداسازی *RNA* از بافت چربی سفید زیرپوستی و چربی قهوه‌ای، ترایزول (شرکت*Scientific Thermo*) مطابق دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد و سپس *RNA* استخراج‌شده با استفاده از کیت *Scientific DNaseI Thermo* از هرگونه آلودگی به *DNA* و آنزیم‌های تخریب‌کنندهٔ *RNA* پالایش و پاکسازی شد. از هر کدام از نمونه‌ها، ۲ میکروگرم *total RNA* برای سنتز اولین رشتهٔ *cDNA*

استفاده شد. برای سنتز *cDNA* از کیت فرمنتاز استفاده شد. به این صورت که برای ساخت *cDNA* از آغازگر پرایمر (رندوم هگزامر) استفاده شد.

آیریزین نیز به روش الایزا (کیت *Rat Irisin Elisa Kit, Shanghai Cryctal Day Biotech Co, LTD; cat. No: E6281Ra*) اندازه‌گیری شد. حدود تشخیصی برای این کیت ۰/۰۵ تا ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و حساسیت آن ۰/۰۳ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. ضریب تغییرات میان و فراآزمونی به‌ترتیب کمتر از ۱۰ و ۸ درصد بود. میزان غلظت سرمی *FGF21* با استفاده از کیت الایزا *(Crystalday Biotech, China)* و دستگاه الایزا ریدر (*Hyperion*، مدل*MPR+4*) سنجش شد. همچنین میزان بیان ژن *PGC-1α* در بافت عضله و بیان ژن *UCP-1* در بافت چربی سفید و قهوه‌ای به روش *Real-time PCR* و به‌صورت کمی سنجیده شد. پرایمرهای اختصاصی ژن‌های موردنظر با استفاده از توالی ژن از سایت *www.genenames.org* و نرم‌افزار *generunner* طراحی و اختصاصیت از طریق سامانهٔ پرایمر بلاست پایگاه داده *ncbi.org* تأیید شد. برای بررسی بیان ژن‌ها (جدول ۱) در گروه‌های مورد بررسی، از تکنیک *Real Time PCR*کمی به روش سایبرگرین استفاده شد. برای انجام*Real time PCR* ، باید بهترین غلظت*cDNA* برآورد شود، برای این منظور غلظت‌های مختلف *cDNA* بررسی و در نهایت غلظت مناسب برای *Real time PCR* در نظر گرفته شد. ژن کنترل رفرانس در این تست بتا اکتین*(ß Actin)* در نظر گرفته شد و بیان ژن‌های موردنظر با روش *Δ CT* محاسبه شدند.

جدول ۱. توالی‌های پرایمر ژن‌های رت که در سنجش RT-PCR بررسی شده‌اند.

Gene	Forward (5’-3’)	Reverse (5’-3’)
PGC-1α	5’-CCAAAGGATGCGCTCTCGTTCA-3’	5’-CGGTGTCTGTAGTGGCTTGACT-3’
UCP-1	5’-TGGAATAGCGGCGTGCTTG-3’	5’-CTCATCAGATTGGGAGTAG-3’
B-Actin	5’-CACCATTGGCAATGAGCGGTTC-3’	5’-AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT-3’

روش‌های آماری

به‌منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها و وجود تجانس واریانس به‌ترتیب از آزمون‌های شاپیروویک و لوین استفاده شد. آزمون آماری تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی برای مقایسهٔ متغیرهای گروه‌ها در سطح معناداری P =۰/۰۵ استفاده شد. اطلاعات به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار *SPSS* ویرایش ۲۰ تجزیه‌وتحلیل شد.

یافته‌های پژوهش

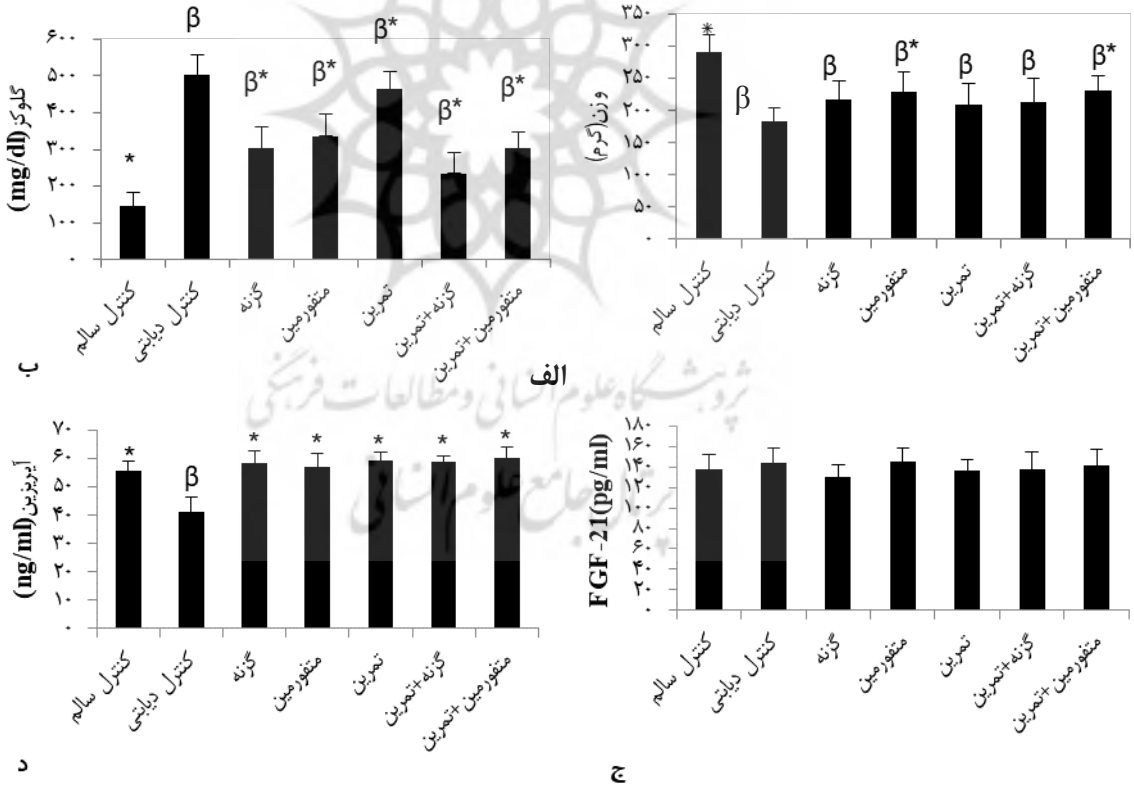
نتایج پژوهش پس از مداخله نشان داد میانگین وزن سایر گروه‌ها نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معناداری کمتر بود (*P*=۰/۰۵). در این مورد کمترین مقادیر وزن مربوط به گروه کنترل دیابتی بود. بررسی تفاوت وزنی بین گروه‌های تیمار پس از چهار هفته تحقیق نشان داد که میانگین وزن گروه‌های متفورمین+ تمرین (*P*=۰/۰۰۸) و متفورمین (*P*=۰/۰۱) نسبت به گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری بیشتر بود (شکل ۱ –الف).

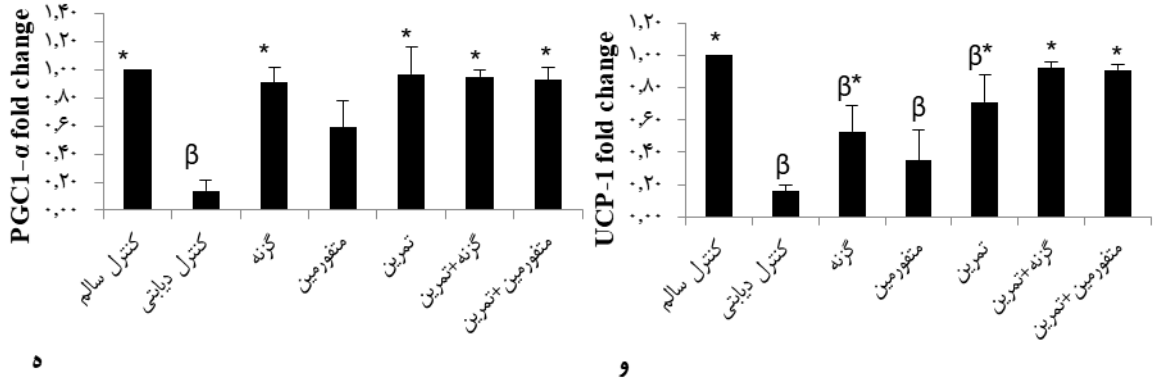
نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه برای گلوکز (*P*=۰/۰۰۱، *F*=۱۱/۷۴) نشان داد که بین میانگین غلظت گلوکز گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که میانگین غلظت گلوکز خون همهٔ گروه‌های تیمار در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری کمتر بود (*P*=۰/۰۰۱). هنگام مقایسه با گروه کنترل دیابتی، غلظت گلوکز خون گروه متِفورمین و گروه گزنه +تمرین، نسبت به دیگر گروه‌های تحقیق، دارای کمترین مقادیر گلوکز خون بودند (*P*=۰/۰۰۱) (شکل ۱–ب). به هر حال، تفاوت معناداری در میانگین غلظت *FGF21* گروه‌ها مشاهده نشد (*P*=۰/۵۲۶، *F*=۰/۸۷) (شکل ۱–ج).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یکطرفه برای آیریزین (P=۰/۰۰۱، F=۱۹/۰۸) نشان داد که بین میانگین غلظت آیریزین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که میانگین غلظت آیریزین همهٔ گروه‌ها نسبت به گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱) میانگین غلظت آیریزین گروه کنترل سالم نسبت به گروه کنترل دیابتی به‌طور معناداری بالاتر بود (P=۰/۰۰۱) (شکل ۱–د).

در خصوص بیان ژن *UCP-1* نتایج آزمون آنووا (P=۰/۰۰۱، F=۵۱/۱۶) نشان داد که بین بیان ژن *UCP-1* گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد، میزان بیان ژن *UCP-1* در گروه کنترل سالم نسبت به کنترل دیابتی به‌طور معناداری بیشتر بود (P=۰/۰۰۱)، همچنین میزان بیان این ژن در گروه کنترل سالم بیشتر از دیگر گروه‌های درمان بود (P=۰/۰۰۱). همچنین نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که میزان *UCP-1* گروه کنترل دیابتی نسبت به دیگر گروه‌های مورد پژوهش به‌طور معناداری کمتر بود (P=۰/۰۰۱) (شکل۱–ه).

در خصوص بیان ژن *PGC1-α* نتایج آزمون آنووا (P=۰/۰۰۱، F=۱۰/۱۳ نشان داد که بین بیان ژن *PGC1-α* گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد میزان *PGC-1α* در گروه کنترل سالم نسبت به کنترل دیابتی (P=۰/۰۱۷) به‌طور معناداری بیشتر بود. به‌جز گروه متفورمین بیان ژن *PGC1-α* در گروه‌های درمانی دیگر افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت (P=۰/۰۰۵). همچنین بیان ژن *PGC-1α* در گروه تمرین بیشترین بیان و افزایش معنادار را نسبت به دیگر گروه‌ها داشت (P=۰/۰۰۱) (شکل ۱).





شکل ۱. اثر عصارهٔ گیاه گزنه و تمرین هوازی بر وزن (الف)، گلوکز خون (ب)، غلظت سرمی آیریزین (ج)، *FGF21*(د)، و بیان ژن‌های *PGC1α*(و) و*UCP-1* (ه)، در رت‌های دیابتی . *: تفاوت معنادار با گروه کنترل دیابتی؛ *β*: تفاوت معنادار با گروه کنترل سالم. برای جزییات بیشتر متن را بخوانید.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که مصرف عصارهٔ آبی گیاه گزنه همراه با تمرین هوازی در رت‌های دیابتی‌شده با *STZ*، موجب کاهش معنادار غلظت گلوکز خون گروه‌های مورد تحقیق نسبت به گروه کنترل دیابتی شد. همسو با این نتایج سارانی مرام و همکاران در پژوهشی نشان دادند که تمرینات ورزشی به‌خصوص تمرین هوازی به‌همراه عصارهٔ گیاه گزنه موجب کاهش معناداری در گلوکز خون رت‌های دیابتی نوع یک می‌شود (۲۵). همچنین گوهری و همکاران نشان دادند که عصارهٔ گیاه گزنه موجب کاهش گلوکز خون در دیابت نوع دو می‌شود. گیاه گزنه، برای کاهش گلوکز خون، از سازوکار ممانعت از جذب گوارشی گلوکز بهره می‌برد و می‌تواند از تخریب سلول‌های پانکراس جلوگیری کند (۲۶).

فعالیت بدنی بیان ژن *PGC-1α* را تحریک می‌کند و بیوژنز و رگ‌زایی میتوکندری را افزایش می‌دهد. *PGC-1α* ترشح *FNDC5* را از ماهیچه‌های اسکلتی تحریک می‌کند که یکی از عملکردهای اصلی این پروتئین با فعال کردن ژن‌هایی است که بافت چربی قهوه‌ای و گرمازا را تبدیل می‌کنند (۲۷). در تحقیق حاضر پس از دورهٔ درمان چهارهفته‌ای، افزایش معنادار غلظت سرمی آیریزین، افزایش معنادار بیان ژن‌های *PGC-1α* و *UCP-1* گروه‌های دیابتی درمان با عصارهٔ گزنه، مِتفورمین، تمرین، گروه‌های ترکیبی و گروه کنترل سالم، نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده شد. به‌نظر می‌رسد دیابتی کردن موش‌ها بیان‌کنندهٔ بخشی از تفاوت‌های مشاهده‌شده بین گروه‌های دیابتی و گروه کنترل سالم باشد، زیرا نشان داده شده است دیابتی کردن موش‌ها موجب افزایش عوامل التهابی، کاهش وزن و نیز افزایش اکسیدان‌ها می‌شود (۲۸). با توجه به بررسی‌های پژوهشگر تاکنون در هیچ پژوهشی اثر همزمان فعالیت شنا و مصرف عصارهٔ گزنه بر سطح سرمی آیریزین، *FGF21* و بیان ژن‌های *PGC-1α* و *UCP1* بررسی نشده است. به هر حال در پژوهش بوستروم و همکاران (۲۰۱۲) نشان داده شد، انجام ۱۰ هفته تمرینات هوازی دویدن و شنا موجب افزایش معنادار سطح سرمی آیریزین و بیان *UCP-1* در بافت چربی سفید و تبدیل به بافت چربی قهوه‌ای شد (۲۹، ۳۰). همسو با پژوهش حاضر رئیسی و همکاران (۲۰۱۳) تأثیر برنامهٔ حاد مقاومتی را بر میزان آیریزین و بیان *FNDC5* و *UCP-1* بافت چربی رت‌های نر ارزیابی و گزارش کردند میزان پروتئین آیریزین پلاسما و میزان بیان ژن *FNDC5*و *UCP-1* پس از یک جلسه تمرین مقاومتی افزایش معناداری یافت (۳۱). مطابق با نتایج تحقیق حاضر، تأثیرات مثبت تمرینات هوازی بر سطوح آیریزین و بیان ژن *UCP-1* و *FNDC5* در رت‌های چاق اثبات شده است (۳۲). با این حال در پژوهشی که تیمونس و همکاران (۲۰۱۲) اثر ۲۰ هفته تمرین هوازی و قدرتی را بر بیان ژن *FNDC5*در افراد سالم و

افراد مبتلا به دیابت نوع دو بررسی کردند، تغییر معناداری در بیان این ژن مشاهده نشدد (۳۳). در پژوهش پِکالا و همکاران (۲۰۱۳) تغییر معناداری در *PGC-1α*، *FNDC5* و آیریزین سرم مردان پس از تمرین هوازی، تمرین هوازی و ترکیب تمرین هوازی و تمرین مقاومتی مشاهده نشد (۳۴). با این حال، در تحقیقی حتی افزایش چشمگیری در ایریزین و بیان *PGC-1α* پس از تمرین ورزشی حاد مشاهده شد (۳۵).

در پژوهش حاضر میزان غلظت سرمی *FGF21* گروه دیابتی درمان با مِتفورمین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی افزایش یافت، اما معنادار نبود؛ همچنین غلظت سرمی *FGF21* گروه دیابتی مصرف‌کنندهٔ عصارهٔ گزنه، گروه دیابتی تمرین، گروه دیابتی گزنه+تمرین و گروه دیابتی متفورمین+تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش یافت. در این زمینه کیم و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند فعالیت ورزشی شدید موجب افزایش معنادار بیان *FGF21* در آزمودنی‌های حیوانی و انسانی می‌شود. این پژوهشگران اعلام کردند که علت افزایش سطح سرمی *FGF21* بیان ژن این فاکتور در کبد است، که به‌آسانی به داخل سرم جریان پیدا می‌کند و افزایش این فاکتور دلیل مهم افزایش لیپولیز و مصرف اسیدهای چرب آزاد و کاهش گلوکز خون این آزمودنی‌ها بوده است (۳۶). احتمالاً دلیل ناهمسو بودن نتایج تحقیق کیم و همکاران با پژوهش حاضر به نوع و شدت فعالیت بدنی در پژوهش برگردد، به‌طوری‌که آنها در پژوهش خود از فعالیت ورزشی شدید استفاده کردند.

هرچند سازوکار مولکولی تأثیرات عصارهٔ گیاه گزنه به‌روشنی مشخص نشده است، اما بخشی از اثرات مصرف آن را می‌توان به کاهش قند خون، نیمرخ لیپیدی خون، کاهش شاخص‌های التهاب سیستمی و حفظ و بازسازی سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس نسبت داد (۳۷،۳۸). به‌طور کلی، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ترکیب فعالیت هوازی شنا همراه با مصرف عصارهٔ آبی گیاه گزنه، می‌تواند موجب کاهش غلظت گلوکز خون شود. نتایج پژوهش حاضر نشان از تأثیر برنامهٔ درمانی و ترکیب عصارهٔ گیاه گزنه به‌همراه انجام تمرین (شنا)، در افزایش معنادار ژن‌های *PGC-1α*، *UCP-1* و آیریزین به‌عنوان فاکتورهای تأثیرگذار بر تغییرات فنوتیپی بافت چربی از چربی سفید به چربی قهوه‌ای بود. درصورتی‌که این نتایج روی نمونه‌های انسانی تأیید شوند، نتایج مفید و سودمندی برای افراد چاق و مبتلا به بیماری دیابت به‌همراه خواهند داشت. البته برای یافتن سازوکارهای مولکولی که به موجب آن عصارهٔ گزنه توانسته باشد همراه با فعالیت بدنی بر تغییرات میزان سرمی آیریزین و *FGF21* و تغییر بیان ژنی *UCP-1* و *PGC-1α* در رت‌های دیابتی تأثیرگذار باشد، باید پژوهش‌های وسیعی انجام شود، ولی با توجه به نتایج این پژوهش و پژوهش‌های دیگر در همین زمینه می‌توان اذعان کرد مصرف عصارهٔ آبی گیاه گزنه و انجام فعالیت ورزشی در رت‌های دیابتی، در نتیجه اثر تقویت‌کنندگی آنها می‌تواند در کاهش گلوکز خون و کاهش شدت بیماری دیابت و همچنین تبدیل و تغییر بافت چربی سفید به قهوه‌ای و افزایش گرمازایی و در نهایت سوخت‌وساز بیشتر چربی‌های منبع ذخیره (از طریق افزایش فاکتورهای تبدیل‌گر) مؤثر باشد. از محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم امکان سنجش تمام عوامل بیان ژن و پروتئین‌های درگیر در قهوه‌ای کردن بافت چربی سفید و محدودیت در دادن دوزهای متفاوت عصارهٔ آبی گیاه گزنه برای مقایسهٔ اثر آنها اشاره کرد. هرچند برای تعیین سازوکار دقیق تحقیقات بیشتری مورد نیاز است، اما توصیه می‌شود پژوهشی مشابه با پژوهش حاضر روی نمونه‌های انسانی دارای بیماری دیابت انجام گیرد.

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج و دانشگاه علوم پزشکی بوشهر به‌سبب کمک و حمایت‌های معنوی در اجرای پژوهش حاضر سپاسگزاری می‌شود. همچنین از داوران محترم به‌علت ارائهٔ نظرهای ساختاری و علمی سپاسگزاریم.

References

1. Rayapu L, Chakraborty K, Valluru L. Marine Algae as a Potential Source for Anti-diabetic Compounds - A Brief Review. Current Pharmaceutical Design. 2021;27(6):789-801.

2. Bowden Davies KA, Sprung VS, Norman JA, Thompson A, Mitchell KL, Halford JCG, et al. Short-term decreased physical activity with increased sedentary behaviour causes metabolic derangements and altered body composition: effects in individuals with and without a first-degree relative with type 2 diabetes. Diabetologia. 2018;61(6):1282-94.

.. Mttt aaari T, Pšš ć ić N, Cll itti M. Factrr s ivvll ved in wii te-to- brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. Obesity Reviews. 2017;18(5):495-513.

4. Senthivinayagam S, Serbulea V, Upchurch CM, Polanowska-Grabowska R, Mendu SK, Sahu S, et al. Adaptive thermogenesis in brown adipose tissue involves activation of pannexin-1 channels. Molecular Metabolism. 2021;44:101130.

5. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. New England Journal of Medicine. 2009;360(15):1500-8.

6. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Food Ingredients Involved in White-to-Brown Adipose Tissue Conversion and in Calorie Burning. Frontiers in Physiology. 2019;9.

.. Haddschin C, Spiegelman BM. The rll e of eeercise add PGCαα in iff lammatinn add crr iii c disease. Nature. 2008;454(7203):463-9.

8. De Sousa RAL. Brief report of the effects of the aerobic, resistance, and high-intensity interval training in type 2 diabetes mellitus individuals. International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2018;38(2):138-45.

9. Tentolouris A, Eleftheriadou I, Tsilingiris D, Anastasiou IA, Kosta OA, Mourouzis I, et al. Plasma Irisin Levels in Subjects with Type 1 Diabetes: Comparison with Healthy Controls. Horm Metab Res. 2018;50(11):803-10.

10. Ritchie M, Hanouneh IA, Noureddin M, Rolph T, Alkhouri N. Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: A magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)? Expert Opinion on Investigational Drugs. 2020;29(2):197-204.

11. Zouhar P, Janovska P, Stanic S, Bardova K, Funda J, Haberlova B, et al. A pyrexic effect of FGF21 independent of energy expenditure and UCP1. Molecular Metabolism. 2021;53:101324.

12. Severinsen MCK, Schéele C, Pedersen BK. Exercise and browning of white adipose tissue–a translational perspective. Current Opinion in Pharmacology. 2020;52:18-24.

13. Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J, et al. FGF21 regulates PGC-αα add browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. Genes & development. 2012;26(3):271-81.

14. Jaffari H, Abedi B, Fatolahi H. The Effect of 8 Weeks of Carob Supplementation and Resistance Training on Lipid Profile and Irisin in Obese Men. 20.

15. Sutherland LN, Bomhof MR, Capozzi LC, Basaraba SAU, Wright DC. Exercise and adrenaline increase PGC- αα mRNA errr essioi i r r at aii sss e tissue. J Physill 99999)8877 7777-1617.

16. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. Drevon, C. The effects of acute and chronic exercise on PGC-77, irisin add rr owii gg ff sccc utaeesss adisss e tissue in humans. FEBS Journal, 2014; 281(3), 739-49.

17. Mathieu C. Can we reduce hypoglycaemia with insulin detemir? International Journal of Obesity. 2004;28(2):S35-S40.

18. Alarcón-Aguilar F, Lara-Lemus A, Flores-Saenz J. Hypoglycemic effect of plants used in Mexico as antidiabetics. Archives of medical research. 1992;23(1):59-64.

19. Dadvar N, Ghalavand A, Zakerkish M, Hojat S, Alijani E, Mahmoodkhanikooshkaki R. The effect of aerobic training and Urtica Dioica on lipid profile and fasting blood glucose in middle age female with type II diabetes. Iran J Med Sci 2017; 15(6): 507-16. [in Persian]

20. Oliaee D, Niazkar HR, Abbasnezhad A, Ghorbani M, Alavi Shahri PS, Saghaee Shahri S, et al. The Effects of Medicinal Plants on Pancreatic Beta Cells in Diabetes: A Systematic Review of Iranians' Contributions. Reviews in Clinical Medicine. 2020;7(1):30-6.

21. Khouri V, Gholalipour M. Chronic effect of the hydroalcholic extract of Urtica dioica leaves in regeeeratioo of β-cells of hyperglycemic STZ rats. Journal of Medicinal Plants. 2006;5(17):23-30. In persian

... Nickavar B, Ysss efiaN N Evalaatinn of α-amylase inhibitory activities of selected antidiabetic medicinal plants. Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. 2011;6(2):191-5.

23. Domola MS, Vu V, Robson-Doucette CA, Sweeney G, Wheeler MB. Insulin mimetics in Urtica dioica: structural and computational analyses of Urtica dioica extracts. Phytotherapy research. 2010;24(S2):S175-S82.

24. 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 complementary and alternative medicine. 2016;16(1):1-11.

25, Sarani Maram Y, Vahidian Rezazadeh, Fanai, Hamed. The training effect of resistance, endurance exercises and consumption of nettle extract on plasma apelin and weight change in type 1 rats. Applied studies of biological sciences in sports. 2020 September 22; 8 (16): 72-84. In persian

26. Gohari A, Noorafshan A, Akmali M, Zamani-Garmsiri F, Seghatoleslam A. Urtica dioica distillate regenerates pancreatic beta cells in streptozotocin-induced diabetic rats. Iranian journal of medical sciences. 2018;43(2):174.

27. Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-αα/FNDCa aatwwayC Cell m. .aoolism3 3333(( )) :999-59.

28.King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. Journal of periodontology. 2008 Aug;79:1527-34.

29. Otero-Díaz B, Rodríguez-Flores M, Sánchez-Muñoz V, Monraz-Preciado F, Ordoñez-Ortega S, Becerril-Elias V, et al. Exercise induces white adipose tissue browning across the weight spectrum in humans. Frontiers in physiology. 2018;9:1781.

30. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012;481(7382):463-8.

31. Reisi J, Rajabi H, Ghaedi K, Marandi S-M, Dehkhoda M-R. Effect of Acute Resistance Training on Plasma Irisin Protein Level and Expression of Muscle FNDC5 and Adipose Tissue UCP1 Genes in Male Rats. Journal of Isfahan Medical School. 2013;31(256):1657-66.

32. Ghaderi M, Mohebbi H, Soltani B. The effect of 14 weeks of endurance training with two different Intensity on serum irisin level, gene expression of skeletal muscle PGC1-a add FNDC5 add sccc utanesss adipose tissue UCP1 in obese rats. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences. 2019;41(1):72-81. In persian

33. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? Nature. 2012;488(7413):E9-E10.

34. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? The Journal of physiology. 2013;591(21):5393-400.

35. Nygaard H, Slettaløkken G, Vegge G, Hollan I, Whist JE, Strand T, et al. Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training. PloS one. 2015;10(3):e0121367.

36. Kim KH, Kim SH, Min Y-K, Yang H-M, Lee J-B, Lee M-S. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. PloS one. 2013;8(5):e63517.

37. Namazi N, Tarighat Esfanjani A, Avari M, Heshmati J. Effects of Hydroalcoholic Nettle Extract on Insulin Sensitivity and Some Inflammatory Indicator in type 2 Diabetic Patients. Avicenna J Clin Med 2012; 18 (4) :10-14

38. Ranjbari A, Salamat KM, Akbarzadeh S, Khamisipour G. The effect of consumption of aqueous extract of nettle plant along with endurance exercise on CRP concentration, blood glucose, weight, and changes in pancreas, liver and heart tissues of STZ-treated diabetic rats. Journal of knowledge and health in basic medical sciences. 2019 Mar 17:17-26. In persian

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی