

Received: 2021/5/26

Accepted: 2021/8/22

How to cite:

Mazraekhatiri M, Arshadi S, Banaeifar A, Abednatanzi H. The effect of eight weeks of high-intensity interval training and thyme honey on changes in Pdx1 gene expression in pancreatic tissue and insulin resistance index male rats with type 2 diabetes.

EBNESINA 2022;24(1):4-15.

DOI: 10.22034/24.1.4

Original Article

The effect of eight weeks of high-intensity interval training and thyme honey on changes in Pdx1 gene expression in pancreatic tissue and insulin resistance index male rats with type 2 diabetes

Marzie Mazraekhatiri¹, Sajad Arshadi^{2✉}, Abdolali Banaeifar³, Hossein Abednatanzi⁴

Abstract

Background and aims: Diabetes is one of the metabolic disorders that leads to various cardiovascular and metabolic diseases. The aim of this study was to investigate the interactive effect of high-intensity interval training (HIIT) and thyme honey on Pdx1 gene expression and insulin resistance index among type 2 diabetic male rats.

Methods: Totally, 36 rats became diabetic by intraperitoneal injection of streptozotocin after 20 weeks of high-fat diet. The rats were divided into four groups: control, HIIT, honey, HIIT+honey. Eight weeks of HIIT, five sessions per week was performed. Thyme honey at a dose of 3g/Kg/day was gavaged. Glucose, insulin, insulin resistance index, and Pdx1 gene expression were measured. Data were analyzed by one-way ANOVA and post hoc Bonferroni's tests.

Results: Our results showed that glucose and insulin resistance index decreased in the HIIT+honey group compared to the control group ($p=0.001$). There was a significant increase in insulin ($p=0.001$) and a significant decrease in Pdx1 gene expression ($p=0.0001$) in all experimental groups compared to the control group.

Conclusion: HIIT and thyme honey had an effect on reducing glucose and insulin resistance index. In addition, HIIT and honey reduced the expression of Pdx1 gene in pancreatic tissue.

Keywords: Honey, High Intensity Interval Training, Insulin Resistance, pancreatic and duodenal homeobox gene-1

1. PhD student, Department of Sport Physiology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Assistant professor, Department of Sport Physiology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3. Associate professor, Department of Sport Physiology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4. Assistant professor, Department of Professional Physical education, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

✉ Corresponding Author:

Sajad Arshadi

Address: Department of Sport Physiology, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Tel: +98 (21) 55545050

E-mail: arshadi.sajad@yahoo.com

EBNESINA - IRIAF Health Administration

(Vol. 24, No. 1, Serial 78 Spring 2022)



Copyright© 2022. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: <http://www.ebnesina.ajums.ac.ir>

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و عسل آویشن بر تغییرات بیان ژن Pdx1 بافت پانکراس و شاخص مقاومت به انسولین موش‌های نر دیابتی نوع دو

مرضیه مزرعه‌خطیری^۱، سجاد ارشدی^۲✉، عبدالعلی بنایی‌فر^۳، حسین عابدنطنزی^۴

چکیده

زمینه و اهداف: دیابت یکی از اختلالات متابولیکی است که منجر به بیماری‌های متعدد قلبی عروقی و متابولیکی می‌شود. هدف این مطالعه بررسی تأثیر تعاملی تمرین تناوبی شدید و عسل آویشن بر بیان ژن Pdx1 و شاخص مقاومت به انسولین موش‌های نر دیابتی نوع دو بود.

روش بررسی: ۳۶ سر موش پس از ۲۰ هفته تغذیه با رژیم پرچرب با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین دیابتی شدند. موش‌ها در چهار گروه (۱) کنترل؛ (۲) تمرین؛ (۳) عسل؛ و (۴) تمرین+عسل گروه‌بندی شدند. هشت هفته تمرین هوازی، پنج جلسه در هفته با تناوب شدید اجرا شد. عسل آویشن با مقدار روزانه ۳g/kg به صورت گاواژ خورانده شد. گلوکز، انسولین، شاخص مقاومت به انسولین و بیان ژن Pdx1 اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی بن‌فرونی تحلیل شد.

یافته‌ها: گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین در گروه تمرین+عسل نسبت به گروه کنترل کاهش داشت ($p=0/001$). در همه گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار انسولین ($p=0/001$) و کاهش معنی‌دار بیان ژن Pdx1 ($p=0/0001$) دیده شد.

نتیجه‌گیری: تمرین تناوبی شدید و مصرف عسل آویشن در کاهش گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین مؤثر بود و تمرین ورزشی و عسل منجر به کاهش بیان ژن Pdx1 بافت پانکراس شد. تمرین تناوبی از طریق کاهش مقاومت به انسولین می‌تواند نیاز به بیان بیش از حد Pdx1 را کاهش دهد. ولی در گروه‌های دیگر نیاز به بیان Pdx1 جهت تکثیر سلولهای بتا و افزایش میزان تولید انسولین بیشتر است.

کلمات کلیدی: عسل، تمرین تناوبی با شدت بالا، مقاومت به انسولین، Pdx1

(سال بیست و چهارم، شماره اول، بهار ۱۴۰۱، مسلسل ۷۸)
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۹

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا
تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۳/۵

۱. دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران
۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران
۳. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران
۴. استادیار گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

✉ مؤلف مسئول: سجاد ارشدی

آدرس: دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران

تلفن: ۵۵۵۴۵۰۵۰ (۲۱) +۹۸

ایمیل: arshadi.sajad@yahoo.com

مقدمه

دیابت یکی از اختلالات مهم متابولیکی است که بسیاری از مردم جهان به آن مبتلا هستند. که تعداد آنها تا سال ۲۰۵۰ حدود ۳۰۰ میلیون نفر برآورد شده است [۱]. این بیماری به دلایل مختلفی از جمله تخریب سلول‌های ترشح کننده انسولین در پانکراس و چاقی و مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود که دیابت نوع اول و دوم را ایجاد می‌کند. در اثر این بیماری اعمال متابولیکی بدن دچار اختلال می‌شود و با وجود هیپرگلیسمی، بیشتر سلول‌های بدن قادر به استفاده از گلوکز برای تغذیه نیستند. فعالیت اغلب دستگاه‌های بدن تحت تأثیر این بیماری قرار می‌گیرد که از آن جمله می‌توان به تغییرات در نیمرخ‌های چربی و عملکرد دستگاه قلبی - عروقی، کلیه و سیستم عصبی و غیره اشاره کرد که میزان مرگ و میر در بیماران دیابتی را افزایش می‌دهد. محققان زیادی در سراسر دنیا در تلاش هستند تا با استفاده از روش‌های گوناگون از بیماری دیابت پیشگیری کنند و یا آن را درمان کنند و یا عوارض این بیماری را کاهش دهند [۲]. ورزش یکی از عوامل مهم اصلی کنترل قند خون است و همچنین از ابزارهای درمانی کارآمد در افراد مبتلا به دیابت به شمار می‌آید [۳]. با انجام تمرینات تناوبی شدید، عضلات بیشتری درگیر خواهد شد. لذا در پاسخ به درگیری بیشتر عضلات اسکلتی، میزان مایوکین‌های ترشح یافته از عضلات اسکلتی افزایش می‌یابد و با فعال کردن متابولیسم عضلانی بسیاری از مسیرهای مربوط به متابولیسم چربی و جذب گلوکز خون افزایش یافته و باعث بالا رفتن هر چه بهتر متابولیسم می‌شود [۴]. تکماکیدیس^۱ و همکاران بعد از ۳ و ۱۶ هفته تمرینات ورزشی، کاهش معنی دار گلوکز خون ناشتا و بهبود حساسیت به انسولین را در آزمودنی‌های دیابتی نوع ۲ مشاهده کردند [۵]. همچنین، این نتایج همسو با نتایج جرج^۲ و همکاران بود. آنها بعد از ۱۲ هفته فعالیت ورزشی در سه گروه ورزشی، کاهش معنادار گلوکز خون را گزارش کردند [۶]. اما

این نتایج با یافته‌های کوزا^۳ و همکاران [۷] که بعد از ۴ ماه تمرینات هوازی در آزمودنی‌های دیابتی نوع دو و بیلو^۴ و همکاران [۸] که بعد از ۸ هفته فعالیت ورزشی هوازی هیچ‌گونه کاهش معنی‌داری در گلوکز خون مشاهده نکردند، مغایر بود. در مطالعه کوزا و همکاران مدت تمرینات در هر جلسه نسبتاً کم (۱۵ تا ۳۰ دقیقه) بود. همچنین در مطالعه بیلو و همکاران هم مدت تمرینات نسبتاً پایین (۳۰ دقیقه در هر جلسه) بود و شاید علت عدم تغییر معنی‌دار در گلوکز خون ناشتا به همین سبب باشد؛ زیرا مدت و شدت کافی تمرینات ورزشی از عوامل مؤثر در کاهش گلوکز خون است.

از طرفی امروزه استفاده از گیاهان دارویی و عصاره‌ها برای درمان بیماری‌ها افزایش یافته است و در طب سنتی نیز برای پیشگیری و درمان بیماری‌های متابولیک از جمله دیابت و کبد چرب از داروهای گیاهی و سنتی استفاده می‌شود. در این مورد مطالعات نشان داده، عسل آویشن با توجه به خواصی که دارد در تنظیم قند خون به عنوان یک گیاه ضد دیابت نقش مهمی ایفا می‌کند [۹]. عسل آویشن دارویی طبیعی است که از گذشته‌های دور استفاده شده و کاربرد فراوانی دارد. پژوهش‌ها حاکی از این است که عسل اثرات ضد دیابتی در مدل‌های حیوانی و همچنین آزمایشات بالینی از خود نشان داده است و محققان از آن به عنوان یک عامل بالقوه ضد دیابتی استفاده کرده‌اند [۱۰]. دوزهای آزمایش شده عسل تانگوی مالزی مانند ۰/۲، ۱/۲ و ۲/۴ گرم بر کیلوگرم در روز اثر آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی را نشان می‌دهد که باعث اثرات کاهش دهنده قند خون در موش‌های صحرایی دیابتی شده است [۱۱]. پانکراس یکی از بافت‌هایی هست که به میزان زیادی در تنظیم متابولیسم مواد مغذی و در تنظیم گلوکز از طریق ژن‌ها و هورمون‌های مختلف درگیر است. در شرایط پاتولوژیک مختلف مانند بیماری دیابت که درگیری در متابولیسم مواد مغذی وجود دارد، تا حدی می‌تواند به عدم تنظیم سلول‌های پانکراس مربوط باشد که این

3. Cauza
4. Bello

1. Tokmakidis
2. Jorge

مطلب اهمیت پانکراس در موازنه مواد مغذی در کل بدن را نشان می‌دهد. فاکتورهای مختلفی بر تمایز سلولها به سلولهای بتا در پانکراس تأثیرگذار است. از جمله این فاکتورها می‌توان به $Pdx1$, $MAFA$, $PAX6$ و $NGN3$ اشاره کرد [۱۲]. از مهمترین فاکتورهای ژنتیکی که در تکوین پانکراس و رونویسی ژن انسولین نقش دارد، یک فاکتور رونویسی هومئوباکس به نام $Pdx1$ است. این فاکتور در مسیر تمایزی سلولهای بتا در بالا دست سایر فاکتورها عمل می‌کند و در بیان انواع مختلفی از ژنهای مختص به این سلولها نقش دارد [۱۳]. آزمایشهای موجود در مدل های حیوانات نشان داده است که کاهش بیان $Pdx1$ می‌تواند باعث علائم دیابت نوع ۱ و ۲ شود [۱۴]. بنابراین $Pdx1$ به عنوان نشانگر پیش آگهی‌های اولیه پانکراس استفاده می‌شود و برای توسعه پانکراس و همچنین غدد درون ریزو غدد درونی مهم است و هرگونه جهش یا فقدان $Pdx1$ می‌تواند منجر به دیابت شود. پژوهش‌های پیشین روی تأثیرات تمرین و مداخله تغذیه‌ای در بافت پانکراس بر بیان این ژن یافت نشد. اما اردشیری و همکاران در پژوهشی تأثیر چارانتین (عصاره خیار تلخ یا کارلا) بر بیان ژن $Pdx1$ در رتهای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین را مطالعه و گزارش کردند افزایش بیان ژن $Pdx1$ وابسته به دوز نبوده و پس از ایجاد دیابت بیان آن در گروه‌های بیمار به شدت افت پیدا کرده و بعد از استفاده از چارانتین و داروی متفورمین تا حدودی این کاهش بیان جبران شده است [۱۵]. سلیمانی و همکاران اثر متفورمین بر بیان ژن $Pdx1$ طی تکامل پانکراس موش را مطالعه کردند. متفورمین یک داروی خوراکی است که برای درمان دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار می‌گیرد. داروی متفورمین آنالوگ (GLP-1) است و مشخص شده است که GLP-1 سبب القای بیان ژنهای $Pdx1$ ، انسولین و GLUT2 می‌گردد. بیان این ژنها در پانکراس جنین‌ها و موش‌های یک روزه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد، دوزهای مختلف داروی متفورمین در

مقایسه با گروه شاهد سبب ایجاد تغییر معنی‌داری در میزان بیان این ژن‌ها نمی‌شود [۱۶]. با بررسی‌های انجام شده اولین بار است که اثر بخشی عسل آویشن به صورت تعاملی با تمرینات تناوبی شدید همزمان بر شاخص قندی و مقاومت به انسولین و بیان ژن $Pdx1$ بافت پانکراس روی نمونه‌های چاق دیابتی با دوز پایین استرپتوزوتوسین مورد مطالعه قرار می‌گیرد که می‌تواند از جنبه‌های جدید این مطالعه باشد. لذا انتخاب تمرین تناوبی با توجه به اثر بخشی زیاد آن در کنترل چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن مانند دیابت و کبد چرب در تعامل با عسل آویشن خود می‌تواند از جنبه‌های جدید این مطالعه باشد. لذا این پژوهش با هدف بررسی تأثیر تعاملی تمرین تناوبی شدید و مصرف عسل آویشن بر تغییرات ژن $Pdx1$ و شاخص مقاومت به انسولین انجام شد.

روش بررسی

از میان موش‌های صحرایی نژاد ویستار، ۳۶ سر رت نر جوان با دامنه سنی ۳۵ تا ۴۵ روز و میانگین وزن 110 ± 10 گرم به عنوان نمونه‌های پژوهش انتخاب شدند. پس از دو هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه و رسیدن به میانگین وزن 197 ± 20 تحت رژیم پر چرب قرار گرفتند. پس از ۲۰ هفته (۵ ماه) تغذیه با رژیم پرچرب و دسترسی آزاد به مواد غذایی و آب با دوز پایین استرپتوزوتوسین دیابتی شدند و مطالعه و اجرای پروتکل‌ها روی این نمونه آماری انجام شد. موش‌هایی که با توجه به ملاک قند خون، دیابتی تشخیص داده شدند به ۴ گروه کنترل (۸ سر)، تمرین (۱۰ سر)، عسل (۸ سر) و تمرین+عسل (۱۰ سر) تقسیم شدند و سپس در پایان پروتکل ۲۸ سر در ۴ گروه کنترل (۶ سر)، تمرین (۸ سر)، عسل (۶ سر) و تمرین+عسل (۸ سر) باقی ماندند که اطلاعات آنها تجزیه و تحلیل شد. برای نگهداری موش‌های صحرایی از قفس‌هایی از جنس پلی کربنات شفاف با قابلیت اتو کلاو استفاده شد. دسترسی موش‌های صحرایی به غذا به صورت نامحدود بود و آب در بطری‌های ۵۰۰ میلی لیتری در تمامی قفس‌ها وجود

آماده سازی و مصرف عسل آویشن

به میزان ۳ کیلوگرم از گیاه آویشن از مزارع شیراز تهیه شد که در ترکیب آب مقطر ریخته شد. سپس این ترکیب پس از ۴۸ ساعت ماندن در دستگاه شیکر دو بار از صافی رد شد. در نهایت عصاره فیلتر شد و از طریق تبخیر در دمای ۳۵۸ درجه سانتی‌گراد به یک خمیر غلیظ تبدیل شد. عصاره آبی آویشن در آب حل شده و در اختیار زنبورهای عسل قرار داده شد تا عسل آویشن خالص به دست بیاید. سپس عسل آویشن به صورت گاوژ در طی پروتکل به موش‌ها داده شد [۲۰].

در طی دوره آزمایش به موش‌های گروه عسل، و گروه عسل+تمرین، عصاره عسل آویشن با دوز روزانه ۳g/Kg رقیق شده در آب مقطر و به روش گاوژ خوراندن شد [۲۱، ۲۲].

آزمون تمرین دویدن با سرعت حداکثر^۱

برای اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max) به دلیل عدم دسترسی به ابزار مستقیم (مانند دستگاه آنالیز گازهای تنفسی) و با توجه به پژوهش‌های انجام شده، پروتکل غیرمستقیم با دقت زیاد مورد استفاده قرار گرفت. به این ترتیب که هر دو هفته یکبار موش‌ها در یک وهله تمرینی پس از ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه سپس با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۲ دقیقه شروع به دویدن کردند و هر ۳ دقیقه ۳ متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا این که هر کدام از موش‌ها که نتوانستند ادامه دهند و روی شوکر باقی ماندند و به واماندگی رسیدند، آن سرعت به عنوان سرعت حداکثر آنان در نظر گرفته می‌شد و سرعت حداکثر برای شدت تمرین بین ۸۰ تا ۹۵٪ MERT در نظر گرفته شد که خلاصه پروتکل در جدول ۲ آمده است. با توجه به پژوهش‌های صورت گرفته، ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان و VO_2max رت‌ها وجود دارد. از این رو می‌توان با توجه به سرعت دویدن، میزان VO_2max رت‌ها را برآورد کرد [۲۳، ۲۴].

جدول ۱- ترکیب امولسیون پر چرب جهت گاوژ به موش‌های صحرایی

ماده	غذای رایج	غذای پرچرب ۴۵٪	غذای پرچرب ۶۰٪
کربوهیدرات (%)	۵۰/۰۳	۴۱	۲۶
پروتئین (%)	۲۳	۲۴	۲۴
چربی (%)	۵/۱	۲۴	۳۵
چربی (Kcal%)	-	۴۵	۶۰
کالری (Kcal/g)	۳/۱	۴/۸	۵/۲

داشت. دمای مطلوب محل نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی حدود ۵۵ تا ۶۵٪ بود. چرخه روشنایی نیز هر ۱۲ ساعت یکبار به طور دقیق توسط تنظیم کننده الکترونیکی نور سالن نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. جهت تغذیه موش‌های صحرایی از رژیم پر چرب استاندارد استفاده شد. برای این منظور، پس از آشناسازی و سازگاری با محیط جدید، تمامی رت‌ها به مدت ۲۰ هفته (۵ ماه) تحت رژیم غذایی پرچرب تهیه شده توسط پژوهشکده زیست فناوری رویان قرار گرفتند که شامل ۴۵٪ انرژی کل از چربی مشتق شده از روغن حیوانی (حاوی ۲۴ گرم چربی، ۲۴ گرم پروتئین و ۴۱ گرم کربوهیدرات در هر ۱۰۰ گرم) است. رژیم پر چرب ۴۵٪ به مدت ۳ ماه و رژیم پر چرب ۶۰٪ به مدت ۲ ماه داده شد (جدول ۱) [۱۷].

دیابتی کردن رت‌ها

برای القای دیابت از رژیم غذایی پر چرب به مدت ۲۰ هفته و سپس تزریق محلول تازه تهیه شده از استرپتوزوتوسین در سرم فیزیولوژیکی قابل تزریق و به صورت داخل صفاقی (۲۵mg/Kg) استفاده شد. یک هفته پس از تزریق، گلوکز خون ناشتا با ایجاد یک جراحی کوچک در دم رت‌ها و قرار دادن یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتر، توسط دستگاه اندازه‌گیری شد و قند خون بین ۱۵۰ تا ۴۰۰ mg/dL به عنوان معیاری برای اطمینان از ابتلای رت‌ها به دیابت در نظر گرفته شد. برای اطمینان بیشتر از دیابتی شدن موش‌ها و دقت کار از ۱۰ سر موش به طور تصادفی خونگیری از دم به عمل آمد و گلوکز و انسولین و شاخص مقاومت به انسولین و نیمرخ‌های چربی آنها اندازه‌گیری شد [۱۸، ۱۹].

1. Maximal Exercise Running Test (MERT)

جدول ۳- پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش

نام ژن	سکانس پرایمر (5' → 3')
Pdx1	Forward: ACACAGCTCTACAAGGACCC Reverse: GGCACCTTCGTATGGGAGAT
GAPDH	Forward: GCCTGGAGAAACCTGCCA Reverse: GGAAGAATGGGAGTT CTGT

GAPDH: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
Pdx1: Rattus norvegicus pancreatic and duodenal homeobox 1

بلافاصله توسط ازت مایع به فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد منتقل شد. مقداری از بافت کبد برای انجام مراحل پی‌سی‌آر کمی درون RNA later قرار داده شد و سپس در فریزر ۲۰- درجه سانتی گراد قرار داده شد. در مرحله بعد RNA با استفاده از کیت مخصوص^۱ استخراج شد و در نهایت بررسی کمی و کیفی آن با استفاده از دستگاه نانودارپ و ژل آگارز ۱٪ انجام شد. پس از اطمینان از خلوص و کیفیت RNA استخراج شده، cDNA با استفاده از کیت اختصاصی^۲ ساخته شد و به فریزر ۲۰- درجه انتقال داده شد. سپس برای بررسی بیان ژن Pdx1 بافت پانکراس، پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش توسط نرم افزار Primer3 طراحی شد و توسط شرکت بیوتکنولوژی پیشگام سنتز گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۳ آورده شده است.

ملاحظات اخلاقی

تمام اصول اخلاقی و کار با حیوانات آزمایشگاهی در کل پروژه رعایت شد و به تأیید کمیته اخلاق رسید.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند. برای توصیف داده‌ها از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) استفاده شد. آزمون کولموگروف - اسمیرنوف جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها و آزمون لوین برای تجانس واریانس‌ها و از آمار استنباطی تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی بن فرونی استفاده گردید و سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

جدول ۲- پروتکل تمرین تناوبی

هفته	اول و دوم	سوم و چهارم	پنجم و ششم	هفتم و هشتم
سرعت ۵ دقیقه گرم کردن (m/min)	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
تعداد تناوب شدید	۲	۴	۶	۸
شدت و سرعت ۲ دقیقه تناوب شدید (m/min)	۸۰٪ (۳۰)	۸۵٪ (۳۲)	۹۰٪ (۳۴)	۹۵٪ (۳۶)
شدت و سرعت ۱ دقیقه تناوب استراحت (m/min)	۵۰٪ (۱۶)	۵۲٪ (۱۸)	۵۴٪ (۲۰)	۵۶٪ (۲۲)
سرعت ۵ دقیقه سرد کردن (m/min)	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
زمان کل (دقیقه)	۱۶	۲۲	۲۸	۳۴

پروتکل تمرین تناوبی

برنامه هشت هفته تمرین هوازی، پنج جلسه در هفته با افزایش تدریجی تناوب شدید از سرعت ۲۲ الی ۳۸ متر بر دقیقه (۸۰ تا ۹۰٪ VO_2max) و تناوب استراحت با سرعت ۱۶ تا ۲۲ متر در دقیقه (۵۰ تا ۵۶٪ VO_2max) زمان ۱۵ الی ۳۴ دقیقه به صورت دویدن روی تردمیل انجام شد، به طوری که زمان دویدن از ۱۶ دقیقه در هفته اول، به ۳۴ دقیقه در هفته هشتم افزایش یافت. رت‌ها یک هفته قبل از شروع پروتکل به منظور آشنایی با تردمیل سه روز در هفته با سرعت ۵ متر در دقیقه با شیب صفر درصد با زمان ۱۰ و ۱۲ و ۱۵ دقیقه روی تردمیل راه رفتند. گروه کنترل نیز در طول اجرای پروتکل به همین ترتیب روی تردمیل راه رفتند [۲۵]. (جدول ۲)

نمونه‌گیری

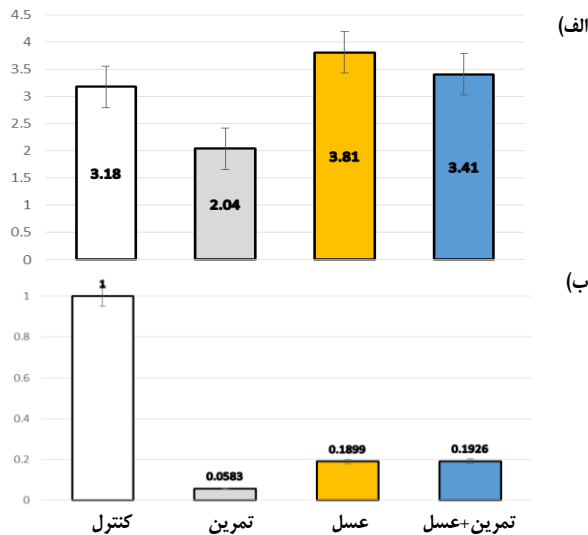
با خاتمه دوره تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین گروه‌های تجربی که تمرین انجام می‌دادند، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی بی‌هوش و قربانی شدند. نمونه‌های خون از طریق خونگیری از قلب جمع‌آوری شد و در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. گلوکز با استفاده از دستگاه اتوانالایزر و انسولین توسط کیت مخصوص شرکت پارس‌آزمون اندازه‌گیری شدند. شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) با استفاده از فرمول محاسبه شد [۲۶].

$$HOMA-IR = \frac{\text{گلوکز (mg/dl)} \times \text{انسولین (}\mu\text{UI/ml)}}{40.5}$$

بیان ژن Pdx1 بافت پانکراس

بافت پانکراس به منظور اندازه‌گیری بیان ژن جدا و

1. RiboEx Total RNA isolation solution (GeneAll)
2. FIRE Script RT cDNA Synthesis (Solis BioDyne)



نمودار ۱- مقاومت به انسولین (الف) و بیان ژن Pdx1 (ب) در گروه‌های مختلف

این شاخص در گروه تمرین+عسل نسبت به گروه عسل داده شد (جدول ۵ و نمودار ۱-الف).

تغییرات بیان ژن Pdx1 گروه‌های مورد مطالعه نسبت به کنترل کاهش معنی‌دار داشت. همچنین بیان ژن Pdx1 در گروه تمرین نسبت به گروه تمرین+عسل و نیز نسبت به گروه عسل کاهش معنی‌دار داشت (نمودار ۱-ب).

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش نشان داد گلوکز در دو گروه تمرینی (تمرین و تمرین+عسل) نسبت به سایر گروه‌ها (کنترل و عسل) کاهش معنی‌دار داشته است که نتایج تحقیق حاضر با نتایج برخی پژوهش‌های دیگر همسو بود [۵، ۶، ۲۷]. دلیل همسو بودن تحقیق حاضر با این پژوهش‌ها این است که تمرینات ورزشی، باعث افزایش برداشت گلوکز در عضلات بدن می‌شوند که این تغییرات وابسته به تغییرات عملکردی در سیگنال‌های انسولینی و مرتبط با افزایش محتویات پروتئین GLUT-4

جدول ۴- اطلاعات توصیفی اولیه آزمودنی‌ها

وزن اولیه (گرم)	وزن ثانویه (گرم)	گلوکز (mg/dl)	انسولین (μUI/ml)	مقاومت به انسولین
۱۹۷/۷±۱۹/۴۶	۴۰۲/۷۵±۵۱/۶۹	۳۶۳±۱۲۴/۵	۳/۹۲±۰/۴۹	۳/۵۶±۱/۴۳

یافته‌ها

در جدول ۴ میانگین وزن موش‌ها قبل و پس از رژیم پرچرب را نشان داده شده است. وزن بعد از اعمال رژیم پرچرب افزایش قابل مشاهده داشته است. همچنین اطلاعات توصیفی گلوکز و انسولین و شاخص مقاومت انسولین موش‌ها نیز در این جدول مشاهده می‌شود که حاکی از دیابتی شدن موش‌ها است. جدول ۵ مقادیر وزن نهایی، گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین و همچنین نتایج آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی بن فرونی را نشان می‌دهد. میانگین وزن در گروه‌های تجربی نسبت به کنترل افزایش غیر معنی‌دار داشت.

میانگین غلظت گلوکز در گروه تمرین و همچنین در گروه تمرین+عسل نسبت به کنترل کاهش معنی‌دار داشت. این متغیر در گروه تمرین+عسل نسبت به گروه عسل کاهش معنی‌دار داشت. (جدول ۵)

انسولین در هر سه گروه آزمایش نسب به کنترل افزایش معنی‌داری داشت. این متغیر در گروه عسل و نیز در گروه تمرین+عسل نسب به گروه تمرین افزایش معنی‌داری داشت. (جدول ۵)

شاخص مقاومت انسولین در گروه تمرین نسبت به کنترل کاهش معنی‌داری داشت. آزمون تعقیبی نشان داد شاخص مقاومت انسولین در گروه تمرین نسبت به هم گروه عسل و هم گروه تمرین+عسل کاهش معنی‌داری داشت. همچنین کاهش

جدول ۵- مقادیر وزن نهایی، گلوکز، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین و نتایج آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی

گروه	کنترل	تمرین	عسل	تمرین+عسل	F	تحلیل واریانس یکطرفه مقدار P
وزن (گرم)	۳۱۷±۷۱/۱۳	۳۷۳/۱۲±۵۴/۲۸	۳۳۷/۶۶±۲۳/۴۳	۳۳۴/۵±۷۷/۶۸	۱/۰۵	۰/۲۸
گلوکز (mg/dl)	۴۶۵/۵±۱۰۲/۱۸	۳۴۵±۱۶۰/۳۹*	۳۰۵/۸۳±۹۲/۶۸	۱۳۸/۱۲±۲۴/۵ [§]	۱۰/۹۵	۰/۰۰۱
انسولین (μUI/ml)	۳/۹±۰/۵۳	۶/۲۲±۱/۳۵*	۱۰/۱±۰/۹۱ ^{##}	۱۱/۴۳±۱/۴ ^{##}	۷۵/۸۸	۰/۰۰۱
مقاومت به انسولین	۳/۱۸±۰/۲۳	۲/۰۴±۰/۳۵*	۳/۸۱±۰/۷۱ [#]	۳/۴۱±۰/۵ [§]	۵/۸۱	۰/۰۰۱

* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل

اختلاف معنی‌دار با گروه تمرین

§ اختلاف معنی‌دار با گروه عسل

هستند و ورزش جدا از تقویت عملکرد انسولین، با افزایش گیرنده‌های GLUT-4 باعث افزایش برداشت گلوکز می‌شود. یافته‌های پژوهش نشان داد در همه گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری در میزان انسولین وجود داشت. همچنین انسولین در گروه تمرین+عسل نسب به گروه تمرین نیز افزایش معنی‌داری داشت.

همچنین یافته‌ها نشان داد انجام تمرین تناوبی، شاخص مقاومت به انسولین را به طور معناداری در گروه تمرین نسبت به کنترل کاهش داد ولی با مصرف عسل آویشن این شاخص (در گروه عسل) افزایش معنادار داشت و در گروه تعاملی تمرین+عسل این شاخص نسبت به کنترل تغییر معنی‌داری نداشت. بنابراین کاهش مقاومت به انسولین در گروه تمرین تناوبی نسبت به گروه کنترل می‌تواند نشان از سازگاری‌های سطح سلولی ناشی از تمرین باشد.

یافته‌های به دست آمده از انسولین و مقاومت به انسولین در پژوهش حاضر با یافته‌های بلوم^۱ و همکاران نیز هم راستا بود. آنها اظهار داشتند که فعالیت ورزشی کوتاه مدت با شدت متوسط نه تنها موجب کاهش مقاومت انسولین در افراد دارای تحمل گلوکز آسیب دیده می‌شود بلکه موجب بهبود عملکرد سلول‌های بتای پانکراس نیز می‌شود. فعالیت ورزشی، به عنوان یک عامل موجب افزایش حساسیت انسولین تحت شرایط نرمال و بهبود عملکرد انسولین در اشخاص و مدل‌های حیوانی مقاوم به انسولین می‌شود؛ اگر چه اثر آن بر توده و عملکرد سلول‌های بتا در افراد چاق یا بیماران دیابتی، کمتر مورد توجه قرار گرفته است [۲۸]. هورمون انسولین با تحریک مصرف گلوکز در بافت‌های ماهیچه و چربی و محدود کردن گلوکونئوز در کبد به حفظ هموستاز گلوکز بدن کمک می‌کند. علاوه بر این انسولین با اثر بر مغز، سلول‌های بتای پانکراس، قلب و اندوتلیوم عروق خونی به هماهنگی و کنترل هموستاز متابولیک و سیستم قلبی - عروقی کمک می‌کند. اثرات

انسولین به صورت وابسته به غلظت و اشباع‌پذیر است [۲۹]. نتایج نشان داد که بیان ژن Pdx1 در تمامی گروه‌های تجربی نسبت به کنترل کاهش معنی‌دار داشت. همچنین بیان این ژن در گروه تمرین نسبت به هم گروه عسل و هم گروه تعاملی تمرین+عسل کاهش معنی‌دار داشته است. ژن Pdx1 به عنوان تنظیم‌کننده ویژه سلول‌های بتا و دلتا برای بیان ژن‌های انسولین، سوماتوستاتین، پپتید آمیلوئید، گلوکوکیناز و گلوکز ضروری است. عامل رونویسی Pdx1 از طریق اتصال به ناحیه پروموتور ژن‌های انسولین، گلوکوکیناز و Glut-2 بیان این ژن‌ها را کنترل می‌کند. ژن Pdx1 عامل تنظیم‌کننده تشکیل بخش اندوکرین و اگزوکرین است؛ این عامل برای تمایز سلول‌های بتا و حفظ فنوتیپ این سلول‌ها مورد نیاز است؛ همچنین در سلول‌های بالغ بتا، باعث افزایش بیان انسولین و دیگر ژن‌های درگیر در تنظیم گلوکز و متابولیت‌های دیگر، نظیر انتقال‌دهنده گلوکز-۲ و گلوکوکیناز می‌شود. آپوپتوز سلول β عملکردی و ترشح انسولین غیرعملکردی دو مکانیسم اولیه هستند که تصور می‌شود در پاتوژنز دیابت نوع ۲ دخیل باشند. به طور خلاصه، این مکانیسم منجر به مقاومت به انسولین می‌شود. بنابراین، افزایش تسریع سلول β و افزایش ترشح انسولین ممکن است راهبردهای جدید برای درمان دیابت باشد. ژن Pdx1 پروتئین آغازگر نسخه‌برداری از ژن انسولین را می‌سازد و تعیین‌کننده مشخصه سلول‌های بتا است. احتمالاً تمرین هوازی تناوبی توانسته باشد بر مسیر سیگنالینگ بیان این ژن اثر گذاشته و بیان آن را تحت تأثیر قرار دهد و به این ترتیب در نهایت بر بهبود عملکرد و افزایش سلول‌های بتا مؤثر واقع شود [۳۰].

ما و فی^۲ بر این باور بودند که ممکن است SIRT5 بیان Pdx1 در بیماران مبتلا به دیابت را تنظیم کند. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که Pdx1 ممکن است به عنوان هدف پایین دستی SIRT5 عمل کند و تکثیر سلول‌های بتای پانکراس و

1. Bloem

2. Ma Y, Fei X

ترشح انسولین را به طور متوسط تحریک کند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که Pdx1 نقش اصلی در دیابت دارد و مهار بیان Pdx1 دیابت ملیتوس را تشدید می‌کند. همچنین نشان داده شد هنگامی که سلول‌ها به طور همزمان با SIRT5 و Pdx1 بیش از حد بیان شدند، ترشح انسولین تحریک شده توسط گلوکز در مقایسه با سلول‌های سرشار از SIRT5 افزایش یافت [۳۱].

سلیمانی و همکاران اثر متفورمین بر بیان ژن Pdx1 طی تکامل پانکراس موش را مطالعه کردند و نتیجه گرفتند اثر متفورمین بر تنظیم عملکرد سلول‌های بتا ممکن است وابسته به بیان ژن Pdx1 و ژن GLUT2 نباشد ولی این دارو از طریق مسیرهایی مانند اثر بر بیان ژن‌های مسیر گلوکونئوزن اعمال اثر کند. ریچاردسون و همکاران نیز طی پژوهش خود بیان کردند متفورمین سبب تحریک سطوح پروتئین Pdx1 می‌گردد و اثر متفورمین بر بیان این ژن‌ها در سلول‌های بتای پانکراس به مدت زمان قرارگیری آنها در معرض گلوکز و غلظت گلوکز وابسته است و تجویز این دارو نقش ناشناخته‌ای را در تنظیم مستقیم عملکرد سلول‌های بتا ایفا می‌کند. وصال و همکاران نیز مطالعه‌ای بر روی اثر آنتی‌دیابتیک استرپتوزوتوسین بر روی موش‌های صحرایی انجام دادند و دریافتند که تجویز داخل صفاقی برخی فلاونوئیدها به موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین، موجب کاهش گلوکز می‌شود که به دوز فلاونوئید تزریقی وابسته است [۱۵، ۱۶].

با توجه به تأثیرات تخریبی استرپتوزوتوسین بر روی تخریب سلول‌های پانکراس که وابسته به دوز است و تأثیر متفورمین بر روی ترمیم سلول‌های پانکراس و نقش ناشناخته آن می‌توان فهمید استفاده از تمرینات ورزشی مناسب همراه با مصرف گیاهان دارای قند طبیعی و شاخص قندی مناسب و انواع عسل مانند عسل آویشن که در این پژوهش استفاده شد نیز به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود و در تعامل با هم به کاهش معنی‌دار گلوکز خون منجر می‌شود و استفاده از گیاهان دارویی و داروهای طبیعی تغذیه‌ای مانند عسل با دوز مناسب و همراه با

تمرینات ورزشی با شدت مناسب با عوارض جانبی کمتر و تأثیر بهتری احتمالاً می‌تواند منابع خوبی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها باشند. عسل آویشن نیز به دلیل داشتن ترکیبات مشابه گلوکز که دارای فروکتوز بیشتر و شاخص قندی پایین‌تر است نیز باعث تحریک پانکراس در ساخت انسولین و بیان ژن‌های انسولین ساز پانکراس مانند Pdx1 شده و در نتیجه منجر به کاهش گلوکز و شاخص مقاومت به انسولین خون در افراد دیابتی شده و نسبت به داروهای شیمیایی دارای عوارض کمتر است. در مطالعه حاضر به نظر می‌رسد هنگام تمرین ورزشی تناوبی توسط موش‌های چاق دیابتی‌های نوع دو، از طریق افزایش حساسیت به انسولین و کاهش مقاومت به انسولین نیاز به بیان بیش از حد Pdx1 کاهش می‌یابد که در این مطالعه در گروه‌های تمرین اتفاق افتاد اما در گروه‌هایی که عسل آویشن مصرف کردند نیاز به بیان Pdx1 جهت تکثیر سلول‌های بتا و افزایش میزان تولید انسولین افزایش می‌یابد.

مستندات و شواهد علمی زیادی نشان می‌دهند که عسل دارای چندین اثر مفید برای سلامتی است. از جمله باعث محافظت از دستگاه گوارش، محافظت از کبد، هیپوگلیسمیک، ضد دیابت، نقش آنتی‌اکسیدان و ضد التهابی و ضد سرطانی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی است [۱۱-۹، ۳۲]. البته می‌توان با وارد نمودن برخی از موارد به جیره غذایی زنبورهای عسل بر ارزش غذایی عسل به عنوان یک محصول طبیعی افزود و خواص بیولوژیکی آن را تقویت کرد. به طور مثال می‌توان به استفاده از عصاره آویشن در جیره غذایی زنبورهای عسل اشاره کرد. آویشن طی قرن‌ها به عنوان یک طعم‌دهنده و داروی طبیعی برای درمان عفونت‌های تنفسی و دیابت استفاده شده است. از خواص دیگر اختصاص یافته به آویشن می‌توان به بهبود عملکرد کبد و دفع التهاب اشاره کرد. روغن و عصاره آویشن به عنوان اجزای اصلی حاوی تیمول پیکمن، کاروکرول و گاماترپنین هستند که فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی و ضدقارچی را نشان می‌دهند [۳۳]. عسل آویشن یکی از انواع عسل‌های تک‌گل است که در طب سنتی برای درمان دیابت

توصیه می‌شود و در مطالعات مختلف شاخص گلسیمی (نمایه قند) آن مورد بررسی قرار گرفته است. به طور مثال در یک تحقیق داخلی نمایه قند عسل آویشن ۶۵/۹ به دست آمده که در مقایسه با گلوکز به طور معنی‌داری کمتر است [۳۴].

وزن موش‌های دیابتی در گروه‌های مختلف تغییر معنی‌داری نداشت در حالی که در گروه‌های تجربی افزایش غیرمعنی‌دار وزن هم وجود داشت که می‌تواند به علت افزایش اشتها و برداشت بیشتر غذا توسط موش‌ها باشد. ارجووا و همکاران تأثیر عسل را بر وزن بدن، BMI و چاقی همراه با رژیم غذایی پرچرب در رت‌های ویستار مطالعه کردند و نتیجه گرفتند شش هفته مکمل یاری عسل (۱g/Kg)، بر پارامترهای چاقی در رژیم پرچرب رت‌های ویستار نتیجه داد و دوزهای بالای عسل (۳-۲g/Kg) وزن، BMI و چاقی را افزایش نداد. نتایج نشان داد که مکمل یاری عسل پاسخ دوز منفی را در مدل حیوانی چاقی نشان داد. مصرف خوراکی عسل موجب افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌های مختلف، از قبیل ویتامین C، بتاکاروتن، گلوکاتینون ردوکتاز سرم و سطوح فنول‌های پلاسما در افراد سالم گردید که ناشی از وجود آنتی‌اکسیدان‌های فنولیک در عسل است. بنابراین کاهش وزن به دنبال مصرف عسل احتمالاً یکی از اثرات مفید ناشی از آنتی‌اکسیدان‌های موجود در این ماده غذایی است. اثرات آنتی‌اکسیدانی عسل همچنین می‌تواند اثرات سودمند دیگری نظیر کاهش وزن‌گیری و بهبود اختلال متابولیسم لیپید در نمونه‌های رت یا انسان داشته باشد. برخی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی عسل، فلاونوئیدها و برخی اسیدهای فنولیک نامیده می‌شوند. فیتوکمیکال‌ها، دسته وسیعی از موادی هستند که در گیاهان یافت می‌شوند. پلی فنل‌ها و اسیدهای فنولیک که در عسل یافت می‌شوند، بر طبق خصوصیات جغرافیایی، محل و شرایط آب و هوایی متفاوتند. اختلافات قابل توجه در ترکیب و محتوای ترکیبات فنولیک، در عسل‌های مختلف یافت می‌شوند. در بین فیتوکمیکال‌ها، پلی‌فنل‌ها به داشتن قدرت تقویت‌کنندگی گزارش شده‌اند [۳۵].

در پژوهش حاضر دوز مصرفی عسل برای موش‌ها در گروه عسل و گروه تعامل عسل و تمرین معادل روزانه ۳g/Kg بود که نسبت به وزن موش‌ها میزان بالایی از دریافت گلوکز و فروکتوز را داشته‌اند و به همین دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی پلی‌فنول‌های موجود در عسل برای کاهش وزن موش‌ها در گروه عسل و گروه تعاملی عسل و تمرین در این تحقیق بی‌نتیجه مانده و حتی افزایش وزن نسبت به قبل از انجام پروتکل هم دیده شده است. البته نوع رژیم غذایی دریافتی موش‌ها را هم باید در نظر گرفت که احتمالاً در این پژوهش تحت کالری خاصی نبوده و همین امر حتی در گروه عسل+تمرین هم تأثیرگذار بوده تا حدی که اثر پروتکل تمرینی هم در افزایش کالری مصرفی و کاهش وزن بی‌اثر بوده است و افزایش وزن هم دیده شده است. البته این افزایش وزن در هر دو گروه تمرین و تعامل تمرین+عسل نسبت به گروه عسل کمی بیشتر بوده و دلیل آن را می‌توان احتمالاً هم به افزایش حجم عضله در اثر تمرین طولانی مدت و هم به دریافت بیشتر غذا در استرس ناشی از انجام پروتکل حین تمرین برای موش‌ها نسبت داد. پس بر اساس نتایج آماری این افزایش وزن در گروه دریافت عسل به تنهایی، نسبت به گروه کنترل کمتر بوده است و دلیل آن را هم به همین اثرات مثبت آنتی‌اکسیدانی عسل می‌توان نسبت داد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از رساله نویسنده اول بوده است. این کار کد اخلاق به شماره IR.SSRC.REC.1398.064 مصوب کمیته اخلاق پزشکی پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی است. نویسندگان از کارشناسان آزمایشگاه مرکزی رازی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران و دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله و مرکز رویان که در انجام مراحل پژوهش همکاری کامل داشته‌اند تشکر و قدردانی می‌کنند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که در این پژوهش هیچ‌گونه

تعارض منافی وجود ندارد.

سهم نویسندگان

در مقاله حاضر همه نویسندگان در ایده و اجرای طرح و

منابع مالی

این پژوهش با هزینه شخصی نویسنده اول انجام شد.

References

- Zhang X, Chen C. A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy. *Endocrine*. 2012;41(3):398-409. doi:10.1007/s12020-012-9623-1
- Mahluji S, Attari VE, Mobasseri M, Payahoo L, Ostadrahimi A, Golzari SE. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *International journal of food sciences and nutrition*. 2013;64(6):682-686. doi:10.3109/09637486.2013.775223
- Khaksar Haghani F, Naeimi S, Razi F, Rambod C, Peimani M, Larijani B. Iran Diabetes Research Roadmap (IDRR) study; diabetes and exercise: a review article. *Iranian journal of public health*. 2017;46(1):26-31.
- Gillen J, Little J, Punthakee Z, Tarnopolsky M, Riddell M, Gibala M. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity and metabolism*. 2012;14(6):575-577. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01564.x
- Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA, Kotsa K, Touvra A-M. The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *European journal of applied physiology*. 2004;92(4):437-442. doi:10.1007/s00421-004-1174-6
- Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60(9):1244-1252. doi:10.1016/j.metabol.2011.01.006
- Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2005;86(8):1527-1533. doi:10.1016/j.apmr.2005.01.007
- Bello AI, Owusu-Boaky E, Adegoke BO, Adjei DN. Effects of aerobic exercise on selected physiological parameters and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *International journal of general medicine*. 2011;4:723-727. doi:10.2147/IJGM.S16717
- Erejuwa OO. Effect of honey in diabetes mellitus: matters arising. *Journal of diabetes & metabolic disorders*. 2014;13(1):1-4. doi:10.1186/2251-6581-13-23
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Honey-a novel antidiabetic agent. *International journal of biological sciences*. 2012;8(6):913-934. doi:10.7150/ijbs.3697
- Omotayo EO, Gurtu S, Sulaiman SA, Wahab MSA, Sirajudeen K, Salleh MSM. Hypoglycemic and antioxidant effects of honey supplementation in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2010;80(1):74-82. doi:10.1024/0300-9831/a000008
- Kaneto H, Matsuoka T-a, Katakami N, Matsuhisa M. Combination of MafA, PDX-1 and NeuroD is a useful tool to efficiently induce insulin-producing surrogate β -cells. *Current medicinal chemistry*. 2009;16(24):3144-3151. doi:10.2174/092986709788802980
- Yang Y-P, Thorel F, Boyer DF, Herrera PL, Wright CV. Context-specific α -to- β -cell reprogramming by forced Pdx1 expression. *Genes & development*. 2011;25(16):1680-1685. doi:10.1101/gad.16875711
- Fujimoto K, Polonsky KS. Pdx1 and other factors that regulate pancreatic β -cell survival. *Diabetes, obesity and metabolism*. 2009;11:30-37. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01121.x
- Ardeshtiri M, Zia Jahromi N. The effect of Chartine on expression of Pdx1 gene in streptozotocin-induced diabetic rats. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2019;26(6):44-53. [Persian]
- Soleimani MM, Hashemitabar M, Momeni H, Bahramzadeh S. Effect of metformin on the Pdx-1 gene expression during development of mouse pancreas. *Iranian journal of endocrinology and metabolism*. 2010;12(3):300-320. [Persian]
- Zou Y, Li J, Lu C, Wang J, Ge J, Huang Y, et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Life sciences*. 2006;79(11):1100-1107. doi:10.1016/j.lfs.2006.03.021
- Gheibi S, Bakhtiarzadeh F, Ghasemi A. A review of high fat diet-streptozotocin model for induction of type 2 diabetes in rat. *Iranian journal of endocrinology and metabolism*. 2016;18(2):135-148. [Persian]
- Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul C, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological research*. 2005;52(4):313-320. doi:10.1016/j.phrs.2005.05.004
- Mehran M, Hosseini H, Hatami A, Taghizade M, Safaei A. Investigation of seven species of essential oils of thyme and comparison their antioxidant properties. *The journal of medicinal plants*. 2016;15(58):134-140. [Persian]

21. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA, Sirajudeen KNS, Salleh MSM, Gurtu S. Antioxidant protective effect of glibenclamide and metformin in combination with honey in pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *International journal of molecular sciences*. 2010;11(5):2056-2066. doi:10.3390/ijms11052056
22. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA, Sirajudeen KN, Salleh MSM, Gurtu S. Differential responses to blood pressure and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic wistar-kyoto rats and spontaneously hypertensive rats: effects of antioxidant (Honey) treatment. *International journal of molecular sciences*. 2011;12(3):1888-1907. doi:10.3390/ijms12031888
23. Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen M-C, De Angelis K. Maximal exercise test is a useful method for physical capacity and oxygen consumption determination in streptozotocin-diabetic rats. *Cardiovascular diabetology*. 2007;6(1):1-7. doi:10.1186/1475-2840-6-38
24. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European journal of preventive cardiology*. 2007;14(6):753-760. doi:10.1097/HJR.0b013e3281eacef1
25. Akbarzadeh A, Fattahi bafghi A. The effect of high intensity interval training combined with curcumin supplementation on Plasma glucose concentration and insulin resistance in diabetic rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2017;25(12):961-969. [Persian]
26. Yeylaghi Ashrafi MR, Abednatanzi H, Ghazalian F. The effect of eight weeks of high intensity interval training and n-chromosomal royal jelly on G6Pase gene expression in hepatocytes, glucose levels and insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2020;27(10):135-150. [Persian]
27. 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. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2015;57(9):976-984. [Persian] doi:10.22038/MJMS.2015.3882
28. Bloem CJ, Chang AM. Short-term exercise improves β -cell function and insulin resistance in older people with impaired glucose tolerance. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2008;93(2):387-392. doi:10.1210/jc.2007-1734
29. Takhshid MA, Ghasemi M. Methods for assessing insulin sensitivity and resistance. *Laboratory & diagnosis*. 2014;6(23):8-13. [Persian]
30. Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, et al. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2004;89(11):5535-5541. doi:10.1210/jc.2004-0150
31. Ma Y, Fei X. SIRT5 regulates pancreatic β -cell proliferation and insulin secretion in type 2 diabetes. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;16(2):1417-1425. doi:10.3892/etm.2018.6301
32. Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MSA. Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. *Molecules*. 2014;19(2):2497-2522. doi:10.3390/molecules19022497
33. Zamani N, Shams M, Nimrouzi M, Zarshenas MM, Foroughi AA, Abarghoeei EF, et al. The effects of *Zataria multiflora* Boiss. (Shirazi thyme) on nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Complementary therapies in medicine*. 2018;41:118-123. doi:10.1016/j.ctim.2018.09.010
34. Shishehbor F, Tehrani M, Taha Jalali M, Latifi M. Comparison of glycemic indices of two varieties of Iranian honey with different fructose to glucose ratios. *Iranian journal of endocrinology and metabolism (IJEM)* 2012;14(5):479-483. [Persian]
35. Erejuwa OO, Nwobodo NN, Akpan JL, Okorie UA, Ezeonu CT, Ezeokpo BC, et al. Nigerian honey ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia in alloxan-induced diabetic rats. *Nutrients*. 2016;8(3):1-14. doi:10.3390/nu8030095