

## Research Paper

# The Effect of Aerobic Exercise Training and Curcumin on Aplin Levels, Insulin Resistance and Glucose in Rats with Type 2 Diabetes

Morteza Ebrahimzadeh <sup>1</sup>, Kamal Azizbeigi <sup>1\*</sup>, Khalid Mohammad Zadeh Salamat <sup>1</sup>, Saman Pashaie <sup>2</sup>

1. Department of Physical Education, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

2. Department of Physical Education, Saqez Branch, Islamic Azad University, Saqez, Iran

**Received:** 4 April 2021

**Revised:** 28 April 2021

**Accepted:** 3 June 2021

Use your device to scan and  
read the article online



### Keywords:

Aerobic Exercise,  
Curcumin, Diabetes, Aplin

### Abstract

**Introduction:** Previous studies have shown the positive effect of aerobic exercise and curcumin on diabetes. The aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise with and without curcumin supplementation on apelin levels, insulin resistance, and glucose in rats with type 2 diabetes.

**Materials and methods:** Forty male rats were randomly divided into 5 groups of 8 including healthy control, diabetic control, diabetes + curcumin, diabetes + aerobic exercise, diabetes + curcumin + aerobic exercise. After the intervention, the animals were sacrificed based on the name of the group, and the desired variables were measured in the collected plasma samples. Data were analyzed by using one-way analysis of variance and a P value less than 0.05 was considered as a significant difference.

**Findings:** The results showed that moderate-intensity aerobic exercise increased the levels of apelin ( $P < 0.05$ ) and decreased insulin resistance ( $P < 0.05$ ) and glucose ( $P < 0.05$ ) in the plasma of diabetic rats. The use of curcumin also increased the levels of apelin ( $P < 0.05$ ) and decreased insulin resistance ( $P < 0.05$ ) and glucose ( $P < 0.05$ ) in the plasma of diabetic rats.

**Conclusion:** Moderate-intensity aerobic exercise can be a good way to lower blood sugar and to prevent from increasing it in diabetic patients. Also, taking curcumin in the range of health values along with aerobic exercise can affect better on the results.

**Citation:** Ebrahimzadeh M, Azizbeigi K, Mohammad Zadeh Salamat Kh, Pashaie S. The effect of aerobic exercise training and curcumin on aplin levels, insulin resistance and glucose in rats with type 2 diabetes. Res Sport Sci Med Plants. 2021; 1 (3): 1- 12.

\*Corresponding author: Kamal Azizbeigi

**Address:** Department of Physical Education, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

**Tell:** 00989190121871

**Email:** kazizbeigi@gmail.com

## Extended Abstract

### Introduction

Type 2 diabetes is a rapidly spreading chronic disease in the world. Environmental and genetic factors, insulin resistance, and beta-cell dysfunction are involved in the development of this disease (1). Adipokines regulate many vital functions and play an important role in the pathophysiology of insulin resistance, diabetes, atherosclerosis, vascular endothelial dysfunction, and inflammation (6). One of the adipokines that affect metabolism, especially metabolic syndrome, is Aplin, which is closely related to cardiovascular physiology and insulin sensitivity and is a potent vasodilator (7). Exercise has long been used as an adjunct to non-pharmacological treatment in the control of diabetes (18, 19). Studies on humans and animals have shown that exercise improves insulin resistance and increases insulin sensitivity (20). Today, regular exercise and herbs are used instead of chemical drugs to improve the physical condition of diabetic patients. Herbal medicines have less toxicity and fewer side effects than chemical medicines and are more popular (22). Curcumin is a polyphenol derived from turmeric that has been used for centuries as a sedative, anti-inflammatory, antiseptic, and powerful antioxidant source (23, 24). Recently, several studies have examined the various biological effects of curcumin and introduced it effective in a variety of pathological conditions. According to the above cases, the aim of this study was to determine the effect of aerobic exercise and curcumin on aplin, insulin, and glucose resistance in mice with type 2 diabetes.

### Materials and Methods

In this experimental study, 40 mice aged 10-10 weeks weighing 180-220 g were randomly selected and divided into 5 groups of 8, including healthy controls, diabetic controls, diabetes + curcumin, diabetes + aerobic exercise, diabetes + curcumin + exercise. To induce diabetes, an intra- tracheal injection of 50 mg of

streptozotocin per kg body weight with the normal saline carrier was used as a single dose. Pure curcumin was purchased from the German company Sigma. 30 mg of curcumin per kg of body weight was given to the supplement and exercise-supplement groups by gavage 3 days a week. The duration of the training protocol was 8 weeks and the intensity of activity in the first two weeks of training started from 10 meters per minute for 15 minutes. Then, in both weeks, the intensity and duration of activity was gradually increased until the last two weeks in which the intensity of activity reached 22 meters per minute and the its duration reached 30 minutes. The slope of the treadmill remained constant at 5 degrees from the beginning to the end of the training period. For each training session, 5 minutes of warm-up with a speed of 5 to 10 meters per minute and the same amount of cooling was considered (28). To measure the plasma levels of Aplin, the method of ELISA and Aplin-13 kit for rats made by Biospace Company of China with a sensitivity of 0.75 ng/l and a coefficient of variation of 6.8% were used. Boia insulin resistance index was calculated by using the HOMA-IR chemosynthesis model evaluation method according to the following formula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting glucose [mmol / l]} \times \text{fasting insulin [\mu U / ml]} / 22.5$$

Glucose was measured by the photometric method (made in Iran, Pars Azmoun) and a sensitivity of one mg/dL was used for it. To analyze the data, a one-way analysis of variance was used in this study ( $P \leq 0.05$ ).

### Findings

The results showed that Aplin was associated with an increase in all groups compared to the diabetic control group ( $P \leq 0.05$ ). There was no difference in the amount of aplin among other groups ( $P \leq 0.05$ ). Glucose levels in all groups were associated with a decrease compared to the diabetic control group ( $P \leq 0.05$ ). Also, glucose was significantly reduced in the diabetic group with supplementation and

aerobic exercise compared to the diabetic group with supplementation and also in the diabetic group with aerobic exercise ( $P \leq 0.05$ ). The healthy control group had lower glucose levels than the other four groups. There was no difference between diabetic groups with curcumin consumption and aerobic exercise ( $P \leq 0.05$ ). In all groups compared to the diabetic control group, insulin resistance was associated with a decrease ( $P \leq 0.05$ ). The diabetic group with supplementation and the aerobic exercise group compared to the diabetic group with supplementation and also the diabetic group with aerobic exercise was associated with a significant reduction in insulin resistance ( $P \leq 0.05$ ). In the healthy control group, insulin resistance was lower than the other four groups. There was no difference between diabetic groups with curcumin consumption and aerobic exercise ( $P \leq 0.05$ ).

### Discussion

The results showed that Apelin was associated with an increase in all groups compared to the diabetic control group. The results showed that glucose levels were decreased in all groups compared to the diabetic control group. Also, glucose was significantly reduced in the diabetic group with curcumin supplementation and aerobic exercise compared to the diabetic group with curcumin supplementation and also in the diabetic group with aerobic exercise. Diabetes causes serious complications in diabetic patients and animals by the increase of glycosylation of various substrates in target areas and by the intervention of the final and advanced product of glycosylation and also by the increase of oxidative stress originating from the formation of free and active oxygen radicals and intensification of lipid peroxidation and protein breakdown (30). The anti-inflammatory effects of curcumin can be effective in reducing the neurological symptoms of diabetes, including peripheral neuropathy and neurological disorders (32). Contrary to the results of the present study, Mohebbi *et al.* investigated the effect of 8 weeks of moderate-intensity aerobic exercise on plasma apelin levels and insulin

resistance in women with type 2 diabetes and reported a decrease in plasma apelin levels following a moderate-intensity aerobic exercise (35). Accumulation of excess fat leads to insulin resistance, which includes altered insulin signaling with cytokines secreted by adipose tissue and damage or death of pancreatic beta cells due to the accumulation of free fatty acids. Long-term exercise, while reducing the accumulation of fatty acids and changing the levels of some adipokines, improves insulin sensitivity and prevents insulin resistance.

### Conclusion

In this study exercise and curcumin consumption can affect the levels of apelin, insulin resistance, and glucose in a way that causes the increase of apelin, the decrease of glucose and the decrease of insulin resistance index. Moderate-intensity aerobic exercise can be a good way to lower blood sugar and to prevent from increasing it due to diabetes. Also, taking curcumin in a healthy range with aerobic exercise can help people get better results.

### Ethical Considerations

#### Compliance with ethical guidelines

The present study has been approved by the Research Council of Islamic Azad University, Sanandaj Branch.

### Funding

Islamic Azad University, Sanandaj Branch

### Authors' contributions

Design and ideation: Kamal Azizbeigi; Methodology and data analysis: Morteza Ebrahimzadeh; Final supervision and writing: Morteza Ebrahimzadeh, Khalid Mohammadzadeh Salamat, and Saman Pashaei.

### Conflicts of interest

According to the authors of the present article, there was no conflict of interest.

## مقاله پژوهشی

## تأثیر تمرین هوازی و کورکومین بر سطوح آپلین، مقاومت به انسولین و گلوکز در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲

مرتضی ابراهیم زاده<sup>۱</sup>، کمال عزیزبگی<sup>۱</sup>، خالد محمدزاده سلامت<sup>۱</sup>، سامان پاشایی<sup>۲</sup>

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سقز، دانشگاه آزاد اسلامی، سقز، ایران

## چکیده

**مقدمه و هدف:** پژوهش‌های پیشین تأثیر مثبت تمرین هوازی و کورکومین را بر دیابت نشان داده‌اند. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی با و بدون مکمل کورکومین بر سطوح آپلین، مقاومت به انسولین و گلوکز در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

**مواد و روش‌ها:** ۴۰ سر موش صحرایی نر به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی شامل شاهد سالم، شاهد دیابتی، دیابت+کورکومین، دیابت+تمرین هوازی، دیابت+کورکومین+تمرین هوازی تقسیم شدند. پس از اعمال مداخله بر اساس نام گروه حیوانات قربانی شدند و متغیرهای مورد نظر در نمونه‌های پلاسمایی جمع‌آوری شده اندازه‌گیری شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه آنالیز شدند و ارزش P کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان تفاوت معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد تمرین هوازی با شدت متوسط باعث افزایش سطوح آپلین ( $P < 0/05$ ) و کاهش مقاومت انسولینی ( $P < 0/05$ ) و گلوکز ( $P < 0/05$ ) پلاسمای موش‌های دیابتی شد. استفاده از کورکومین نیز باعث افزایش سطوح آپلین ( $P < 0/05$ ) و کاهش مقاومت انسولینی ( $P < 0/05$ ) و گلوکز ( $P < 0/05$ ) پلاسمای موش‌های دیابتی شد.

**بحث و نتیجه‌گیری:** تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند راه‌حلی مناسب برای کاهش قند خون و جلوگیری از افزایش آن در پی بیماری دیابت شود. همچنین، مصرف کورکومین در محدوده مقادیر سلامت به همراه تمرین هوازی می‌تواند بر حصول نتایج بهتر تأثیر بگذارد.

تاریخ دریافت: ۱۵ فروردین ۱۴۰۰

تاریخ داوری: ۸ اردیبهشت ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۱۳ خرداد ۱۴۰۰

از دستگاه خود برای اسکن و خواندن مقاله به صورت آنلاین استفاده کنید



## واژه‌های کلیدی:

تمرین هوازی، کورکومین، دیابت، آپلین

## مقدمه

دیابت که مدت‌ها به‌عنوان یک بیماری کم‌اهمیت در حوزه سلامت مطرح بود، در حال حاضر به یکی از تهدیدهای اصلی سلامتی جهانی تبدیل شده است (۳). عوارض مزمن بیماری دیابت با مقادیر بالای گلوکز خون ارتباط مستقیم دارد. افزایش قند خون موجب اتصال غیرآنزیمی گلوکز به پروتئین‌ها در داخل و خارج سلول می‌شود.

دیابت نوع دو بیماری مزمنی است که با سرعت در جهان در حال گسترش است. عوامل محیطی و ژنتیکی، مقاومت به انسولین و اختلال کارکرد سلول‌های بتا در ایجاد این بیماری دخیل‌اند (۱). این بیماری یک ناهنجاری متابولیکی است که با کاهش ترشح انسولین مشخص می‌شود و در سطح سلولی منجر به بالا رفتن گلوکز پلاسمای می‌شود (۲).

\* نویسنده مسئول: کمال عزیزبگی

نشانی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

تلفن: ۰۹۱۹۰۱۲۱۸۷۱

پست الکترونیکی: kazizbeigi@gmail.com

افزایش می‌دهد (۲۰). اگرچه در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای دیابت، استفاده از انسولین و داروهای کاهنده قند خون است، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعددی مانند افزایش ذخایر چربی، تحلیل رفتن بافت چرب در محل تزریق و بروز شوک هیپوگلاسمیک بوده و در دراز مدت نیز بر روند ایجاد عوارض ناتوان کننده دیابت تأثیری ندارد (۲۱). امروزه برای بهبود وضعیت جسمانی در بیماران دیابتی به‌جای داروهای شیمیایی از تمرینات ورزشی منظم و گیاهان دارویی استفاده می‌شود. داروهای گیاهی نسبت به داروهای شیمیایی دارای سمیت کمتر و اثرات جانبی کمتری می‌باشند و اقبال عمومی برای مصرف آن‌ها بیشتر است (۲۲). کورکومین یک پلی فنل و مشتق شده از گیاه زرد چوبه می‌باشد که در طی قرن‌ها به‌عنوان مسکن، ضدالتهاب، ضدعفونی‌کننده و منبع آنتی‌اکسیدانی قوی مورد استفاده قرار گرفته است (۲۳ و ۲۴). اخیراً، مطالعات متعددی اثرات بیولوژیکی مختلف کورکومین را مورد بررسی قرار داده و این ماده را مؤثر در شرایط متعدد پاتولوژی معرفی می‌کنند. تحقیقات بالینی نشان داده‌اند که کورکومین در انواع موارد از جمله کاهش آسیب‌های کبدی، مشکلات قلبی، سرطان‌ها، آلزایمر، عملکرد یادگیری و بسیاری از بیماری‌های مزمن می‌تواند نقش مؤثری داشته باشد (۲۵). کورکومین به دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی در محافظت از غشای زیستی در برابر پراکسیداسیون لیپیدی و مقابله با واکنش زنجیره‌ای از رادیکال‌های آزاد مؤثر است (۲۶). در سلول‌های سرطانی، کورکومین می‌تواند مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با فاکتورهای رشد نظیر کینازهای خارج سلولی و پروتئین کیناز C را مهار کند. این ماده در درمان انواع مختلفی از بیماری‌های التهابی مانند سرطان، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، آرتروز بیماری آلزایمر ظرفیت بالقوه‌ای دارد (۲۷). از این رو پژوهش حاضر با هدف تعیین تأثیر تمرین هوازی و کورکومین بر سطوح آپلین، مقاومت به انسولین و گلوکز در موش-های مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

### مواد و روش‌ها

روش پژوهش حاضر از نوع تجربی و آزمایشگاهی مبتنی بر مدل حیوانی می‌باشد. تمام اعمال انجام شده روی حیوانات مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی مستخرج از دستورالعمل هلسینگی بود. در این مطالعه تعداد ۴۰ سر موش با سن ۸-۱۰ هفته‌ای با وزن ۱۸۰-۲۲۰ گرمی مورد مطالعه قرار گرفتند. حیوانات از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی با درجه دمای تقریبی ۲۵ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۵ درصد در چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته تا زمان کامل آزمایشات و دوره تمرینات ورزشی نگهداری شدند. موش‌ها بعد از مدت زمان سازگاری و آشنایی با محیط به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی شامل شاهد سالم، شاهد دیابتی، دیابت+کورکومین، دیابت+تمرین هوازی، دیابت+کورکومین+تمرین هوازی تقسیم شدند. جهت ایجاد دیابت از تزریق داخل صفاقی به میزان ۵۰ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به همراه حامل سالی‌ن نرمال و به‌صورت تک‌دوز استفاده شد. با این روش ۴۸

افرادی که به مدت طولانی بیماری دیابت قندی دارند، دچار نارسایی کلیوی، آسیب چشمی، نارسایی دستگاه قلب و عروق و نارسایی سیستم عصبی مرکزی می‌شوند (۴). همچنین مطالعات همه‌گیرشناسی وجود رابطه‌ای مستقیم بین عوامل خطر بیماری‌زای قلبی عروقی، چاقی و دیابت را نشان دادند. در این رابطه بسیاری از مطالعات حاکی از نقش مهم آدیپوکین‌ها در عوارض مربوط به دیابت نوع ۲ می‌باشد (۵). آدیپوکین‌ها اعمال حیاتی زیادی را تنظیم می‌کنند و نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین، دیابت، آترواسکلروز، اختلال در اندوتلیال عروقی و التهاب ایفا می‌کنند (۶). یکی از آدیپوکین‌هایی که بر روی متابولیسم و به‌ویژه اختلال سندروم متابولیک اثرگذار است آپلین است که رابطه زیادی با فیزیولوژی قلبی-عروقی و حساسیت به انسولین دارد و از متسع کننده‌های قوی عروقی است (۷). آپلین یک پپتید زیست فعال است که با گیرنده‌اش در بسیاری از بافت‌ها از جمله قلب، کلیه‌ها، ریه و مغز بیان می‌شود و نقش مهمی در عملکرد قلبی عروقی در شرایط دیابت ایفا می‌کند (۸). همچنین آپلین می‌تواند با تنظیم مثبت ترشح انسولین (ناشی از تحریک گلوکز) در هموستاز گلوکز شرکت نماید و خود انسولین نیز می‌تواند منجر به تنظیم مثبت بیان آپلین در آدیپوسیت‌ها شود (۹). تغییرات قابل توجه سطح سرمی آپلین در بیماران دیابتی، بیانگر نقش احتمالی این آدیپوکاین در پاتوژنز مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی و دیابت نوع ۲ (۱۰) و اختلال عملکرد در بافت چربی آسیب دیده است (۱۱). مطالعات انسانی تنظیم آپلین در شرایط متابولیسم گلوکز آسیب‌دیده، بحث برانگیز است. در برخی از تحقیقات، سطح بالاتر آپلین در بیماران چاق و دارای مقاومت انسولین، افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (۱۲) و نیز مدل حیوانی دیابتی مشاهده شده است (۱۳). در حالی که سطح پایین آپلین در بیماری‌هایی که به‌تازگی دیابت در آن‌ها تشخیص داده شده نیز گزارش شده است (۱۴). علاوه بر این در مقایسه سطح سرمی آپلین در خود بیماران دیابتی نیز سطح بالاتر آن در بیماران چاق (با توده بدنی بالاتر از ۳۰) نسبت به بیماری‌هایی با توده بدنی پایین‌تر و نیز سطح بالاتر آپلین در بیماران دیابتی دارای اضافه‌وزن نسبت به افراد سالم مشاهده شده است (۱۰). نشان داده شده است که آپلین در افراد دیابتی، سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد (۱۵). در وضعیت مقاومت به انسولین، میزان انسولین نرمال خون، قادر به ایجاد پاسخ طبیعی بیولوژیکی نیست و در واقع پیام‌رسانی یا سیگنالینگ انسولین دچار اختلال می‌گردد (۱۶). برای مقابله با چالش مقاومت به انسولین، در ابتدا سلول‌های بتا را وادار می‌کند تا انسولین بیشتری ترشح کنند. اگر ظرفیت ترشح انسولین آن‌قدر کافی باشد تا مقاومت به انسولین را جبران نماید، دیابت شدت نمی‌یابد (۱۷). در غیر این صورت، هایپرگلاسمی مزمن ایجاد خواهد شد که درنهایت منجر به بیان معیوب ژن انسولین و کاهش عملکرد سلول بتا می‌شود. مدت‌های طولانی است که تمرینات ورزشی به‌عنوان یک مکمل در درمان غیر دارویی، در کنترل بیماری دیابت مورد استفاده قرار گرفته است (۱۸) و (۱۹). مطالعات انجام شده در انسان‌ها و حیوانات نشان داده‌اند که ورزش، مقاومت انسولین را بهبود می‌بخشد و حساسیت انسولین را

شد. شاخص مقاومت به انسولین با استفاده از روش ارزیابی مدل هموستازی HOMA-IR و مطابق فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting glucose [mmol/l]} \times \text{fasting insulin [\mu U/ml]} / 22.5$$

برای اندازه گیری میزان گلوکز با استفاده از روش فوتومتریک (ساخت ایران، پارس آزمون) و حساسیت یک میلی گرم بر دسی لیتر استفاده شد.

**تجزیه و تحلیل آماری:** جهت بررسی فرضیات تحقیق از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. ضمناً آزمون کلموگروف-اسمیرنوف جهت بررسی طبیعی بودن توزیع مورد استفاده قرار گرفت. سطح معناداری نیز برای تمام محاسبات ( $P < 0.05$ ) در نظر گرفته شد. تمامی محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ اجرا شد.

### یافته‌ها

نتایج به دست آمده از توصیف متغیرهای اندازه‌گیری شده در پنج گروه تحقیق در جدول ۲ نشان داده شده است. با توجه به اطلاعات به دست آمده از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه ( $F=6.21$ ,  $P<0.0001$ ) بین میانگین آپلین در پنج گروه تفاوت معنادار وجود داشت. برای بررسی اینکه این تفاوت مربوط به کدام گروه‌هاست از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نتایج نشان داد که در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل دیابتی آپلین همراه با افزایش بود. بین سایر گروه‌ها در میزان آپلین تفاوتی مشاهده نشد (شکل ۱). با توجه به اطلاعات به دست آمده از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه ( $F=7757$ ,  $P<0.0001$ ) بین میانگین گلوکز در پنج گروه تفاوت معنادار وجود داشت. برای بررسی اینکه این تفاوت مربوط به کدام گروه‌هاست از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نتایج نشان داد که میزان گلوکز در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل دیابتی، همراه با کاهش بود. همچنین گلوکز در گروه دیابتی با مصرف مکمل و تمرین هوازی نسبت به گروه دیابتی با مصرف مکمل و همچنین گروه دیابتی با تمرین هوازی با کاهش معنادار در همراه بود. در گروه شاهد سالم نسبت به هر چهار گروه دیگر میزان گلوکز کمتری مشاهده شد. بین گروه‌های دیابتی با مصرف کورکومین و انجام تمرین هوازی تفاوتی مشاهده نشد (شکل ۲). با توجه به اطلاعات ج آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه ( $F=565$ ,  $P<0.0001$ ) بین میانگین مقاومت به انسولین در پنج گروه تفاوت معنادار وجود داشت. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل دیابتی، مقاومت به انسولین همراه با کاهش بوده است. در گروه دیابتی همراه با مصرف مکمل و گروه تمرین هوازی نسبت به گروه دیابتی با مصرف مکمل و همچنین گروه دیابتی با تمرین هوازی با کاهش معنادار در مقاومت به انسولین همراه بود. در گروه شاهد سالم نسبت به هر چهار گروه دیگر میزان مقاومت به انسولین کمتر بود. بین گروه‌های دیابتی با مصرف کورکومین و انجام تمرین هوازی تفاوتی مشاهده نشد (شکل ۳).

ساعت بعد از تزریق، دیابت در موش‌ها ایجاد گردید که جهت تأیید آن، با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانس در دم حیوان، یک قطره خون روی نوار گلوکومتر منتقل شد؛ که ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر به‌عنوان شاخص دیابتی شدن گلوکومتر قرائت و قند خون بالا در نظر گرفته شد. کورکومین خالص از شرکت سیگما آلمان خریداری شد. مقدار ۳۰ میلی گرم کورکومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ۳ روز در هفته به‌صورت گاوژ به گروه‌های مکمل و تمرین-مکمل داده شد.

**آشنایی حیوانات با محیط و فعالیت ورزشی:** انتقال حیوانات آزمایشگاهی از محیطی به محیط دیگر باعث بروز استرس و تغییرات شرایط فیزیولوژیکی در آنان می‌شود و حیوانات برای سازگاری با شرایط جدید به زمان نیاز دارند. در این پژوهش، برای آشناسازی حیوانات با نوارگردان، ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه در نظر گرفته شد. جهت رعایت ملاحظات اخلاقی از شوکر الکتریکی برای وادار کردن حیوانات به ادامه فعالیت بدنی استفاده نشد، بلکه بدین منظور از یک میله پلاستیکی استفاده شد.

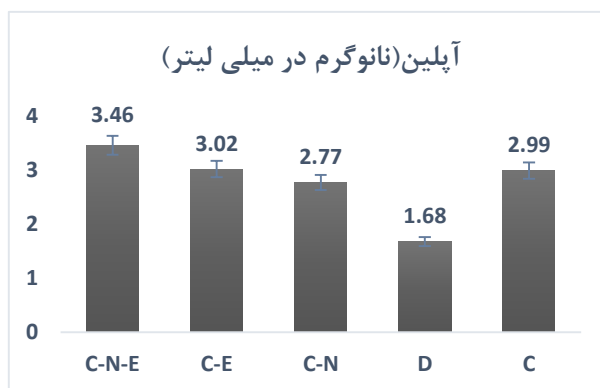
**پروتکل تمرین:** در این مطالعه سرعت ۲۲ متر در دقیقه برای فعالیت هوازی متوسط انتخاب و برنامه تمرین برای گروه‌هایی که تمرین هوازی منظم انجام دادند اجرا شد. موش‌های مورد تمرین به مدت یک هفته با نحوه فعالیت روی نوار گردان و نیز اجرای پروتکل تمرینی آشنا شدند. طول پروتکل تمرینی ۸ هفته بود و شدت فعالیت در دو هفته اول تمرین از ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه شروع شد. سپس در هر دو هفته به شدت و مدت فعالیت به تدریج افزوده شد تا اینکه در دو هفته آخر شدت فعالیت به ۲۲ متر در دقیقه و مدت فعالیت به ۳۰ دقیقه رسید. شیب تردمیل از ابتدا تا انتهای دوره تمرین روی ۵ درجه ثابت ماند. برای هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه و به همان اندازه سرد کردن در نظر گرفته شد (۲۸). این پروتکل بر اساس اصول علمی انجمن ASCM و به‌صورت فزاینده طراحی شد. پس از اتمام پروتکل تمرینی وزن بدن حیوانات مورد مطالعه بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شد. سپس با ترکیبی از کتامین و زایلازین به‌صورت داخل صفاقی به‌طور عمیق بی‌هوش شدند (۲۹). سپس با برش پوست در ناحیه شکم و قفسه سینه، از طریق باز کردن حفره شکمی، حدود ۱۰ میلی لیتر خون میلی لیتر خون مستقیماً از قلب موش‌ها توسط سرنگ گرفته شد و به لوله آزمایش حاوی EDTA منتقل شد. سپس نمونه‌های جمع‌آوری شده به‌سرعت سانتریفیوژ شدند (با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و مدت ۱۰ دقیقه) و پلاسما به دست آمده تا هنگام انجام آزمایش‌های مربوطه در فریز -۸۰ درجه نگهداری شد. بعد از خون‌گیری، قلب جدا و پس از شستشو با آب مقطر در داخل فویل آلومینیومی پیچیده و تا روز بعد آنالیز داخل فریز قرار گرفت. جهت سنجش سطوح پلاسمایی آپلین از روش آلیزا و کیت آپلین-۱۳ مخصوص موش صحرایی ساخت شرکت بایوسپس کشور چین با حساسیت ۰/۷۵ نانوگرم بر لیتر و ضریب تغییرات ۶/۸ درصد استفاده

جدول ۱. پروتکل تمرین هوازی

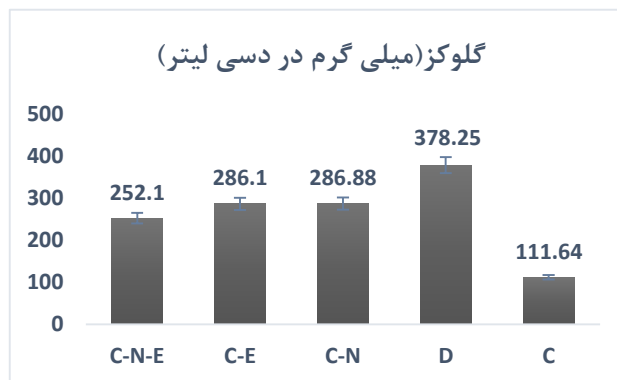
| هفته                | آشنایی | اول | دوم | سوم | چهارم | پنجم | ششم | هفتم | هشتم |
|---------------------|--------|-----|-----|-----|-------|------|-----|------|------|
| سرعت (متر در دقیقه) | ۱۰-۵   | ۱۰  | ۱۰  | ۱۴  | ۱۴    | ۱۸   | ۱۸  | ۲۲   | ۲۲   |
| مدت (دقیقه)         | ۱۰     | ۱۵  | ۱۵  | ۲۰  | ۲۰    | ۲۵   | ۲۵  | ۳۰   | ۳۰   |
| شیب (درصد)          | ۵      | ۵   | ۵   | ۵   | ۵     | ۵    | ۵   | ۵    | ۵    |

جدول ۲. توصیف متغیرهای اندازه‌گیری شده در ۵ گروه تحقیق

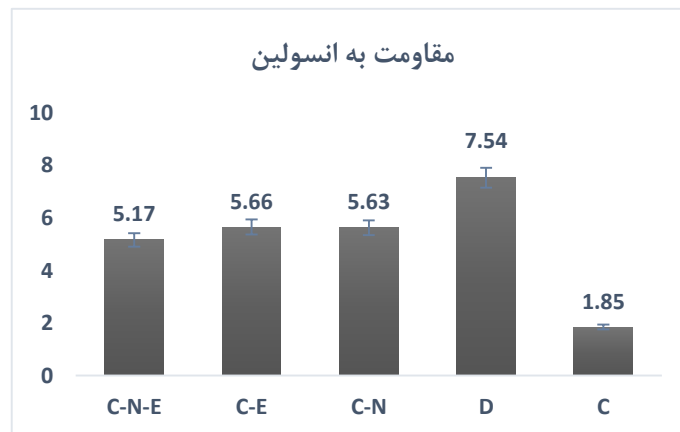
| گروه‌ها       |               |               |               |                     | شاخص                         |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------|------------------------------|
| شاهد سالم     | شاهد دیابتی   | دیابت و مکمل  | دیابت و تمرین | دیابت، تمرین و مکمل |                              |
| ۲/۹۹ ± ۰/۹۶   | ۱/۶۸ ± ۰/۷۸   | ۲/۷۷ ± ۰/۹۰   | ۳/۰۲ ± ۰/۵۷   | ۳/۴۶ ± ۰/۹۴         | آپلین (نانوگرم در میلی لیتر) |
| ۱۱۱/۶۴ ± ۳/۸۱ | ۳۷۸/۲۵ ± ۵/۹۷ | ۲۸۶/۸۸ ± ۱/۶۶ | ۲۸۶/۱۰ ± ۲/۱۴ | ۲۵۲/۲۰ ± ۱/۶۶       | گلوکز (میلی گرم در دسی لیتر) |
| ۱/۸۵ ± ۰/۴۹   | ۷/۵۴ ± ۰/۱۴   | ۵/۶۳ ± ۰/۰۹   | ۵/۶۶ ± ۰/۲۷   | ۵/۱۷ ± ۱/۸۸         | مقاومت به انسولین            |
| ۲۰۴/۴۱ ± ۲/۱۹ | ۲۰۶/۵۱ ± ۱/۵۵ | ۲۰۳/۸۱ ± ۱/۴۴ | ۲۰۴/۷۱ ± ۲/۰۳ | ۲۰۶/۱۱ ± ۱/۱۵       | وزن (گرم)                    |
| ۲۰۶/۲۱ ± ۲/۲۱ | ۲۲۴/۴۱ ± ۱/۲۲ | ۲۰۰/۵۲ ± ۱/۲۴ | ۱۹۷/۴۱ ± ۲/۱۹ | ۱۸۷/۴۱ ± ۲/۳۹       |                              |



شکل ۱. تغییرات آپلین در گروه‌های مختلف پژوهش. شاهد سالم (C)، شاهد دیابتی (D)، دیابت + کورکومین (C-N)، دیابت + تمرین هوازی (C-E)، دیابت + کورکومین + تمرین هوازی (C-N-E)



شکل ۲. تغییرات گلوکز در گروه‌های مختلف پژوهش. شاهد سالم (C)، شاهد دیابتی (D)، دیابت + کورکومین (C-N)، دیابت + تمرین هوازی (C-E)، دیابت + کورکومین + تمرین هوازی (C-N-E)



شکل ۳: تغییرات گلوکز در گروه‌های مختلف پژوهش. شاهد سالم (C)، شاهد دیابتی (D)، دیابت + کورکومین (C-N)، دیابت + تمرین هوازی (C-E)، دیابت + کورکومین + تمرین هوازی (C-N-E)

### بحث و بررسی

افزایش معنی‌دار آپلین را متعاقب هشت هفته تمرین هوازی گزارش کردند (۳۳). علاوه بر این کدوگلو و همکاران تأثیر دوازده هفته فعالیت هوازی و استقامتی را بر برخی از آدیپوکاین‌ها ی خون از جمله آپلین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کردند که گزارش‌ها حاکی از افزایش مقادیر آپلین پلازما در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بود (۳۴) که نتایج این مطالعات نیز با نتایج مطالعه حاضر در همسو بود. همچنین ناهمسو با نتایج مطالعه حاضر محبی و همکاران تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط را بر سطوح آپلین پلازما و مقاومت به انسولین را در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کردند و کاهش مقادیر آپلین پلازما را متعاقب تمرین هوازی با شدت متوسط گزارش کردند (۳۵). تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند مقادیر خونی برخی از آدیپوکاین‌ها در شرایط بروز التهاب افزایش می‌یابد (۱۲) از آنجایی که دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین منجر به بروز التهاب مزمن خفیف می‌شود و فعالیت بدنی با شدت متوسط در کاهش التهاب سیستمی مزمن نقش دارد. در واقع افزایش مقادیر خونی مارکرهای التهابی مانند آپلین، یک پاسخ محافظت کننده از بدن در برابر بیماری‌هاست (۳۶). برخی از ویژگی‌های ضدالتهابی فعالیت ورزشی ممکن است با تعدیل آدیپوکاین‌های تولید شده از بافت چربی همراه باشد علاوه بر این، فعالیت ورزشی طولانی‌مدت موجب کاهش تولید آدیپوکاین‌های آتروژنیک می‌شود، درحالی که تولید آدیپوکاین‌های آنتی آتروژنیک را افزایش می‌دهد (۳۷). تمرینات ورزشی منظم با شدت متوسط، با کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش آدیپوکاین‌های ضدالتهابی، میزان رهایش میانجی‌های التهابی که در ابتلا به بیماری‌های مزمن نقش مهمی دارند، از بافت چربی را مهار می‌کند و ممکن است این موضوع درباره آپلین نیز مورد تأیید باشد؛ بنابراین، ممکن است فعالیت ورزشی با ویژگی ضدالتهابی خود موجب افزایش سطوح آپلین پلازما شود. همچنین گزارش‌های پژوهشی نشان داده که فعالیت بدنی موجب افزایش سطح حامل GLUT4 به‌عنوان یک عامل مؤثر در جلوگیری از بروز مقاومت به انسولین می‌شود. این شرایط منجر به افزایش فعالیت حامل‌های گلوکز نیز شده و بنابراین،

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل دیابتی آپلین همراه با افزایش بود. نتایج نشان داد که میزان گلوکز در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه کنترل دیابتی، همراه با کاهش بود. همچنین گلوکز در گروه دیابتی همراه با مصرف مکمل کورکومین و تمرین هوازی نسبت به گروه دیابتی با مصرف مکمل کورکومین و همچنین گروه دیابتی با تمرین هوازی با کاهش معنادار در همراه بود. در گروه دیابتی همراه با مصرف مکمل کورکومین و گروه تمرین هوازی نسبت به گروه دیابتی با مصرف مکمل و همچنین گروه دیابتی با تمرین هوازی با کاهش معنادار در مقاومت به انسولین همراه بود. دیابت با افزایش گلیکولیزه شدن سوبستراهای مختلف در نواحی هدف و با وساطت محصول نهایی و پیشرفته گلیکوزیلاسیون و همچنین با افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد و فعال اکسیژن و تشدید پراکسیداسیون لیپیدی و تجزیه پروتئین‌ها، عوارض جدی در جامعه افراد دیابتی و نیز در حیوانات دیابتی به وجود می‌آورد (۳۰). قابل ذکر است که دیابت حالتی همراه با استرس اکسیداتیو بالا است و به نظر می‌رسد که کورکومین با خواص آنتی‌اکسیدانی نقش مهمی را در پیشگیری از استرس اکسیداتیو ایفا می‌کند (۳۱). لذا در بررسی ما این احتمال وجود دارد که انجام فعالیت‌های بدنی و مصرف کورکومین در این زمینه کمک شایانی در این مورد داشته باشد، چرا که کورکومین به علت داشتن ترکیبات فلاونوئید با خصوصیات آنتی‌اکسیدانی، احتمالاً در کاهش بروز عوارض دیابت بسیار مؤثر است. کوهان و همکاران در تحقیق خود نشان دادند کورکومین مقاومت به انسولین و گلوکز را کاهش داده و در نهایت سبب کاهش سطح پلاسمایی قند خون می‌شود. از طرف دیگر، اثرات ضد التهابی کورکومین می‌تواند در کاهش علائم عصبی ناشی از بیماری دیابت از جمله نوروپاتی محیطی و اختلالات عصبی آن، مؤثر واقع شود (۳۲). کاظمی و همکاران به مطالعه تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح آپلین و مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی شده پرداختند که



کورکومین در محدوده مقادیر سلامت به همراه تمرین هوازی می‌تواند بر حصول نتایج بهتر تأثیر بگذارد.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق بر گرفته از رساله دکتری رشته فیزیولوژی ورزشی می‌باشد. از این رو از کلیه عزیزانی که ما را در جهت هر چه بهتر انجام شدن این تحقیق همراهی نمودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

مطالعه حاضر در شورای پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج مصوب شده است.

### حامی مالی

دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج.

### مشارکت نویسندگان

طراحی و ایده پردازی: کمال عزیز بیگی؛ روش شناسی و تحلیل داده ها: مرتضی ابراهیم زاده؛ نظارت و نگارش نهایی: مرتضی ابراهیم زاده، خالد محمدزاده سلامت و سامان پاشایی.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان مقاله حاضر فاقد هرگونه تعارض منافع بوده است.

## References

1. Cremona A, O'Gorman C, Cotter A, Saunders JandDonnelly A. Effect of exercise modality on markers of insulin sensitivity and blood glucose control in pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Obesity Sci Pract.* 2018; 4 (5): 455-67. [DOI:10.1002/osp4.283]
2. Fotovat Sh, Jalali Kh, Taftian F. The effect of eight weeks of aerobic exercise with nano-eugenol supplementation on pancreatic tissue UPC3 gene expression and serum MDA levels in rats with% J diabetes. *Res Sports Sci Herbs.* 2020; 1 (1): 79- 89. [DOI:10.30495/varzesh.2020.678661]
3. Azimidokht SMA, Mogharnasi M, Kargar shouroki MKandZarezade mehrizi AA. The

حساسیت به انسولین افزایش می‌یابد (۳۸). به‌طور خلاصه، آپلین برای حفظ حساسیت به انسولین در محیط زنده ضروری است. چراکه قادر است مشخصاً جذب گلوکز برانگیخته با انسولین در آدیپوسیتها، مقاوم به انسولین را بهبود ببخشد (۳۹). در پژوهش مسی و همکاران نشان داده شده که تمرینات هوازی منجر به کاهش معنی‌دار گلوکز خون ناشتا شده ولی تأثیری بر انسولین خون و پیتید C ندارد (۴۰) و طبق یافته‌های بروس و همکاران اگرچه تمرینات هوازی منجر به کاهش سطح قند خون ناشتا و هموگلوبین A1c شد ولی این تغییر معنی‌دار نبوده است (۴۱). طبق نتایج مطالعات کوژا و همکاران ۴ ماه تمرینات هوازی پیش‌رونده تغییر معناداری را در سطح قند خون، مقاومت انسولین، کلسترول کل، تری گلیسرید، HDL و LDL نداشته است (۴۲). تجمع چربی اضافی، موجب مقاومت انسولینی می‌شود که شامل دگرگون شدن سیگنالینگ انسولین با سایتوکین‌های ترشح شده از بافت چربی و آسیب یا مرگ سلول‌های بتای پانکراس در اثر تجمع اسیدهای چرب آزاد است. تمرینات ورزشی طولانی‌مدت، ضمن کاهش تجمع اسیدهای چرب و تغییر در میزان برخی از آدیپوکاین‌ها، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد و از مقاومت انسولینی پیشگیری می‌کند حقیقی و همکاران عدم تغییر معنادار شاخص مقاومت به انسولین در پی ۹ هفته تمرین هوازی در زنان چاق را گزارش کردند. این تناقض نتایج احتمالاً به دلیل تفاوت در نحوه اندازه‌گیری انسولین، نوع آزمودنی‌ها، نوع و مدت تمرینات بوده است.

### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد انجام تمرین هوازی با شدت متوسط و مصرف کورکومین می‌تواند بر سطوح آپلین، مقاومت انسولینی و گلوکز تأثیرگذار باشد؛ به طوری که سبب افزایش آپلین، کاهش گلوکز و کاهش شاخص مقاومت انسولینی شد. تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند راه‌حلی مناسب برای کاهش بافت قند خون و جلوگیری از افزایش آن در پی بیماری دیابت شود همچنین، مصرف

effect of 8 weeks interval training on insulin resistance and lipid profiles in type 2 diabetic men treated with metformin . *J Sport Biosci.* 2015; 7 (3): 461- 76. [DOI:10.22059/jsb.2015.56260]

4. 1994. Reviews : Joslin's Diabetes Mellitus, 13th ed, by C. Ronald Kahn and Gordon C. Weir, editors (1994). Lea & Febiger; PO Box 3024, 200 Chesterfield Park- way, Malvern, PA 19355-9725. 1068 pages. 20(6):541- [DOI:10.1177/014572179402000614]

5. Peterson MC. Circulating transforming growth factor beta-1: a partial molecular explanation for associations between hypertension, diabetes, obesity, smoking and human disease involving fibrosis. *Med*

- Sci Monitor. 2005; 11 (7): Ra229- 32. [PMID:15990699]
6. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu MandKadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. Best Practice Res Clin Endocrin Metabol. 2014; 28 (1): 15-23. [DOI:10.1016/j.beem.2013.09.003]
7. Bełtowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? Medical Sci Monit. 2006. 12 (6): Ra112- 9. [PMID:16733497]
8. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins JandLeite-Moreira AF. The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. Arq Bras Cardiol. 2008; 90 (5): 343- 9. [DOI:10.1590/s0066-782x2008000500012]
9. Ma WY, Yu TY, Wei JN, Hung CS, Lin MS, Liao YJ, et al. Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes. Clin Chim Acta. 2014; 435: 18- 23. [DOI:10.1016/j.cca.2014.03.030]
10. Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Dłuski D, Kamiński M, Mierzyńska AandLeszczyńska-Gorzela B. The potential role of chemerin, lipocalin 2, and apelin in the diagnosis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2021; 2021: 5547228. [DOI:10.1155/2021/5547228]
11. Castan-Laurell I, Dray C, Attané C, Duparc T, Knauf CandValet P. Apelin, diabetes, and obesity. Endocrine. 2011; 40 (1): 1- 9. [DOI:10.1007/s12020-011-9507-9]
12. Krist J, Wieder K, Klötting N, Oberbach A, Kralisch S, Wiesner T, et al. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. Obesity Facts. 2013; 6 (1): 57- 69. [DOI:10.1159/000348667]
13. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinol. 2005; 146 (4): 1764- 71. [DOI:10.1210/en.2004-1427]
14. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez AandTapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Experiment Clin Endocrinolo Diabetes. 2008; 116 (5): 289- 92. [DOI:10.1055/s-2007-1004564]
15. Shamsi-Goushki A, Mortazavi Z, Mirshekar MA, Mohammadi M, Moradi-Kor N, Jafari-Maskouni SandShahraki M. Comparative effects of curcumin versus nano- curcumin on insulin resistance, serum levels of apelin and lipid profile in type 2 diabetic rats. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020; 13: 2337- 46. [DOI:10.2147/DMSO.S247351]
16. Qatanani MandLazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. Genes Develop. 2077; 21 (12): 1443- 55. [DOI:10.1101/gad.1550907]
17. Wang C, Guan YandYang J. Cytokines in the progression of pancreatic  $\beta$ - cell dysfunction. Int J Endocrinol. 2010; 2010: 515136. [DOI:10.1155/2010/515136] [PMC2989452]
18. Arvin Z, Hosseini Sa. The effect of swimming training with coriander extract on glucose indices of rats with diabetes. J Research in sports science and medicinal plants. 2020; 1 (1): 19- 28. [DOI:10.30495 / varzesh.2020.677909]
19. Salehi Ar, Sheikh al-Islami Watani D, author Z, Yarahmadi J. The effect of swimming practice at different temperatures with cinnamon consumption on avoidance memory, spatial memory and aerobic capacity of streptozotocin-induced diabetic rats. Res Sports Sci Med Plants. 2020; 1 (1): 67- 78. [DOI:10.30495/varzesh.2020.678499]
20. Howarth FC, Marzouqi FM, Al Saedi AM, Hameed RSandAdeghate E. The effect of a heavy exercise program on the distribution of pancreatic hormones in the streptozotocin-induced diabetic rat. JOP. 2009; 10 (5): 485- 91. [PMID:19734622]
21. Pinent M, Castell A, Baiges I, Montagut G, Arola LandArdévol A. Bioactivity of flavonoids on insulin- secreting cells. 2008; 7 (4): 299- 308. [DOI:10.1111/j.1541-4337.2008.00048.x]
22. Işık H, Cevikbaş A, Gürer US, Kiran B, Uresin Y, Rayaman P, et al. Potential adjuvant effects of Nigella sativa seeds to improve specific immunotherapy in allergic rhinitis patients. Med Principl Pract. 2010; 19 (3): 206- 11. [DOI:10.1159/000285289]

23. Rajaei F, Abedpour N, Salehnia M, Jahanihashemi H. The effect of vitrification on mouse oocyte apoptosis by cryotop method. *Iran Biomed J.* 2013; 17 (4): 200- 5. [DOI:10.6091/ibj.1184.2013] [PMID:23999716] [PMCID:PMC3882923]
24. Moradi Kelardeh B, Rahmati-Ahmadabad S, Farzanegi P, Helalizadeh MandAzarbayjani MA. Effects of non-linear resistance training and curcumin supplementation on the liver biochemical markers levels and structure in older women with non-alcoholic fatty liver disease. *J Bodyw Mov Ther.* 2020; 24 (3): 154- 60. [DOI:10.1016/j.jbmt.2020.02.021]
25. Tehrani M, Azarbayjani MA, Kaka Gh, Hossini SA. Effects of aerobic exercise and curcumin on apoptosis: A review. *JMJ.* 2018; 16 (2): 58- 66. <http://jmj.jums.ac.ir/article-1-1077-fa.html>
26. Feizolahi F, Azarbayjani MA, Nasehi M, Peeri M. Comparison the effect of short-term swimming training and curcumin supplementation on damaged spatial memory after binge ethanol drinking in male rats: preliminary report. *JMD.* 2017; 16 (61) :174- 184. [DOR:20.1001.1.2717204.2017.16.61.26.7]
27. Daniel S, Limson JL, Dairam A, Watkins GMandDaya S. Through metal binding, curcumin protects against lead- and cadmium-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates and against lead-induced tissue damage in rat brain. *J Inorganic Biochem.* 2004; 98 (2): 266- 75. [DOI:10.1016/j.jinorgbio.2003.10.014]
28. Shirvani H, Ghanbari-Niaki A, Rahmati-Ahmadabad SandSobhani VJIJoAEP. Effects of endurance training and herb supplementation on tissue nesfatin-1/nucleobindin-2 and ghrelin mRNA expression. *Int J Apl Exer Physiol.* 2017; 6 (1): 72-85. [DOI:10.22631/ijaep.v6i1.118]
29. Rahmati-Ahmadabad S, Azarbayjani MA, Farzanegi P, Moradi L. High-intensity interval training has a greater effect on reverse cholesterol transport elements compared with moderate-intensity continuous training in obese male rats. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 2047487319887828. [DOI:10.1177/2047487319887828]
30. Yildirim OandBüyükbingöl Z. Effect of cobalt on the oxidative status in heart and aorta of streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem Function.* 2003; 21 (1): 27- 33. [DOI:10.1002/cbf.995]
31. Altan MF, Kanter M, Donmez S, Kartal MEandBuyukbas S. Combination therapy of *Nigella sativa* and human parathyroid hormone on bone mass, biomechanical behavior and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Histochemica.* 2007; 109 (4): 304-14. [DOI:10.1016/j.acthis.2007.02.006] [PMID:17395251]
32. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346 (6): 393- 403. [DOI:10.1056/NEJMoa012512] [PMC:1370926]
33. Kazemi F, Ebrahim KandZahedi Asl S. Effects of aerobic training on plasma concentration of apelin and insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Gene.* 2014; 36 (3): 62-7. [DOI:10.1016/j.gene.2018.04.003] [PMID:29626513]
34. Kadoglou NPE, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, et al. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monitor.* 2012; 18 (5): CR290- CR5. [DOI:10.12659/msm.882734]
35. Abbassi-Dalooi A, Abdi A, Yazdani-Tapesari H, Salehpour M, Rostami-Angasi Z, Yahyaei B. Effect of 8 weeks aerobic training on plasma apelin in male rats treated with L-NAME. *J Feyz* 2016; 20 (2): 118- 24. <http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-3027-en.html>
36. Zhu S, Sun F, Li W, Cao Y, Wang C, Wang Y, et al. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biochem.* 2011; 353 (1): 305- 13. [DOI:10.1007/s11010-011-0799-0]
37. Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42 (5): 861- 8. [DOI:10.1016/S0735-1097(03)00848-9]



38. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53 (2): 294- 305. [DOI:10.2337/diabetes.53.2.294]
39. Yue P, Jin H, Aillaud M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 298 (1): E59- E67. [DOI:10.1152/ajpendo.00385.2009]
40. Massi-Benedetti M, Herz M, Pfeiffer C. The effects of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide. *Hormone Metabol Res Hormon*. 1996; 28 (9): 451- 5. [DOI:10.1055/s-2007-979836]
41. Bruce CR, Kriketos AD, Cooney GJ, Hawley JA. Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47 (1): 23- 30. [DOI:10.1007/s00125-003-1265-7]
42. 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. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005; 86 (8):1527- 33. [DOI:10.1016/j.apmr.2005.01.007]