

The effect of eight weeks of aerobic training and cinnamon extract consumption on oxidative stress indices in the hippocampus of type 2 diabetic rats

Fatemeh Omidali *

Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Ayatollah Ozma Boroujerdi University, Boroujerd, Iran.

Background and Aim: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most prevalent metabolic disorders worldwide and is associated with various chronic complications, including neurological impairments. Chronic hyperglycemia increases reactive oxygen species (ROS) production, induces mitochondrial dysfunction, and disrupts the balance between oxidative stress and antioxidant defense systems. Oxidative stress resulting from this imbalance can impair neuronal function by damaging cellular lipids, proteins, and structural components. The hippocampus is particularly vulnerable to diabetes-induced oxidative damage due to its critical role in learning and memory processes and its high metabolic activity. Aerobic exercise, as a safe and effective non-pharmacological intervention, can improve antioxidant capacity and mitochondrial function through adaptive cellular responses. In addition, bioactive compounds in cinnamon possess antioxidant and anti-inflammatory properties and may contribute to the protection of neural tissue. However, evidence regarding the combined effects of aerobic exercise and cinnamon supplementation on hippocampal oxidative stress in T2DM remains limited. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of eight weeks of aerobic exercise combined with cinnamon extract supplementation on malondialdehyde (MDA) levels, superoxide dismutase (SOD) activity, and protein carbonyl (PC) levels in the hippocampus of type 2 diabetic rats.

Materials and Methods: This experimental study was conducted on 35 male Wistar rats. After one week of adaptation to laboratory conditions, the animals were randomly assigned to five groups (n=7 per group), including healthy control (HC), diabetic control (DC), diabetic rats receiving cinnamon extract (D+CE), diabetic rats performing aerobic exercise (D+Ex), and diabetic rats receiving combined aerobic exercise and cinnamon extract supplementation (D+Ex+CE).

The T2DM was induced using a nicotinamide/streptozotocin protocol. Briefly, rats received an intraperitoneal injection of nicotinamide (95 mg/kg body weight), followed 15 minutes later by streptozotocin injection (55 mg/kg body weight). After confirmation of fasting hyperglycemia, the intervention period was initiated.

The exercise groups performed a progressive moderate-intensity aerobic training program on a rodent treadmill for eight weeks, five sessions per week. The exercise intensity was approximately 60–70% of maximal running capacity, with a gradual increase in running duration and speed throughout the intervention period.

Hydroalcoholic cinnamon extract was administered daily by oral gavage at a dose of 200 mg/kg body weight. In the combined intervention group, cinnamon extract was administered 30 minutes before each exercise session. Forty-eight hours after the final intervention session, hippocampal tissue samples were collected for biochemical analysis.

The MDA levels were measured as an indicator of lipid peroxidation, SOD activity was assessed as a marker of antioxidant defense capacity, and PC levels were determined as an indicator of oxidative protein damage. Data were presented as mean±standard deviation (SD). After confirming statistical assumptions, differences among groups were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Bonferroni post hoc comparisons. Statistical significance was set at $p<0.05$.

Findings: The results demonstrated that induction of T2DM significantly altered hippocampal oxidative status. Compared with the healthy control group, diabetic control rats showed increased MDA and PC levels and reduced SOD activity, indicating enhanced oxidative damage and impaired antioxidant defense capacity under diabetic conditions. The descriptive statistics and one-way ANOVA results for oxidative stress-related indices across the different study groups are presented in Table 1.

Table 1. Description (Mean±SD) and one-way ANOVA results for hippocampal oxidative stress markers across the study groups

Groups	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)	PC (nmol/mg protein)
Healthy control	20.22±2.03	42.64±2.54	30.50±1.56
Diabetic control	33.83±4.00	23.17±1.56	50.21±5.55
Diabetic+Cinnamon Extract	30.9±4.04	34.20±2.59	45.83±6.05
Diabetic+Aerobic Exercise	32.54±3.36	37.27±2.53	45.47±3.51
Diabetic+Aerobic Exercise+Cinnamon Extract	25.74±3.11	40.99±4.13	41.09±6.52
F	19.312	53.295	15.811
p-value	0.001*	0.001*	0.001*

* Indicates a statistically significant difference between groups at $p \leq 0.05$ level. MDA: Malondialdehyde; SOD: Superoxide dismutase; PC: Protein carbonyl.

According to the statistical analysis, aerobic exercise, cinnamon extract supplementation, and their combination significantly increased SOD activity compared with the diabetic control group ($p=0.001$). The greatest improvement in SOD activity was observed in the combined intervention group (D+Ex+CE) ($p=0.001$), with SOD activity approaching the levels observed in healthy control rats.

Furthermore, MDA levels were significantly lower in the combined intervention group than in the diabetic control group ($p=0.001$). The reduction in MDA was greater with the combined intervention than with either aerobic exercise or cinnamon extract alone ($p=0.007$), suggesting a stronger protective effect of the combined strategy against lipid peroxidation.

Regarding PC levels, the combined intervention resulted in the greatest reduction compared with the diabetic control group ($p=0.01$). Although individual interventions produced partial improvements in oxidative stress markers, the combined approach demonstrated superior effects. These findings suggest that aerobic exercise and cinnamon extract may exert complementary antioxidant effects by activating different protective pathways, thereby reducing diabetes-induced oxidative damage in hippocampal tissue.

Conclusion: The findings of this study indicate that eight weeks of aerobic exercise combined with cinnamon extract supplementation improves hippocampal oxidative status in T2DM rats. Increased SOD activity and reduced oxidative damage markers, including MDA and PC, demonstrate the protective effects of this combined intervention. Therefore, the simultaneous application of regular physical activity and natural antioxidant compounds may represent a promising complementary strategy for reducing neurological complications associated with T2DM. The greater improvement observed following the combined intervention compared with either intervention alone further suggests that integrating exercise with antioxidant supplementation may provide broader protection against diabetes-related oxidative damage in the hippocampus. These effects may be related, at least in part, to enhanced endogenous antioxidant defense and attenuation of lipid and protein oxidation. By improving the antioxidant balance within hippocampal tissue, this combined approach may contribute to maintaining neuronal integrity and reducing the vulnerability of neural tissue to diabetes-induced oxidative injury. However, the proposed molecular mechanisms require further investigation, particularly through direct assessment of antioxidant signaling pathways and mitochondrial function. Future studies should also evaluate different doses and durations of cinnamon supplementation and exercise, as well as cognitive and behavioral outcomes, to determine whether the observed biochemical improvements translate into meaningful functional neuroprotection.

Keywords : Oxidative stress; Antioxidant defense; Lipid peroxidation; Neuroprotection

Ethical Considerations: This study was approved by the Animal Ethics Committee of Lorestan University (Ethical code: LU.ECRA.2025.1).

Compliance with Ethical Guidelines: All procedures were performed in accordance with the National Institutes of Health (NIH) Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and the ARRIVE guidelines for reporting animal research.

Conflict of Interest: The author declares that there are no conflicts of interest related to this research.

اثر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره دارچین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ رت‌های دیابتی نوع دو

فاطمه امیدعلی^{۱*}

۱. استادیار گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آیت‌الله العظمی بروجردی (ره)، بروجرد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: دیابت ملیتوس نوع دو با القای استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ همراه است که این پدیده به عنوان یک مکانیسم مهم در نوروپاتی دیابتی و اختلالات شناختی محسوب می‌شود. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره دارچین بر سطوح مالون‌دی‌آلدهید، سوپراکسید دیسموتاز و پروتئین کربونیل در هیپوکامپ رت‌های دیابتی نوع دو بود.

روش تحقیق: تعداد ۳۵ سربت نر نژاد ویستار به پنج گروه (هر گروه هفت سر) شامل: کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابتی+عصاره دارچین، دیابتی+تمرین هوازی و دیابتی+تمرین هوازی+عصاره دارچین تقسیم شدند. القای دیابت از طریق تزریق نیکوتین‌آمید/استرپتوزوتوسین انجام گرفت. مداخلات شامل هشت هفته دویدن روی نوارگردان با شدت متوسط (پنج جلسه در هفته) و/یا دریافت روزانه عصاره دارچین (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت گاواژ بود. سطوح مالون‌دی‌آلدهید (MDA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کربونیل پروتئین (PC) بافت هیپوکامپ به روش الایزا اندازه‌گیری شدند. در تحلیل داده‌ها، با رعایت تمامی پیش‌فرض‌های آماری، از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد ($p \leq 0/05$). یافته‌ها: مداخله ترکیبی (گروه دیابتی + تمرین + عصاره دارچین) بیشترین اثر را نشان داد و فعالیت آنزیم SOD را در مقایسه با تمامی گروه‌های دیابتی به طور معنی‌داری افزایش داد. همچنین، سطوح MDA و PC در این گروه نسبت به گروه کنترل دیابتی به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p=0/001$). هر یک از مداخلات تمرین ورزشی و مصرف عصاره دارچین به تنهایی نیز موجب بهبود این شاخص‌ها در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شدند ($p=0/001$)، اما میزان این بهبود کمتر از اثر مشاهده‌شده در پروتکل ترکیبی بود.

نتیجه‌گیری: هشت هفته تمرین هوازی همراه با عصاره دارچین استرس اکسیداتیو هیپوکامپ را در دیابت نوع دو کاهش می‌دهد که احتمالاً از بروز عوارض سیستم عصبی مرکزی دیابت به ویژه نوروپاتی پیشگیری کند. این استراتژی ممکن است یک رویکرد مکمل امیدوارکننده برای مدیریت عوارض نورولوژیک دیابت محسوب شود.

واژگان کلیدی: استرس اکسیداتیو، دفاع آنتی‌اکسیدانی، پراکسیداسیون لیپیدی، محافظت عصبی

* آدرس نویسنده مسئول: گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آیت‌الله العظمی بروجردی (ره)، بروجرد، ایران. F.omidali@abru.ac.ir

The effect of eight weeks of aerobic training and cinnamon extract consumption on oxidative stress indices in the hippocampus of type 2 diabetic rats

Fatemeh Omidali *

Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Ayatollah Ozma Boroujerdi University, Boroujerd, Iran.

Abstract

Background and Aim: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with the induction of oxidative stress in the hippocampus, which is considered an important mechanism in diabetic neuropathy and cognitive impairment. The present study aimed to investigate the effect of eight weeks of aerobic training and cinnamon extract consumption on the levels of malondialdehyde, superoxide dismutase, and protein carbonyl in the hippocampus of a T2DM rat model. **Materials AND Methods:** Thirty-five male Wistar rats were divided into five groups (seven rats per group), including healthy control, diabetic control, diabetic + cinnamon extract, diabetic + aerobic exercise, and diabetic + aerobic exercise + cinnamon extract. Diabetes induction was performed by nicotinamide/streptozotocin injection. Interventions included eight weeks of moderate-intensity treadmill running (five sessions per week) and/or daily cinnamon extract (200 mg/kg) gavage. The levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and protein carbonyl (PC) in hippocampal tissue were measured by ELISA. In data analysis, one-way analysis of variance and Bonferroni post hoc test were used, observing all statistical assumptions ($p \leq 0.05$). **Results:** The combined intervention (diabetic group + exercise + cinnamon extract) showed the greatest effect and significantly increased SOD enzyme activity compared to all diabetic groups. Also, MDA and PC levels in this group were significantly reduced compared to the diabetic control group ($p=0.001$). Each of the exercise training interventions and cinnamon extract consumption alone also improved these indicators compared to the diabetic control group ($p=0.001$), but the extent of this improvement was less than the effect observed in the combined protocol. **Conclusion:** Eight weeks of aerobic training combined with cinnamon extract reduces hippocampal oxidative stress in T2DM, which may prevent the occurrence of central nervous system complications of diabetes, especially neuropathy. This strategy may be a promising complementary approach for the management of neurological complications of diabetes.

Keywords: Oxidative stress; Antioxidant defense; Lipid peroxidation; Neuroprotection; Metabolic disorders

دیابت ملیتوس نوع دو، یک اختلال متابولیک اپیدمیک با شیوع رو به افزایش در سطح جهانی است (۱). بر اساس گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت، پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۴۵ بیش از ۷۸۳ میلیون نفر به این بیماری مبتلا شوند که این رقم در مقایسه با ۵۳۷ میلیون نفر در سال ۲۰۲۱، افزایشی حدود ۴۶ درصدی را نشان می‌دهد (۲). این بیماری نه تنها هزینه‌های سنگینی بر سیستم‌های بهداشتی-درمانی تحمیل می‌کند، بلکه با طیف گسترده‌ای از عوارض مزمن از جمله نوروپاتی محیطی، نوروپاتی رتینوپاتی و عوارض سیستم عصبی مرکزی همراه است. از میان این عوارض، اختلالات شناختی و آسیب‌های هیپوکامپ، اگرچه کمتر شناخته‌شده، اما تأثیر عمیقی بر کیفیت زندگی بیماران دارند (۳).

هیپرگلیسمی مزمن به‌عنوان عامل اصلی در پاتوژنز عوارض عصبی دیابت شناخته می‌شود. افزایش غلظت گلوکز خون از طریق فعال‌سازی مسیرهای بیوشیمیایی مختلف، از جمله مسیر پلی‌آل، تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) و فعال‌سازی پروتئین کیناز C، منجر به تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن^۱ (ROS) شده و زمینه را برای بروز استرس اکسیداتیو و آسیب‌های سلولی فراهم می‌کند (۴، ۵). این گونه‌های واکنش‌پذیر با فعال‌سازی مسیرهای التهابی نظیر فاکتور هسته‌ای کاپا B^۲ (NF-κB) و ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو را تشدید می‌کنند (۶). در نتیجه، عدم تعادل میان عوامل اکسیدان و آنتی‌اکسیدان موجب آسیب به ماکرومولکول‌های حیاتی سلول می‌شود که از مهم‌ترین نموده‌های آن می‌توان به پراکسیداسیون لیپیدها و اکسیداسیون پروتئین‌ها، به‌ترتیب قابل‌ارزیابی با شاخص‌های مالون‌دی‌آلدئید^۳ (MDA) و کربونیل پروتئین^۴ (PC)، اشاره کرد (۷، ۸). این آسیب‌های اکسیداتیو به‌تدریج در بافت‌های عصبی تجمع یافته و از طریق ایجاد اختلال در ساختار و عملکرد سلول‌های عصبی، زمینه‌ساز بروز ناهنجاری‌های نورونی می‌شوند. در میان نواحی مختلف مغز، هیپوکامپ به دلیل ویژگی‌های ساختاری و عملکردی منحصر به فرد خود، آسیب‌پذیری بالایی در برابر استرس اکسیداتیو دارد. این ناحیه که نقش مرکزی در فرآیندهای حافظه و یادگیری ایفا می‌کند، دارای تراکم بالایی از گیرنده‌های^۵ (NMDA) و متابولیسم اکسیداتیو بسیار فعال است (۹). این ویژگی‌ها، هیپوکامپ را در برابر افزایش ROS ناشی از هایپرگلیسمی حساس می‌کند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو هیپوکامپ، یک مکانیسم کلیدی در ایجاد و پیشرفت نوروپاتی دیابتی و اختلال شناختی است (۱۰-۱۲). این تغییرات بیوشیمیایی از طریق مهار مسیرهای سیگنالینگ فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز/گیرنده کیناز B^۶ (BDNF/TrkB) و القای آپوپتوز، به آسیب نورونی و در نهایت زوال عقل دیابتی منجر می‌شوند (۱۳). مطالعه لی و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که در مدل موش‌های دیابتی، سطح PC در ناحیه CA1 هیپوکامپ به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده آسیب اکسیداتیو به پروتئین‌ها در این ناحیه حساس مغزی است (۱۴). بنابراین، شناسایی استراتژی‌های مؤثر برای پیشگیری یا کاهش آسیب اکسیداتیو هیپوکامپ، به یک اولویت پژوهشی تبدیل شده است.

در سال‌های اخیر، توجه پژوهشگران به مداخلات غیردارویی و به ویژه ترکیبی برای کاهش استرس اکسیداتیو در دیابت معطوف شده است. تمرین هوازی، به عنوان یک مداخله ایمن، کم‌هزینه و در دسترس، اثرات محافظتی متعددی بر سیستم عصبی مرکزی

¹ Reactive oxygen species

² Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

³ Malondialdehyde

⁴ Protein carbonyl

⁵ N-methyl-D-aspartate receptor/NMDA receptor or NMDAR

⁶ Brain-Derived Neurotrophic Factor/Tropomyosin receptor kinase B

دارد. شواهد نشان می‌دهد که تمرین استقامتی از طریق فعال‌سازی مسیر فاکتور هسته‌ای Nrf2⁷، باعث افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله سوپراکسیددسموتاز² (SOD)، کاتالاز³ (CAT) و گلوکاتایون پراکسیداز⁴ (GPx) می‌شود (۱۵)، همچنین، فعالیت بدنی سطح فاکتور بیوزنزمیتوکندری⁵ (PGC-1α) را افزایش داده و از این طریق بیوزنزمیتوکندری را تحریک کرده و تولید ROS میتوکندری را از طریق تعدیل کمپلکس‌های زنجیره تنفسی کاهش می‌دهد (۱۶). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که تمرین منظم هوازی می‌تواند سطح MDA و PC را در بافت مغز موش‌های دیابتی کاهش داده و فعالیت SOD را افزایش دهد (۱۷، ۱۸). با این حال، چگونگی پاسخ بافت هیپوکامپ به این مداخلات هنوز به‌طور کامل روشن نشده است و انجام مطالعات بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. همزمان، عصاره هیدروالکلی دارچین^۶، به دلیل ترکیبات زیست‌فعال خود از جمله سینامالدهید^۷، اوژنول^۸ و پروسیانیدین نوع A^۹، توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۱۹). این عصاره به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی شناخته می‌شود. نتایج مطالعه نازارنو و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که مکانیسم اثر آن شامل مهار آنزیم‌های کلیدی دخیل در هیپرگلیسمی α-گلوکوزیداز و بازدارنده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز-۴^{۱۰} (DPP-4)، خنثی‌سازی مستقیم رادیکال‌های آزاد از طریق اهدای الکترون، و فعال‌سازی مسیر Nrf2/ARE است (۲۰). همچنین ملازاده و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که ترکیبات پلی‌فنولی موجود در دارچین می‌تواند سطح MDA و PC را در بافت‌های عصبی موش‌های دیابتی کاهش دهند (۲۱). همچنین، یافته‌های جین و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که مصرف دارچین به مدت شش الی هشت هفته با کاهش نشانگرهای التهابی و بهبود عملکرد آنتی‌اکسیدانی در مدل‌های حیوانی دیابتی شده همراه است (۲۲). با این وجود، بیشتر این مطالعات بر بافت کبد یا کلیه متمرکز بوده و تعداد اندکی از آن‌ها اثرات این عصاره را بر هیپوکامپ بررسی کرده‌اند.

با وجود شواهد قابل توجه درباره اثرات سودمند تمرین هوازی و عصاره دارچین به‌صورت مجزا بر کاهش استرس اکسیداتیو در بافت‌های عصبی، اطلاعات موجود در خصوص اثرات همزمان این دو مداخله، به‌ویژه در بافت هیپوکامپ و در شرایط دیابت نوع دو، همچنان محدود است. از این‌رو، بررسی اثرات ترکیبی تمرین هوازی و مصرف عصاره دارچین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو می‌تواند به درک بهتر تعامل احتمالی این دو مداخله کمک کند. بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی این موضوع بود که آیا هشت هفته تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره دارچین، در مقایسه با هر یک از این مداخلات به‌تنهایی، می‌تواند فعالیت SOD را افزایش داده و سطوح MDA و PC را در هیپوکامپ رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو کاهش دهد.

روش تحقیق

⁷ Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2

¹ Superoxide Dismutase

² Catalase

⁴ Glutathione Peroxidase

⁴ Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha

⁵ Cinnamomum verum

⁷ Cinnamaldehyde

⁸ Eugenol

⁸ Procyanidin type A

⁹ Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor

تمامی مراحل آزمایشی توسط کمیته اخلاق در پژوهش بر حیوانات دانشگاه لرستان با کد اخلاق LU.ECRA.2025.1 تأیید شد. مطالعه دقیقاً مطابق با راهنمای مؤسسه ملی سلامت (NIH) برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (نسخه هشتم، ۲۰۱۱) و دستورالعمل‌های ARRIVE برای گزارش‌دهی تحقیقات حیوانی انجام گردید.

نمونه‌ها و شرایط نگهداری: تعداد ۳۵ سر رت نر نژاد ویستار (هشت هفته سن، وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم) از مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی لرستان خریداری شدند. حیوانات در قفس‌های استاندارد پلی‌کربنات تحت شرایط کنترل‌شده (دمای 24 ± 1 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 50 ± 5 درصد، چرخه ۱۲:۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی) با دسترسی آزاد به غذای استاندارد آزمایشگاهی و آب نگهداری شدند.

القای دیابت ملیتوس نوع ۲: پس از یک هفته دوره سازگاری، دیابت نوع دو در ۲۸ سر رت با استفاده از یک پروتکل دو مرحله‌ای معتبر القا گردید (۲۳). به طور خلاصه، رت‌ها ابتدا یک نوبت تزریق درون‌صفافی (i.p.) نیکوتین‌آمید (۹۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، حل شده در سرم فیزیولوژی فرمال) دریافت کردند. پانزده دقیقه بعد، دوز پایینی از استرپتوزوتوسین (STZ)؛ ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، حل شده در بافر سیترات سدیم ۰/۱ مولار سرد با $pH = 5/4$ از طریق تزریق درون‌صفافی تجویز گردید. پنج روز پس از تزریق، سطح گلوکز خون ناشتا از طریق ورید دمی و پس از شش ساعت ناشتایی با استفاده از دستگاه گلوکومتر قابل حمل (Roche, Accu-Chek Performa، آلمان) اندازه‌گیری شد. هیپرگلیسمی پایدار با دو اندازه‌گیری متوالی گلوکز خون ناشتا با فاصله ۴۸ ساعت تأیید گردید. بر اساس معیارهای مطالعه، رت‌های دارای غلظت گلوکز خون ناشتا بین ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. تمامی حیوانات پس از القای دیابت در این محدوده قرار داشتند؛ بنابراین، هیچ رتی به دلیل عدم دستیابی به معیارهای دیابت از مطالعه حذف نشد.

دوره آشناسازی با نوارگردان^۱: پیش از مداخله اصلی، تمامی رت‌ها (شامل گروه‌های غیرتمرین‌کننده) تحت یک پروتکل یک‌هفته‌ای روزانه‌سازی با نوارگردان قرار گرفتند تا استرس به حداقل برسد (پنج دقیقه در روز با سرعت پنج متر بر دقیقه، شیب صفر درجه). متعاقباً، پروتکل هشت هفته‌ای تمرین هوازی برای گروه‌های تمرین‌کننده تعیین شده آغاز گردید (جدول ۱) (۲۴).

گروه‌بندی و تصادفی‌سازی^۲: در این مطالعه، ۲۸ سر رت دیابتی‌شده به همراه هفت سر رت غیردیابتی (در مجموع ۳۵ سر رت) با استفاده از روش تصادفی‌سازی ساده مبتنی بر دنباله اعداد تصادفی تولیدشده توسط کامپیوتر به یکی از پنج گروه آزمایشی (هر گروه هفت سر رت) تخصیص داده شدند: گروه کنترل سالم (HC) شامل رت‌های غیردیابتی بدون هیچ گونه مداخله؛ گروه کنترل دیابتی^۳ (DC) شامل رت‌های دیابتی بدون هیچ گونه مداخله؛ گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره دارچین^۴ (D+CE) شامل رت‌های دیابتی که روزانه از طریق گاواژ عصاره دارچین دریافت نمودند؛ گروه دیابتی انجام‌دهنده تمرین هوازی^۵ (D+Ex) شامل رت‌های دیابتی که تحت پروتکل تمرین هوازی قرار گرفتند؛ و گروه دیابتی انجام‌دهنده تمرین هوازی همراه با دریافت عصاره دارچین

¹ Habituation

² Randomization

³ Diabetic Control Group

⁴ Diabetic group receiving cinnamon extract

⁵ Diabetic group performing aerobic exercise

^۱(D+Ex+CE) شامل رت‌های دیابتی که هم پروتکل تمرین هوازی را انجام دادند و هم روزانه عصاره دارچین را از طریق گاوژ دریافت نمودند.

پروتکل تمرین هوازی: حیوانات در گروه‌های D+Ex و D+Ex+CE یک برنامه هشت هفته‌ای دویدن هوازی با شدت متوسط روی نوارگردان موتوری مخصوص جوندگان (مدل آدرخش پنج، شرکت پیشرو اندیشه صنعت، ایران) انجام دادند. پروتکل شامل پنج جلسه در هفته بود. به منظور ایمنی و آشناسازی، تمامی رت‌ها (شامل گروه‌های غیرتمرین‌کننده) پیش از مداخله اصلی، یک دوره یک هفته‌ای آشناسازی (پنج دقیقه در روز با سرعت پنج متر بر دقیقه، شیب صفر درجه) را پشت سر گذاشتند. تمامی جلسات تمرین با شیب صفر درجه انجام شد. هر جلسه شامل پنج دقیقه گرم کردن با سرعت پنج متر بر دقیقه و پنج دقیقه سرد کردن با سرعت پنج متر بر دقیقه بود که در مدت زمان کل درج شده در جدول شماره ۱ محاسبه نشده است. شدت تمرین معادل تقریباً ۶۰-۷۰ درصد حداکثر ظرفیت دویدن بود که بر اساس مطالعات اعتبارسنجی پیشین در رت‌های نژاد ویستار تعیین گردید (۲۴).

جدول شماره ۱- پروتکل تمرین هوازی پیشرونده ۸ هفته‌ای

هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
۱۰	۱۰	۱۴-۱۵	۱۴-۱۵	۱۷-۱۸	۱۷-۱۸	۲۰	۲۱
سرعت (متر بر دقیقه)							
۱۰	۱۰	۲۰	۳۰	۳۰	۴۰	۴۰	۴۰
مدت (دقیقه)							

مکمل‌یاری با عصاره دارچین: عصاره هیدروالکلی پوست درخت دارچین به روش ماسراسیون و مطابق با روش توصیف‌شده در مطالعات پیشین تهیه شد. به‌طور خلاصه، ۱۰۰ گرم پودر پوست دارچین در یک لیتر اتانول ۷۰ درصد (اتانول: آب با نسبت ۳۰:۷۰) به مدت ۷۲ ساعت در دمای اتاق و با تکان دادن متناوب خیسانده شد. سپس، مخلوط حاصل صاف شد و حلال آن با استفاده از دستگاه تبخیرکننده دوار و تحت فشار کاهش یافته در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد تبخیر گردید تا عصاره خشک به دست آید. عصاره تا زمان استفاده در ویال‌های تیره و در دمای چهار درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای تجویز، عصاره به تازگی در محلول ۵ درصد کربوکسی‌متیل سلولز به‌عنوان حامل حل گردید. رت‌های گروه دریافت‌کننده دارچین و گروه دریافت‌کننده هم‌زمان تمرین و دارچین، روزانه یک نوبت عصاره دارچین را از طریق گاوژ خوراکی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. در گروه ترکیبی (D+Ex+CE)، گاوژ ۳۰ دقیقه قبل از هر جلسه تمرین انجام می‌شد تا سطوح پلاسمایی دارچین در طول تمرین به حداکثر برسد. رت‌های گروه‌های HC، DC و D+Ex روزانه حجم معادلی از محلول حامل CMC (پنج درصد) را از طریق گاوژ (پنج میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن) دریافت کردند تا استرس ناشی از گاوژ کنترل شود (۲۴).

نمونه‌برداری و آماده‌سازی بافت: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، تمامی حیوانات به مدت یک شب ناشتا شدند. پس از بیهوشی عمیق با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، جفزه قفسه سینه باز شده و خون از طریق پونکسیون قلبی (خون‌گیری مستقیم از قلب) جمع‌آوری گردید. متعاقباً، حیوانات به صورت ترانس‌کاردیال (از طریق قلب) با ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول سالین بافری فسفات PBS، (pH= ۷/۴) سرد پرفیوژن (شستشوی عروقی) شدند. مغز به سرعت خارج گردید و هیپوکمپ از هر دو نیمکره بر روی صفحه سرد با استفاده از نشانه‌های استاندارد آناتومیک به دقت تشریح و جدا شد. بافت‌های هیپوکمپ بلافاصله توزین شدند (میانگین وزن: 12 ± 95 میلی‌گرم)، در نیتروژن مایع به سرعت منجمد شده و برای آنالیزهای بیوشیمیایی بعدی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

¹ Diabetic group performing aerobic exercise along with receiving cinnamon extract

آنالیز بیوشیمیایی: بافت‌های هیپوکمپ در بافر لیز سرد RIPA Tris-HCl ۵۰ میلی‌مولار با pH= ۷/۴، NaCl ۱۵۰ میلی‌مولار، Triton ۱X-100 درصد، SDS ۰/۱ درصد، داکسی کولات سدیم ۰/۵ درصد، همراه با کوکتل مهارکننده پروتئاز هموژنیزه شدند. هموژنات‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای چهار درجه سانتی‌گراد با نیروی $g \times 12000$ سانتریفیوژ شدند و مایع رویی (سوپرناتانت) حاصل برای اندازه‌گیری‌ها استفاده گردید.

غلظت MDA به عنوان نشانگر پراکسیداسیون لیپیدی با استفاده از کیت سنجش مواد واکنش‌دهنده با تیوباربیتوریک اسید (TBARS) (شرکت ZellBio GmbH، آلمان) اندازه‌گیری شد. جذب نوری در طول موج ۵۳۲ نانومتر با استفاده از دستگاه ریدر میکروپلیت خوانده شد. نتایج بر حسب نانومول بر میلی‌گرم بیان گردید. فعالیت آنزیم SOD با استفاده از کیت سنجش رنگ‌سنجی (شرکت ZellBio GmbH، آلمان) بر اساس مهار احیای نیتروبلو تترازولیوم (NBT) تعیین گردید. جذب نوری در طول موج ۵۶۰ نانومتر با استفاده از دستگاه ریدر میکروپلیت خوانده شد. فعالیت آنزیم بر حسب واحد بر میلی‌گرم بیان می‌شود. میزان PC به عنوان شاخص اکسیداسیون پروتئین با استفاده از کیت سنجش مبتنی بر ۴،۲-دی‌نیتروفنیل‌هیدرازین^۱ (DNPH) تعیین گردید (شرکت Cayman Chemical، آمریکا). جذب نوری در طول موج ۳۷۰ نانومتر با استفاده از دستگاه ریدر میکروپلیت خوانده شد. نتایج بر حسب نانومول بر میلی‌گرم پروتئین بافت بیان شد.

روش‌های تحلیل آماری: داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (SD) گزارش شدند. پیش از انجام تحلیل‌ها، نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک^۲ و همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لوین^۳ بررسی و تأیید شد ($p > 0.05$). همچنین وجود داده‌های پرت با استفاده از نمودار جعبه‌ای (Box Plot) ارزیابی شد و هیچ داده پرت معناداری مشاهده نشد. برای مقایسه شاخص‌های استرس اکسیداتیو بین گروه‌های مختلف از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (One-Way ANOVA) استفاده شد. در صورت مشاهده اثر معنی‌دار گروه، مقایسه‌های زوجی با استفاده از آزمون تعقیبی بونفرونی انجام گرفت. سطح معنی‌داری آماری ($p \leq 0.05$) در نظر گرفته شد. تمامی تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام شدند.

یافته‌ها

نتایج آزمون شاپیرو-ویلک و لون نشان داد که پیش‌فرض‌های لازم برای استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه برای تمامی متغیرهای مورد بررسی برقرار بود (همه موارد $p > 0.05$).

جدول شماره ۲- آمار توصیفی (میانگین $\pm$ انحراف معیار) برای شاخص‌های استرس اکسیداتیو در هیپوکمپ در گروه‌های مختلف مطالعه

شاخص	کنترل سالم (7=n)	کنترل دیابتی (7=n)	دیابتی + دارچین (7=n)	دیابتی + تمرین (7=n)	دیابتی + تمرین + دارچین (7=n)
مالون دی‌آلدهید (نانومول بر میلی‌گرم)	۲۰/۲۲ $\pm$ ۲/۰۳	۳۳/۸۳ $\pm$ ۴/۰۰	۳۰/۹۳ $\pm$ ۴/۰۴	۳۲/۵۴ $\pm$ ۳/۳۶	۲۵/۷۴ $\pm$ ۳/۱۱
سوپر اکسید دیسموتاز (واحد بر میلی‌گرم)	۴۲/۶۴ $\pm$ ۲/۵۴	۲۳/۱۷ $\pm$ ۱/۵۶	۳۴/۲۰ $\pm$ ۲/۵۹	۳۷/۲۷ $\pm$ ۲/۵۳	۴۰/۹۹ $\pm$ ۴/۱۳

^۱ 4,2--Dinitrophenylhydrazine (DNPH)

^۲ Shapiro-Wilk test

^۳ Levine test

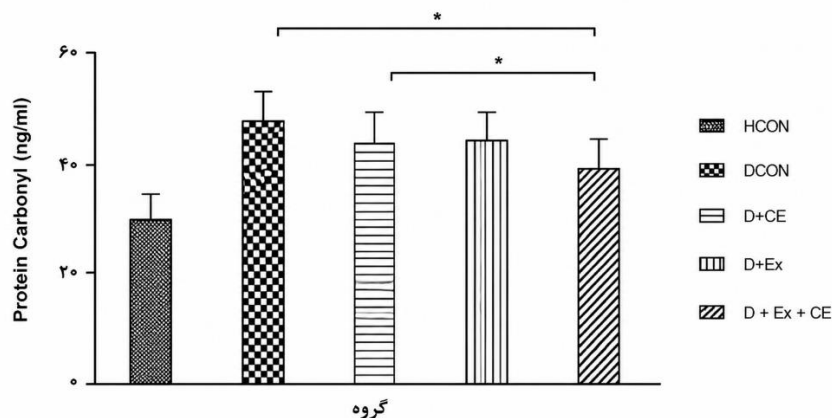
شاخص	کنترل سالم (n=7)	کنترل دیابتی (n=7)	دیابتی + دارچین (n=7)	دیابتی + تمرین (n=7)	دیابتی + تمرین + دارچین (n=7)
کربونیل پروتئین (نانومول بر میلی گرم پروتئین بافت)	30/54 ± 1/56	50/21 ± 5/55	45/83 ± 6/05	45/47 ± 3/51	41/09 ± 5/52

جدول شماره ۳- مقایسه های زوجی (با تصحیح بونفرونی) برای شاخص های استرس اکسیداتیو در هیپوکمپ

شاخص ها	مقایسه (گروه ۱ در مقابل گروه ۲)	تفاوت میانگین (I-J)	خطای استاندارد	مقدار p
کربونیل پروتئین	کنترل دیابتی در مقابل دیابتی + دارچین	4/381	1/432	*0/027
	کنترل دیابتی در مقابل دیابتی + تمرین	4/746	1/439	*0/012
	کنترل دیابتی در مقابل دیابتی + تمرین + دارچین	9/117	1/454	*0/001
سوپراکسید دیسموتاز	کنترل دیابتی در مقابل دیابتی + دارچین	-11/190	1/432	*0/001
	کنترل دیابتی در مقابل دیابتی + تمرین	-13/786	1/439	*0/001
	کنترل دیابتی در مقابل دیابتی + تمرین + دارچین	-18/332	1/454	*0/001
	دیابتی + دارچین در مقابل دیابتی + تمرین	-7/143	1/441	*0/001
مالون دی آلدئید	دیابتی + تمرین در مقابل دیابتی + تمرین + دارچین	-4/546	1/491	*0/049
	دیابتی + تمرین در مقابل دیابتی + تمرین + دارچین	-8/091	1/454	*0/001
	کنترل دیابتی در مقابل دیابتی + تمرین + دارچین	-6/346	1/432	*0/001
	کنترل دیابتی در مقابل دیابتی + دارچین	-1/285	1/439	*0/029

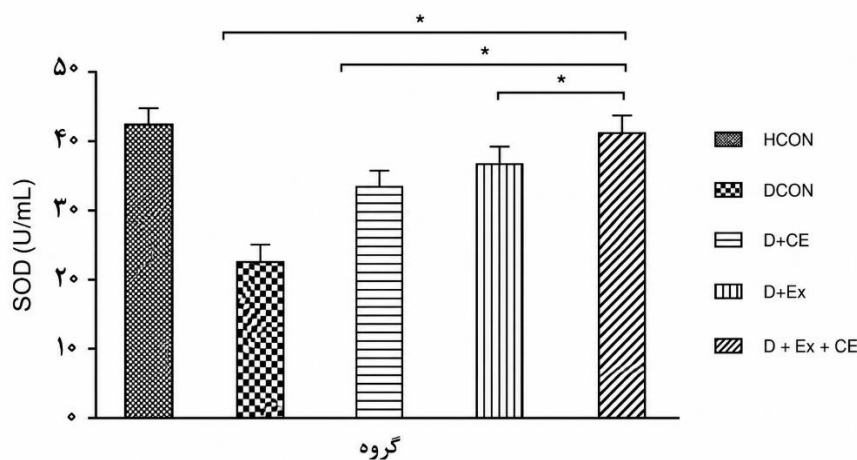
*نشانه تفاوت معنی داری بین گروه ها در سطح (p ≤ 0/05).

کربونیل پروتئین (PC): نتایج تحلیل واریانس یکراهه نشان داد که بین گروه های مطالعه از نظر سطوح کربونیل پروتئین در بافت هیپوکمپ تفاوت معنی داری وجود دارد (p=0/001، F(4/30)=15/745). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که گروه دیابتی همراه با تمرین هوازی و مصرف عصاره دارچین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی دارای سطوح PC به طور معنی داری پایین تری بود (p=0/018). همچنین گروه کنترل سالم نسبت به تمامی گروه های دیابتی مقادیر PC پایین تری نشان داد (p=0/001). با این حال، اختلاف بین گروه های D+CE، D+Ex، و D+Ex+CE از نظر آماری معنی دار نبود (p > 0/05). این یافته ها نشان می دهد مداخله ترکیبی تمرین هوازی و عصاره دارچین توانسته است آسیب اکسیداتیو پروتئین ها را در هیپوکمپ موش های دیابتی کاهش دهد. (جدول ۳ و نمودار ۱).



شکل ۱. نمودار میله‌ای مقایسه سطوح PC در بافت هیپوکمپ بین گروه‌های مختلف مطالعه (*نشانه تفاوت معنی داری بین گروه‌ها در سطح $p \leq 0.05$). راهنما: D: دیابتی؛ CE: عصاره دارچین؛ Ex: تمرین؛ D+Ex+CE: گروه ترکیبی دیابتی + تمرین + دارچین؛ D+CE: دیابتی + دارچین؛ HCON: کنترل سالم. DCON: کنترل دیابتی

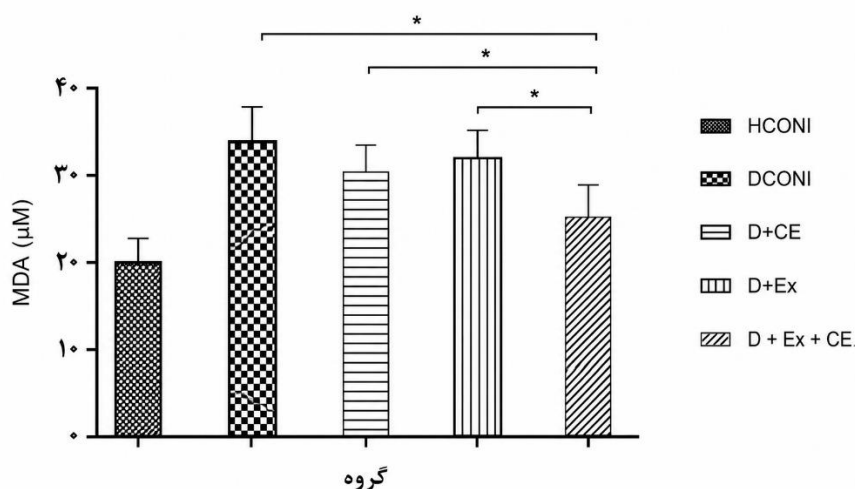
فعالیت آنزیم SOD: نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که فعالیت آنزیم SOD در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری داشت ($F(4/30) = 53/205$, $p < 0.001$). مقایسه‌های زوجی بونفرونی نشان داد که هر سه گروه مداخله D+CE، D+Ex و D+Ex+CE فعالیت SOD بالاتری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشتند همگی ($p < 0.001$). همچنین فعالیت SOD در گروه D+Ex+CE نسبت به گروه D+CE به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p = 0.001$), اما اختلاف آن با گروه D+Ex معنی‌دار نبود ($p = 0.187$). علاوه بر این، بین گروه D+Ex+CE و گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p = 0.100$). که نشان می‌دهد مداخله ترکیبی توانسته است فعالیت آنزیم SOD را تقریباً به سطح طبیعی بازگرداند (نمودار ۲، جدول ۳).



شکل ۲. نمودار میله‌ای نشان‌دهنده فعالیت تعدیل‌شده آنزیم SOD پس از مداخله در بافت هیپوکمپ در گروه‌های

مختلف مطالعه (*نشانه تفاوت معنی داری بین گروه ها در سطح $p \leq 0.05$). راهنما : D: دیابتی؛ CE: عصاره دارچین؛ Ex: تمرین؛ D+Ex+CE: گروه ترکیبی دیابتی + تمرین + دارچین؛ D+CE: دیابتی + دارچین HCON: کنترل سالم . DCON: کنترل دیابتی

سطوح MDA: نتایج تحلیل واریانس یکراهه نشان داد که بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر سطوح MDA در بافت هیپوکمپ تفاوت معنی داری وجود دارد ($p=0.001$)، $F(4/30)=19.312$. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که سطوح MDA در گروه دیابتی همراه با تمرین هوازی و مصرف عصاره دارچین به‌طور معنی داری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود ($p=0.001$)، همچنین، سطوح MDA در گروه D+Ex+CE در مقایسه با گروه D+Ex نیز به‌طور معنی داری پایین‌تر بود ($p=0.007$)، با این حال، بین گروه کنترل دیابتی و گروه دریافت‌کننده عصاره دارچین و نیز بین گروه کنترل دیابتی و گروه تمرین هوازی تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($p > 0.05$). این یافته‌ها نشان می‌دهد که مداخله ترکیبی تمرین هوازی و عصاره دارچین در کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو مؤثرتر از هر یک از مداخلات به‌تنهایی بوده است (نمودار ۳ و جدول ۳).



شکل ۳. نشان‌دهنده سطوح تعدیل‌شده MDA پس از مداخله در بافت هیپوکمپ در گروه‌های مختلف مطالعه (*نشانه تفاوت معنی داری بین گروه ها در سطح $p \leq 0.05$). راهنما : D: دیابتی؛ CE: عصاره دارچین؛ Ex: تمرین؛ D+Ex+CE: گروه ترکیبی دیابتی + تمرین + دارچین؛ D+CE: دیابتی + دارچین HCON: کنترل سالم . DCON: کنترل دیابتی

بحث

بر اساس یافته‌های این مطالعه، یک دوره هشت‌هفته‌ای مداخله ترکیبی شامل ورزش هوازی و مصرف عصاره دارچین (CE) موجب بهبود قابل‌توجه وضعیت استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ شد. این مداخله با افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD و کاهش شاخص‌های آسیب اکسیداتیو شامل MDA و PC همراه بود. در حالی

که ورزش هوازی یا عصاره دارچین به تنهایی در برخی شاخص‌ها اثرات مطلوبی نشان دادند، بیشترین میزان بهبود در گروه دریافت‌کننده مداخله ترکیبی (D+Ex+CE) مشاهده شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ترکیب ورزش هوازی و عصاره دارچین احتمالاً از طریق اثرات مکمل یا هم‌افزای آنتی‌اکسیدانی، در کاهش استرس اکسیداتیو و محافظت از بافت هیپوکامپ در شرایط دیابت مؤثرتر از هر یک از این مداخلات به تنهایی عمل می‌کند.

یافته‌های ما با ادراک فعلی از پاتوفیزیولوژی استرس اکسیداتیو در انسفالوپاتی دیابتی همسو است و تا حدی آن را گسترش می‌دهد. نقص عمیق در فعالیت SOD هیپوکامپ که در گروه کنترل دیابتی (DC) مشاهده شد، احتمالاً نمایانگر یک نقص مرکزی در دفاع آنزیمی اولیه در برابر رادیکال‌های سوپراکسید است که به نظر می‌رسد از ویژگی‌های بارز عوارض دیابت باشد (۴). این اختلال، محیطی مناسب برای پراکسیداسیون لیپیدها و پروتئین‌ها ایجاد می‌کند، همان‌طور که با افزایش سطح MDA و PC در گروه DC ما تأیید شد (۲۵). بنابراین، بازیابی فعالیت SOD از طریق مداخلات ترکیبی، یک هدف درمانی محوری به نظر می‌رسد. بهبود قابل توجه فعالیت SOD تنها با تمرین هوازی در گروه (D+Ex) احتمالاً از نظر مکانیسمی با فعال‌شدن مسیرهای سیگنالینگ ناشی از تمرین هوازی مرتبط است. فعالیت بدنی به عنوان یک فعال‌کننده شناخته شده PGC-1 α در نظر گرفته می‌شود که تنظیم‌کننده اصلی بیوزنز میتوکندری و بیان ژن آنتی‌اکسیدانی است (۲۶). فعالیت هوازی از طریق فعال کردن PGC-1 α و عامل پایین دست آن SIRT3، بیان و فعالیت SOD میتوکندری (SOD2) را افزایش می‌دهد و ظرفیت این اندامک را برای خنثی‌سازی سوپراکسید در منبع آن بالا می‌برد (۲۷). این مسیر می‌تواند زیربنای افزایش قابل توجه SOD مشاهده شده در مطالعه حاضر باشد و به طور بالقوه مستقیماً با استرس اکسیداتیو میتوکندریایی که در دیابت شایع است، مقابله کند.

اگرچه مطالعات اندکی به بررسی هم‌زمان اثر تمرین هوازی و مداخله‌های گیاهی بر شاخص‌های اکسیداتیو هیپوکامپ در دیابت نوع دو پرداخته‌اند، با اتکا به پژوهش‌های نزدیک از نظر هدف و روش‌شناسی، می‌توان یافته‌های حاضر را تفسیر کرد. در راستای نتایج مطالعه حاضر، علی‌پور و همکاران (۱۳۹۱) گزارش کردند که هشت هفته تمرین هوازی روی تردمیل در موش‌های صحرایی دیابتی، فعالیت آنزیم SOD را در هیپوکامپ به طور معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی بدون تمرین افزایش می‌دهد (۲۸). در مقابل، لاپلین و همکاران (۲۰۰۹) نتایج متفاوتی را گزارش کردند. آنان نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی در موش‌های دیابتی شده با STZ نه تنها موجب افزایش SOD نشد، بلکه سطح ایزوفرم سیتوزولی آن (Cu,Zn-SOD) را در بافت مغز کاهش داد و تأثیر معنی‌داری بر فعالیت کل SOD نداشت (۲۹). این تفاوت در یافته‌ها ممکن است ناشی از تفاوت در نوع بافت مورد بررسی (هیپوکامپ در برابر کل مغز)، مدل دیابت، شدت و ویژگی‌های پروتکل تمرینی و نیز روش‌های سنجش شاخص‌های اکسیداتیو باشد.

اثر بخشی عصاره دارچین در گروه (D+CE) تا حد زیادی توسط محتوای غنی آن از پلی‌فنول‌های زیست‌فعال، مانند سینامالدهید و پروسیانیدین‌ها پشتیبانی می‌شود. این ترکیبات احتمالاً فعال‌کننده‌های قوی مسیر فاکتور هسته‌ای Nrf2 محسوب می‌شوند (۳۰). تحت استرس اکسیداتیو، Nrf2 به هسته منتقل می‌شود و به عنصر پاسخ آنتی‌اکسیدانی (ARE) متصل می‌گردد و رونویسی مجموعه‌ای از آنزیم‌های محافظت‌کننده سلولی، از جمله SOD، گلوکاتاتیون پراکسیداز و کاتالاز را آغاز می‌کند (۳۱). بنابراین، یافته‌های مطالعه حاضر مبنی بر کاهش استرس اکسیداتیو هیپوکامپ متعاقب مصرف عصاره دارچین با شواهد گردآوری شده در گزارش جین و همکاران (۲۰۲۳) همسو است. این مطالعه نظام‌مند که ۵۰ مطالعه را بین سال‌های ۲۰۰۲ تا ۲۰۲۲ بررسی کرده است، نشان می‌دهد که ترکیبات پلی‌فنولی (به ویژه فلاونوئیدها) از طریق مهار استرس اکسیداتیو و التهاب، از عوارض دیابت پیشگیری می‌کنند (۲۲). به طور خاص، این مقاله پژوهشی، اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی را به عنوان مکانیسم کلیدی این ترکیبات معرفی می‌کند.

یافته ما مبنی بر افزایش فعالیت SOD و کاهش MDA و PC در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره دارچین (D+CE) و ترکیبی (D+Ex+CE) با این مکانیسم پیشنهادی مطابقت دارد. بنابراین، مطالعه ما اثربخشی پلی‌فنول‌ها را در کاهش عوارض دیابت تأیید می‌کند و از سوی دیگر با تمرکز بر بافت هیپوکامپ، دانش فعلی را گسترش می‌دهد.

اثر هم‌افزایی مشاهده‌شده در گروه D+Ex+CE مهم‌ترین یافته مطالعه حاضر است. به نظر می‌رسد تمرین هوازی در درجه اول محور PGC-1 α /SIRT3 فعال می‌کند و بدین ترتیب ظرفیت آنتی‌اکسیدانی میتوکندری را بهینه می‌نماید (۳۲)، در حالی که پلی‌فنول‌های دارچین هم‌زمان مسیر Nrf2/ARE را فعال کرده و موجب افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سلولی می‌شوند (۳۳). فعال‌سازی هم‌زمان مسیرهای دفاع آنتی‌اکسیدانی توسط تمرین هوازی و ترکیبات زیست‌فعال دارچین، احتمالاً موجب ایجاد شبکه آنتی‌اکسیدانی قوی‌تر و کارآمدتری نسبت به هر یک از این مداخلات به‌تنهایی می‌شود. علاوه بر این، ممکن است تمرین هوازی فراهمی زیستی یا جذب سلولی ترکیبات فعال دارچین را بهبود بخشد، در حالی که اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و متابولیکی دارچین نیز بتواند پاسخ‌های سازشی ناشی از تمرین را تقویت کرده و در نهایت اثرات هم‌افزایی در کاهش استرس اکسیداتیو ایجاد کند (۳۴). هم‌سو با یافته‌های مطالعه حاضر، کیم و همکاران (۲۰۱۵) در مدل رت‌های مبتلا به دیابت نوع دو نشان دادند که پنج هفته تمرین روی تردمیل به‌طور معنی‌داری از کاهش سطح SOD1 و افزایش سطح MDA در بافت هیپوکامپ جلوگیری می‌کند. در آن مطالعه، گروه دیابتی تمرین‌کرده در مقایسه با گروه دیابتی بدون تمرین، افزایش معنی‌داری در سطح SOD₁ و کاهش معنی‌داری در سطح MDA نشان داد که با الگوی مشاهده‌شده در گروه D+Ex مطالعه حاضر همخوانی دارد (۳۵).

در تأیید یافته مطالعه حاضر، المحیمد و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که تجویز خوراکی دارچین به مدت شش هفته در رت‌های دیابتی، به‌طور معنی‌داری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام^۱ (TAC) را افزایش و تغییرات دژنراتیو هیپوکامپ را کاهش می‌دهد (۳۶). کاهش سطح MDA و PC، به‌ویژه در گروه ترکیبی، ممکن است نتیجه عملکردی مستقیم این وضعیت آنتی‌اکسیدانی افزایش‌یافته باشد. کاهش قابل‌توجه این نشانگرهای آسیب در گروه D+Ex+CE احتمالاً اعتبار عملکردی را برای ظرفیت آنتی‌اکسیدانی افزایش‌یافته حاصل از فعال‌سازی مسیر دوگانه پیشنهادی فراهم می‌کند. MDA پایین‌تر احتمالاً نشان‌دهنده کاهش پراکسیداسیون لیپیدی است که می‌تواند یکپارچگی غشای عصبی را حفظ کند. به‌ویژه کاهش محتوای PC حیاتی به نظر می‌رسد، زیرا کربونیل‌اسیون پروتئین اغلب برگشت‌ناپذیر است و می‌تواند منجر به از دست دادن عملکرد پروتئین، تجمع و اختلال در فرآیندهای سلولی شود (۳۷). با کاهش این آسیب، به نظر می‌رسد مداخله ترکیبی بتواند به حفظ انعطاف‌پذیری سیناپسی و زنده‌ماندن نورون‌ها در هیپوکامپ دیابتی کمک کند و پیامدهایی برای کاهش زوال شناختی داشته باشد (۳۸، ۳۹). به‌طور کلی، اثر هم‌افزایی مشاهده‌شده در مطالعه حاضر نشان می‌دهد که ترکیب تمرین هوازی و عصاره دارچین می‌تواند استراتژی مؤثرتری نسبت به کاربرد تکی هر یک از آن‌ها باشد. از نظر بالینی، این رویکرد ممکن است به‌عنوان یک راهبرد مکمل در مدیریت عوارض عصبی دیابت در نظر گرفته شود.

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به استفاده از مدل حیوانی دیابت اشاره کرد که تعمیم مستقیم نتایج به انسان را با احتیاط همراه می‌سازد. علاوه بر این، تنها یک دوز از عصاره دارچین و یک پروتکل تمرینی مورد استفاده قرار گرفت؛ بنابراین، تعیین دوزهای مختلف عصاره و شدت‌ها و مدت‌های متفاوت تمرین در مطالعات آینده می‌تواند به شناسایی مؤثرترین راهبرد مداخله‌ای کمک کند.

¹ Total antioxidant capacity

نتیجه گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه، ترکیب ورزش هوازی و مکمل عصاره دارچین می‌تواند به‌عنوان یک راهکار غیردارویی مؤثر در کاهش استرس اکسیداتیو هیپوکامپ در دیابت نوع دو عمل کند. این روش ترکیبی، اثربخشی بیشتری نسبت به مداخلات جداگانه دارد که احتمالاً ناشی از فعال‌سازی همزمان دو مسیر مکمل آنتی‌اکسیدانی درون سلولی است. این نتایج، ظرفیت رویکردهای تلفیقی مبتنی بر سبک زندگی و تغذیه‌درمانی را در محافظت از سیستم عصبی مرکزی در برابر عوارض دیابت نشان می‌دهد و زمینه‌ساز انجام تحقیقات بیشتری در این حوزه خواهد بود.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافع ندارند.

قدردانی و تشکر

از تمامی کسانی که در این مطالعه همکاری داشته‌اند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

منابع

1. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest-growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Science Reports*. 2024;7(3):e.2004. doi:10.1002/hsr2.2004 [Digital Object Identifier](#)
2. Arokiasamy P, Salvi S, Selvamani Y. Global burden of diabetes mellitus. *Handbook of global health*: Springer; 2021. p. 44-1
3. Zhang S, Zhang Y, Wen Z, Yang Y, Bu T, Bu X, et al. Cognitive dysfunction in diabetes: abnormal glucose metabolic regulation in the brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1192602. doi: 10.3389/fendo.2023.1192602
4. Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, Sidhu IS, Navik U, Khullar N, et al. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutic strategies and future perspectives. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022;34-184:114. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019
5. Yari Beygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8609213. doi: 10.1155/2020/8609213
6. Puranik N, Song M. Glutamate: Molecular Mechanisms and Signaling Pathway in Alzheimer's Disease, a Potential Therapeutic Target. *Molecules*. 2024;29(23):5744. DOI: 10.3390/molecules29235744
7. Lukawski K, Czuczwar SJ. Oxidative Stress and Neurodegeneration in Animal Models of Seizures and Epilepsy. *Antioxidants (Basel)*. 2023;5(12). DOI: 10.3390/antiox12051049
8. Jin W. Regulation of BDNF-TrkB Signaling and Potential Therapeutic Strategies for Parkinson's Disease. *J Clin Med*. 2020;9(1):9. DOI: 10.3390/jcm9010257
9. Barkus C, McHugh SB, Sprengel R, Seeburg PH, Rawlins JNP, Bannerman DM. Hippocampal NMDA receptors and anxiety: at the interface between cognition and emotion. *European journal of pharmacology*. 2010;626(1):56-49. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.10.014

10. Sadeghi A, Hami J, Razavi S, Esfandiary E, Hejazi Z. The effect of diabetes mellitus on apoptosis in hippocampus: cellular and molecular aspects. *International journal of preventive medicine*. 2016;57:(1)7. DOI: [10.4103/2008-7802.178531](https://doi.org/10.4103/2008-7802.178531)
11. Xu S, Gao Z, Jiang L, Li J, Qin Y, Zhang D, et al. High glucose- or AGE-induced oxidative stress inhibits hippocampal neuronal mitophagy through the Keap1-Nrf2-PHB 2pathway in diabetic encephalopathy. *Sci Rep*. 2024;14(1):24044. DOI: [10.1038/s41598-024-70584-3](https://doi.org/10.1038/s41598-024-70584-3)
12. Cheng X, Huang J, Li H, Zhao D, Liu Z, Zhu L, et al. Quercetin: A promising therapy for diabetic encephalopathy through inhibition of hippocampal ferroptosis. *Phytomedicine*. 2024;126:154887. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.154887](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154887)
13. Paulo-Ramos A, Rhymes ER, Villarroel-Campos D, Sleight JN. Disruption of BDNF signalling in neuropathologies. *Biochemical Society Transactions*. 2026;54(2):211. DOI: [10.1042/BST20253079](https://doi.org/10.1042/BST20253079)
14. Lee SG, Yoo DY, Jung HY, Nam SM, Kim JW, Choi JH, et al. Neurons in the hippocampal CA 1region, but not the dentate gyrus, are susceptible to oxidative stress in rats with streptozotocin-induced type 1diabetes. *Neural regeneration research*. 2015;10(3):6-451. DOI: [10.4103/1673-5374.153695](https://doi.org/10.4103/1673-5374.153695)
15. Spathis J, Coombes J. Nuclear Factor (erythroid-derived 2)-like 2(Nrf2) and exercise. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;160. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.024](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.024)
16. San-Millán I. The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease. *Antioxidants*. 2023;12(4):78. DOI: [10.3390/antiox12040782](https://doi.org/10.3390/antiox12040782)
17. Ozkaya Y, Agar A, Yargicoglu P, Hacıoglu G, Bilmen-Sarikcioglu S, Ozen I, et al. The effect of exercise on brain antioxidant status of diabetic rats. *Diabetes and Metabolism*. 2002;28(5):37. DOI: [DM-11-2002-28-5-1262-3636-101019-ART4](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(02)00119-4)
18. Stojanović M, Todorović D, Gopčević K, Medić A, Labudović Borović M, Despotović S, et al. Effects of aerobic treadmill training on oxidative stress parameters, metabolic enzymes, and histomorphometric changes in the colon of rats with experimentally induced hyperhomocysteinemia. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(4):1946. DOI: [10.3390/ijms25041946](https://doi.org/10.3390/ijms25041946)
19. Senevirathne BS, Jayasinghe MA, Pavalakumar D, Siriwardhana CG. Ceylon cinnamon: a versatile ingredient for futuristic diabetes management. *Journal of Future Foods*. 2022;2(2):42-125. DOI: [10.1016/j.jfutfo.2022.03.010](https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2022.03.010)
20. Nazareno AM, Purnamasari L, de la Cruz JF. In vivo and in vitro anti-diabetic effects of cinnamon (*Cinnamomum* sp.) plant extract: A review. *Canrea Journal: Food Technology, Nutrition, and Culinary Journal*. 71-2022:151. DOI: [10.20956/canrea.v5i2.673](https://doi.org/10.20956/canrea.v5i2.673)
21. Mollazadeh H, Hosseinzadeh H. Cinnamon effects on metabolic syndrome: a review based on its mechanisms. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(12):7-1258. DOI: [10.22038/ijbms.2016.7906](https://doi.org/10.22038/ijbms.2016.7906)[In Persian]
22. Jin Y, Arrou R. The protective effects of flavonoids and carotenoids against diabetic complications—A review of in vivo evidence. *Frontiers in nutrition*. 2023;10:1020950. doi.org/10.3389/fnut.2023.1020950
23. Zhao Z, Li R, Zhao X, Zhang L, Wang T, Yang S, et al. Accuracy evaluation of Roche Accu-Chek Performa blood glucose meters at low glucose concentrations: A nine-year retrospective study. *iLABMED*. 2024;2(3):8-141. DOI: [10.1002/ila2.49](https://doi.org/10.1002/ila2.49)
24. Hoseinihejad E, Dehnou VV, Pérez-Díaz S, Gorzi A. Cinnamon consumption during aerobic training in streptozotocin–nicotinamide-induced type 2diabetic rats modulates the arginase/eNOS enzyme balance in the soleus muscle and reduces blood glucose levels. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. 2025;17(1):340. DOI: [10.1186/s13102-025-01392-z](https://doi.org/10.1186/s13102-025-01392-z)
25. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2019;(3)8. doi: [10.3390/antiox8030072](https://doi.org/10.3390/antiox8030072)
26. Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, Busch KB. PGC-1 α Is a Master Regulator of Mitochondrial Lifecycle and ROS Stress Response. *Antioxidants (Basel)* 2023;5)12. DOI: [10.3390/antiox12051075](https://doi.org/10.3390/antiox12051075)

27. Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1alpha regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(2):E.61-145. doi: [10.1152/ajpendo.00755.2009](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00755.2009)
28. Alipour M, Salehi I, Soufi FG. Effect of exercise on diabetes-induced oxidative stress in the rat hippocampus. *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2012;14(4):222P. MCID: [PMC3385801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2385801/)[In Persian]
29. Lappalainen Z, Lappalainen J, Oksala NK, Laaksonen DE, Khanna S, Sen CK, et al. Diabetes impairs exercise training-associated thioredoxin response and glutathione status in rat brain. *Journal of Applied Physiology.* 2009;106(2):7-461. DOI: [10.1152/jappphysiol.91252.2008](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91252.2008)
30. Ebrahimi R, Mohammadpour A, Medoro A, Davinelli S, Saso L, Miroliaei M. Exploring the links between polyphenols, Nrf2, and diabetes: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2025;186:118020 . DOI: [10.1016/j.biopha.2025.118020](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118020)
31. Tripathi S, Kharkwal G, Mishra R, Singh G. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2(Nrf2) signaling in heavy metals-induced oxidative stress. *Heliyon.* 2024;10(18):e.37545. / doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e37545
32. Vargas-Ortiz K, Pérez-Vázquez V, Macías-Cervantes MH. Exercise and Sirtuins: A Way to Mitochondrial Health in Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci.* 2019;(11)20. DOI: [10.3390/ijms20112717](https://doi.org/10.3390/ijms20112717)
33. Wondrak GT, Villeneuve NF, Lamore SD, Bause AS, Jiang T, Zhang DD. The cinnamon-derived dietary factor cinnamic aldehyde activates the Nrf2-dependent antioxidant response in human epithelial colon cells. *Molecules.* 2010;15(5):55-3338. DOI: [10.3390/molecules15053338](https://doi.org/10.3390/molecules15053338)
34. Pagliari S, Forcella M, Lonati E, Sacco G, Romaniello F, Rovellini P, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effect of Cinnamon (*Cinnamomum verum* J. Presl) Bark Extract after In Vitro Digestion Simulation. *Foods.* 2023;123. DOI: [10.3390/foods12030452](https://doi.org/10.3390/foods12030452)
35. Kim JW, Chae J, Nam SM, Kim YN, Yoo DY, Choi JH, et al. Treadmill exercise prevents diabetes-induced increases in lipid peroxidation and decreases in Cu, Zn-superoxide dismutase levels in the hippocampus of Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Veterinary Science.* 2015;16(1):6-11. doi: [10.4142/jvs.2015.16.1.11](https://doi.org/10.4142/jvs.2015.16.1.11)
36. Almohaimeed HM, Mohammedsaleh ZM, Batawi AH, Balgoon MJ, Ramadan OI, Baz HA, et al. Synergistic Anti-inflammatory and Neuroprotective Effects of *Cinnamomum cassia* and *Zingiber officinale* Alleviate Diabetes-Induced Hippocampal Changes in Male Albino Rats: Structural and Molecular Evidence. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2021;9:727049. DOI: [10.3389/fcell.2021.727049](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.727049)
37. Gonos ES, Kapetanou M, Sereikaite J, Bartosz G, Naparfo K, Grzesik M, et al. Origin and pathophysiology of protein carbonylation, nitration and chlorination in age-related brain diseases and aging. *Aging (Albany NY).* 2018;10(5):901-868. DOI: [10.18632/aging.101450](https://doi.org/10.18632/aging.101450)
38. Jaisil P, Eid SA, Guo K, Savelieff MG, Jang D-G, Kim B ,et al. Dietary and exercise interventions improve cognition and alter hippocampal transcriptomics in a mouse model of the metabolic syndrome. *Experimental Neurology.* 2026;395:115483. DOI: [10.1016/j.expneurol.2025.115483](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2025.115483)
39. Alizade S, Gaeini AA, Faramarzi M. Combined Exercise and Ursolic Acid Improve Hippocampal Neuronal Markers and Exploratory-Locomotor Behavior in Aged Diabetic Rats. *J Aging Res.* 2025;2025:991678. DOI: [10.1155/jare/991678](https://doi.org/10.1155/jare/991678)