

The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise Combined with Royal Jelly Supplementation on BDNF, TrkB Gene Expression, and Glycemic Markers in the Brain Tissue of Ovariectomized Diabetic Rats

Milad Gharibi¹, Dariush Sheikholeslami-Vatani^{2✉}, Omid Reza Salehi³

1. Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.

E-mail: milad.gh1995sna@gmail.com

2. Corresponding Author, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran. E-mail: d.vatani@uok.ac.ir

3. Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.

E-mail: omidreza.67salehi@gmail.com

Article Info

Article type:

Research

Article history:

Received:

31 July 2025

Received in revised form:

20 September 2025

Accepted:

21 October 2025

Published online:

2 December 2025

Keywords:

Aerobic training,

Diabetes,

Glycemic indices,

Neurotrophic factors,

Ovariectomy.

ABSTRACT

Introduction: Cognitive impairments resulting from metabolic alterations in menopausal and diabetic conditions are among the major contributors to morbidity and mortality in the elderly. Although the beneficial effects of aerobic exercise and natural antioxidants such as royal jelly (RJ) on these impairments have been proposed, their combined impact on neurotrophins and brain metabolism remains poorly understood.

Methods: In this study, 35 ovariectomized diabetic rats were randomly assigned to five groups: 1. diabetic ovariectomized control (OVX+DM), 2. sham, 3. aerobic exercise (AE), 4. royal jelly supplementation (RJ), and 5. combined AE and RJ (RJ+AE). Additionally, seven healthy rats were included as a healthy control group (HC). AE was performed five days per week for eight weeks at an intensity of 55–75% of maximal running speed. RJ was administered daily at a dose of 100 mg/kg.

Results: Gene expression of BDNF, TrkB, and insulin was significantly reduced, while glucose levels were significantly elevated in the OVX+DM group ($P \leq 0.05$). Both RJ and RJ+AE interventions significantly increased BDNF and TrkB gene expression and decreased glucose levels ($P \leq 0.05$). Insulin levels increased significantly only in the RJ+AE group compared to the OVX+DM group. Moreover, BDNF and TrkB expression were significantly higher in the RJ+AE group than in the RJ group alone ($P \leq 0.05$).

Conclusion: The combined intervention of aerobic exercise and royal jelly supplementation appears to produce synergistic effects on glycemic index and neurotrophic factors, suggesting that concurrent use may be more effective than either intervention alone.

Cite this article: Gharibi M., Sheikholeslami-vatani D., & Salehi O.R. The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise Combined with Royal Jelly Supplementation on BDNF, TrkB Gene Expression, and Glycemic Markers in the Brain Tissue of Ovariectomized Diabetic Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023; 17 (3): 71-86.

DOI: <http://doi.org/10.22059/JSB.2025.399887.1683>.



Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). | Web site: <https://jsb.ut.ac.ir/> | Email: jsb@ut.ac.ir.

Extended Abstract

Introduction

Menopause and diabetes are significant conditions linked to metabolic and neurodegenerative disorders that can negatively affect brain function and cognition. Ovariectomy, an experimental model of menopause, causes estrogen deficiency, which leads to insulin resistance, hyperglycemia, and impaired neurotrophic signaling in the brain. Royal jelly (RJ) is a natural substance known for its antioxidant and neuroprotective properties, while aerobic exercise is recognized for enhancing metabolic function and neural plasticity. Both have shown potential therapeutic effects individually. However, the combined impact of aerobic exercise and RJ on neurotrophic factors and glycemic regulation in the brains of diabetic ovariectomized rats remains unclear. Therefore, this study aimed to investigate the effects of eight weeks of aerobic exercise combined with RJ supplementation on the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), its receptor tyrosine kinase B (TrkB), and glycemic indices in the brain tissue of diabetic ovariectomized rats.

Methods

Forty-two female Sprague-Dawley rats, weighing between 220 and 250 grams and aged 12 to 16 weeks, were divided into six groups: (1) diabetic ovariectomized control (OVX+DM), (2) healthy control (HC), (3) sham (saline injection), (4) royal jelly (RJ; 100 mg/kg/day, administered intraperitoneally), (5) aerobic training (AE; 55–75% of maximal running speed, 5 sessions per week for 8 weeks), and (6) a combination of RJ and AE (RJ+AE). After 12 weeks of ovariectomy to simulate menopausal conditions, diabetes was induced in the rats through an intraperitoneal injection of streptozotocin at a dose of 40 mg/kg. Forty-eight hours after the last training session, the rats were anesthetized, and brain tissues were collected for analysis. Glucose and insulin levels were measured using commercial kits, while the expression levels of BDNF and TrkB were assessed through real-time PCR. The data were analyzed using one-way ANOVA, followed by Tukey's post-hoc test, with statistical significance set at $P < 0.05$.

Results

Ovariectomy combined with diabetes significantly reduced the levels of BDNF, TrkB, and insulin expression while increasing brain glucose levels compared to the healthy control group ($P < 0.05$). Both Royal Jelly (RJ) and the combined RJ and aerobic exercise (AE) interventions significantly increased BDNF and TrkB expression and decreased glucose levels. In contrast, aerobic exercise alone had a smaller

effect ($P < 0.05$). Brain insulin levels significantly improved only in the RJ and AE combined group when compared to the ovariectomy and diabetes (OVX+DM) group ($P < 0.05$). Although there were no significant changes in insulin resistance (HOMA-IR) across groups, a downward trend was observed in the RJ and RJ+AE groups, suggesting a potential improvement in insulin sensitivity. These findings indicate that the combination of RJ and aerobic exercise may work synergistically to enhance brain neurotrophic activity and improve glucose metabolism.

Conclusion

The results indicate that combining aerobic training with royal jelly supplementation can help reduce the negative effects of diabetes and menopause on brain metabolism. This combination was found to enhance the expression of BDNF and TrkB and improve glucose regulation in brain tissue, suggesting potential neuroprotective and metabolic benefits. Therefore, the use of royal jelly alongside regular aerobic exercise could be a promising non-pharmacological approach to counteract neuro-metabolic dysfunctions associated with both menopause and diabetes.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: All experimental procedures were carried out in accordance with the National Institutes of Health (NIH) guidelines for the care and use of laboratory animals, and they received approval from the Ethics Committee of Islamic Azad University (Ethics code: IR.IAU.M.REC.1401.034).

Funding: This research did not receive any specific funding from any grant organization.

Authors' contribution: All authors contributed equally to the design, data collection, and manuscript preparation.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments: The authors sincerely thank the Physiology Laboratory at Islamic Azad University, Marvdasht Branch, for their technical assistance.

اثر هشت هفته تمرینات هوازی به همراه مصرف ژل رویال بر سطوح بیان ژنی BDNF، TrkB و شاخص‌های گلیسمیک در بافت مغز رت‌های اورکتومی شده مبتلا به دیابت

میلاد غریبی^۱، داریوش شیخ‌الاسلامی وطنی^۲، امیدرضا صالحی^۳

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران. رایانامه: milad.gh1995sna@gmail.com
۲. نویسنده مسئول، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران. رایانامه: d.vatani@uok.ac.ir
۳. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران. رایانامه: omidreza.67salehi@gmail.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۰ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۶/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۳۰ تاریخ انتشار: ۱۴۰۴/۰۹/۱۲ کلیدواژه‌ها: اورکتومی، دیابت، تمرینات هوازی، عوامل نوروتروفیک، شاخص‌های گلیسمیک.	مقدمه: اختلالات شناختی ناشی از تغییرات متابولیکی در شرایط یائسگی و دیابت از عوامل مهم مرگ‌ومیر در سالمندان است. نقش مطلوب تمرینات ورزشی و آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی مانند ژل رویال در بهبود این اختلالات مطرح شده، اما اثر همزمان آنها بر نوروتروفین‌ها و متابولیسم مغز به خوبی شناخته نشده است. روش‌ها: در این تحقیق ۳۵ سر رت اورکتومی شده دیابتی در گروه‌های ۱. کنترل اورکتومی دیابتی (OVX+DM)، ۲. شام (Sham)، ۳. تمرین هوازی (AE)، ۴. مصرف ژل رویال (RJ)، ۵. تمرین هوازی + ژل رویال (RJ+AE) تقسیم و هفت سر رت سالم در گروه کنترل سالم (HC) قرار گرفتند. تمرین هوازی به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد سرعت بیشینه اجرا شد. ژل رویال روزانه با دوز ۱۰۰ mg/kg مصرف شد. یافته‌ها: در گروه OVX+DM مقادیر بیان ژنی BDNF، TrkB و انسولین به طور معناداری کاهش و گلوکز افزایش یافت ($P \leq 0.05$). مداخله ژل رویال و تمرین + ژل رویال موجب افزایش بیان ژنی BDNF، TrkB و کاهش گلوکز شد ($P \leq 0.05$). افزایش انسولین تنها در گروه RJ+AE نسبت به گروه OVX+DM معنادار بود. همچنین بیان BDNF و TrkB در گروه RJ+AE بیشتر از گروه RJ بود ($P \leq 0.05$). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تعامل تمرین و مصرف ژل رویال بر شاخص‌های گلیسمیک و نوروتروفیکی مؤثرتر از مداخلات تکی است و استفاده توأمان آنها پیشنهاد می‌شود.

استناد: غریبی، میلاد؛ شیخ‌الاسلامی وطنی، داریوش؛ و صالحی، امیدرضا. اثر هشت هفته تمرینات هوازی به همراه مصرف ژل رویال بر سطوح بیان ژنی BDNF، TrkB و شاخص‌های گلیسمیک در بافت مغز رت‌های اورکتومی شده مبتلا به دیابت. نشریه علوم زیستی ورزشی. ۱۴۰۲؛ ۱۷(۳)، ۸۶-۷۱.

DOI: <http://doi.org/10.22059/JSB.2025.399887.1683>

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کرییتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است. | آدرس نشریه: <https://jsb.ut.ac.ir/> | ایمیل: jsb@ut.ac.ir



ناشر: انتشارات دانشگاه تهران. © نویسندگان.

مقدمه

یائسگی مرحله‌ای انتقالی در زندگی زنان است که تغییرات گسترده‌ای در سوخت‌وساز، فیزیولوژی، سلامت روانی و جسمی ایجاد می‌کند و کیفیت زندگی را به دلیل کاهش طولانی‌مدت استروژن به‌طور شایان توجهی کاهش می‌دهد [۱]. این مرحله، خطر بیماری‌های متابولیک قلبی مانند سندروم متابولیک، دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش می‌دهد و موجب تغییر توزیع چربی بدن و سوخت‌وساز گلوکز می‌شود [۲]. کاهش استروژن به افزایش مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمی و التهاب سیستمیک منجر می‌شود [۳] و همچنین با افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر (AD) مرتبط است؛ چراکه استروژن نقش مهمی در سوخت‌وساز مغز و عملکرد شناختی ایفا می‌کند [۴]. یائسگی از طریق کاهش تعامل با فاکتور رشد شبه‌انسولین (IGF-1)، افزایش آسیب اکسیتوتوکسیک^۳ گلوتامات، فعال‌سازی مسیرهای استرس سلولی مانند (ASK-1) و اختلال در عملکرد (VDAC)، موجب کاهش انعطاف‌پذیری سیناپسی و اختلال شناختی می‌شود [۵].

دیابت به‌عنوان یکی از عوامل اصلی اختلالات شناختی مطرح است و به دلیل سازوکارهای مشترکی مانند مقاومت به انسولین، پاسخ التهابی، استرس اکسیداتیو، مسیر (GSK-3) و تشکیل پروتئین‌های آمیلوئید، «دیابت نوع ۳» نامیده می‌شود که ارتباط نزدیکی با AD دارد [۶]. انسولین با تأثیر بر مسیرهای سوبسترهای تنظیمی انسولین/پروتئین کینازها^۷ (IRS-AKT) و پروتئین کیناز فعال‌شده توسط میتوژن^۸ (MAPK)، سوخت‌وساز گلوکز، فعالیت میتوکندری، اتوفاژی و انعطاف‌پذیری سیناپسی را تنظیم می‌کند و نقش مهمی در سلامت عصبی دارد [۷]. از جمله عوامل مهم در حفظ عملکرد مغزی، فاکتور نورون‌زایی مشتق از مغز (BDNF) است که گیرنده آن تیروزین کیناز بی (TrkB) است. BDNF نقش کلیدی در نوروزن، رشد شبکه عصبی و عملکرد سیناپسی دارد [۸] و کاهش آن با بیماری‌های نورودژنراتیو مانند AD و پارکینسون [۹] و نیز بیماری‌های متابولیک مانند چاقی و دیابت نوع ۲ مرتبط است [۱۰]. حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد BDNF در گردش خون از مغز منشأ می‌گیرد، اگرچه در بافت‌هایی مانند کبد، عضله، قلب و چربی نیز یافت می‌شود [۱۱]. این فاکتور از طریق فعال‌سازی TrkB و مسیرهای MAPK، PI3K/AKT و PLC γ در بقای نورون‌ها، تمایز سلولی، انعطاف‌پذیری سیناپسی و انتقال عصبی نقش دارد [۱۲].

با توجه به نبود درمان قطعی برای AD، فعالیت ورزشی به‌ویژه ورزش هوازی (AE)، به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مطرح شده است که می‌تواند اختلالات شناختی را کاهش داده و عملکرد مغز را بهبود بخشد [۱۳]. تحقیقات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی می‌تواند خطر ابتلا به AD را ۳۰ تا ۴۰ درصد کاهش دهد [۱۴]. همچنین AE از طریق مسیر فیبرونکتین نوع III متصل به پروتئین ۵/گیرنده پروکسی زوم گاما فعال‌شده با کوآکتیوتور آلفا-۱^{۱۵} (FND5/PGC1 α) و گیرنده هیدروکربوکسیلیک اسید نوع-۱^{۱۶} (HCAR1) مرتبط با لاکتات عضله، موجب افزایش بیان BDNF و عامل رشد اندوتلیال عروق^{۱۷} (VEGF)، بهبود رگ‌زایی مغزی و تقویت حافظه می‌شود [۱۵]. ورزش با فعال‌سازی گیرنده HCAR1 در مغز، بیان VEGF و رگ‌زایی را افزایش می‌دهد و از طریق مسیر BDNF/TrkB، یادگیری و حافظه را بهبود می‌بخشد [۱۶]. علاوه بر ورزش، مواد مغذی طبیعی مانند ژل رویال (RJ) نیز در بهبود عملکرد شناختی نقش دارند؛

1. Alzheimer disease

2. Insulin-like Growth Factor 1

3. Excitotoxic

4. Apoptosis signal-regulating kinase

1

5. Voltage-dependent anion channel

6. Glycogen synthase kinase 3

7. Regulation of Insulin Receptor Substrate 1

8. mitogen-activated protein kinase

9. Brain-derived neurotrophic factor

10. Tyrosine receptor kinase B

11. Aerobic Exercise

12. Fibronectin type III domain-containing protein 5

13. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)-1alpha

14. Hydroxycarboxylic acid receptor-1

15. Vascular endothelial growth factor

16. Royal jelly

RJ که از غدد زنبورهای پرستار ترشح می‌شود، خواص نوروتروفیک، آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد آمیلوئیدوژنی دارد و می‌تواند شروع AD را به تأخیر بیندازد [۱۷]. این ماده با کاهش سمیت پلاک، افزایش سوخت‌وساز گلوکز مغزی، افزایش اتوفاژی و کاهش استرس اکسیداتیو در پاتوژن بیماری‌های زوال عقل مؤثر است [۱۸]. RJ همچنین با مهار سیگنالینگ انسولین/IGF-1، کاهش امیلوئیدوژن، کاهش مقاومت به انسولین و بهبود اختلالات متابولیکی مرتبط با AD عمل می‌کند [۱۹]. بررسی‌ها نشان می‌دهند که اگرچه تأثیر مطلوب تمرین و استفاده از آنتی‌اکسیدانی مانند RJ در بیماری دیابت مفید بوده‌اند. اما اثر همزمان آنها برای بهره‌وری هرچه مطلوب‌تر و افزایش کارایی روش‌های درمانی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. علی‌رغم این موضوع، به‌نظر می‌رسد بررسی اثر همزمان تمرین هوازی و RJ بر اختلالات برخی نوروتروفین‌ها و بهبود سوخت‌وساز گلوکز در بافت مغز می‌تواند دانش فعلی را در حوزه تغذیه ورزشی برای بیماران دیابتی سالمند افزایش دهد. بنابراین با توجه به تأثیرات اثبات‌شده ورزش استقامتی و ژل رویال بر شاخص‌های متابولیک و نوروتروفین‌ها، پژوهش حاضر به بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی به‌همراه مصرف ژل رویال بر بیان *TrkB*, *BDNF*، گلوکز و انسولین در مغز رت‌های اورکتومی‌شده مبتلا به دیابت پرداخته است.

روش‌شناسی پژوهش

مداخله اولیه

در این تحقیق ابتدا تعداد ۴۲ سر رت ماده نژاد اسپراگوداولی با وزن حدود ۲۲۰-۲۵۰ گرم با سن تقریبی ۱۲ تا ۱۶ هفته از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه شد و به‌منظور سازگاری به مدت یک هفته در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی این واحد دانشگاهی نگهداری شد. شایان ذکر است که در تمام دوره تحقیق رت‌ها در شرایط استاندارد با چرخه تاریکی روشنایی ۱۲ ساعته، دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ تا ۶۰ درصد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شد.

روند اجرای پژوهش

پس از گذشت دوره سازگاری رت‌ها تحت اورکتومی (عمل برداشت تخمدان) قرار گرفتند. برای برداشت تخمدان از راه شکم، ابتدا رت‌ها با محلول کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) و زایلوزین (۲۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، بی‌هوش و سپس محل عمل با بتادین اسکراب ضدعفونی و سپس شکافی در ناحیه شکم به اندازه ۳ سانتی‌متر روی خط سفید وسط شکم از کلیه به پایین ایجاد شد. پس از ایجاد برش در لایه‌های عضلانی و پرده صفاق، تخمدان‌ها و رحم مشاهده و با قیچی جراحی، جدا شد. آنگاه شکاف مربوطه با الگوی بخیه ساده تکی با نخ ویکریل ۳ صفر و پوست حیوان با نخ جراحی نایلن ۲ صفر، دوخته شد. جهت جلوگیری از عفونت از محلول OTC در محل جراحی استفاده شد. با توجه به منابع پیشین، پس از اورکتومی، حیوانات به مدت ۱۲ هفته با هدف ایجاد استئوپروز در شرایط کنترل‌شده نگهداری شدند [۲۰]. پس از طی ۱۲ هفته رت‌ها در حالت ۱۲ ساعت ناشتا تحت تزریق صفاقی تک‌دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن استروپتوزتوسین (STZ) حل‌شده در بافر سیترات قرار گرفتند و چهار روز پس از تزریق STZ گلوکز خون رت‌ها با استفاده از گلوکومتر اندازه‌گیری شد و رت‌های با گلوکز خون بالای ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به‌عنوان رت‌های دیابتی شناخته شدند. در ادامه رت‌های اورکتومی‌شده دیابتی به پنج گروه هفت‌تایی تقسیم شدند و همچنین برای بررسی اثر القای اورکتومی دیابت بر متغیرهای تحقیق هفت سر رت در گروه کنترل سالم قرار گرفتند (جدول ۱).

جدول ۱. تقسیم‌بندی رت‌ها

گروه‌ها	توضیحات
گروه کنترل اورکتومی دیابتی	موش‌های اورکتومی دیابتی که هیچ‌گونه فعالیت و مصرف مکملی ندارند.
گروه کنترل سالم	موش‌هایی که سالم بوده و نه اورکتومی و نه دیابتی هستند.
گروه شم	موش‌های اورکتومی دیابتی که نرمال سالی‌ن یا حلال ژل رویال دریافت کردند.
گروه ژل رویال	موش‌های اورکتومی دیابتی که به مدت هشت هفته روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدنشان ژل رویال را به‌صورت صفاقی دریافت کردند.
گروه تمرین هوازی	موش‌های اورکتومی دیابتی که هشت هفته، پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۲۰ تا ۶۰ دقیقه با سرعت معادل ۵۵ تا ۷۵ درصد سرعت پیشینه روی نوار گردان دویدند.
گروه تمرین هوازی + ژل رویال	موش‌های اورکتومی دیابتی که به مدت هشت هفته روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدنشان ژل رویال دریافت کردند و پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۲۰ تا ۶۰ دقیقه با سرعت معادل ۵۵ تا ۷۵ درصد سرعت پیشینه روی نوار گردان دویدند.

پروتکل تمرینات هوازی

ابتدا به‌منظور آشناسازی رت‌ها با نوار گردان، یک هفته با سرعت هشت متر بر دقیقه و مدت زمان ۱۰ دقیقه تمرین کردند. پس از اتمام دوره آشناسازی برای برآورد حداکثر سرعت دویدن جهت طراحی تمرین، آزمون وامانده‌ساز انجام شد. این آزمون بدین صورت بود که رت‌ها به مدت پنج دقیقه با سرعت پنج متر بر دقیقه گرم کردند پس از آن به ازای هر سه دقیقه یک متر بر دقیقه به سرعت دویدن اضافه شد و این روند تا رسیدن به واماندگی ادامه داشت. واماندگی به حالتی تلقی می‌شد که رت‌ها در مدت زمان زیر یک دقیقه سه بار متوالی به انتهای نوار گردان برخورد کنند و توان ادامه دویدن را نداشته باشند. پس از آن تمرین رت‌ها در پروتکل اصلی بدین صورت بود که هفته اول با ۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن به مدت ۲۰ دقیقه سپس هر هفته ۱۰ دقیقه به مدت زمان تمرین اضافه شد تا در هفته پنجم به ۶۰ دقیقه تمرین با سرعت ۶۵ درصد سرعت پیشینه و در ادامه تمرین با همان مدت یک ساعت انجام گرفت. اما در هفته هفتم سرعت به ۷۰ درصد سرعت پیشینه و در هفته آخر به ۷۵ درصد سرعت پیشینه رسید. بر این اساس پیشینه تحقیقات این شدت تمرینی معادل ۵۵ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود. شایان ذکر است که تمرین‌ها به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته روی نوار گردان بدون شیب انجام گرفت و برای گرم کردن در ابتدای تمرین به مدت پنج دقیقه و در انتهای تمرین نیز پنج دقیقه تمرین براسرد کردن انجام گرفت [۲۱].

دریافت ژل رویال

گروه‌های مصرف ژل رویال به مدت هشت هفته روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدنشان ژل رویال را به‌صورت تزریق درون‌صفاقی در ساعت ۱۲ هر روز پس از تمرین دریافت کردند [۲۲].

بافت‌برداری

در ادامه ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در حالت ۱۶ ساعت ناشتایی، رت‌ها در تمام گروه‌های تحقیق با ترکیب کتامین و زایلوزین بی‌هوش شدند و بافت مغز آنها توسط متخصصان آزمایشگاه به‌دقت جدا شده و پس از توزین و شست‌وشو در میکروتیوب‌های ویژه نگهداری بافت قرار داده شد و بلافاصله در دمای ۸۰- نگهداری شدند تا برای اندازه‌گیری متغیرهای مورد بررسی (نوروتروفین و شاخص‌های گلیسمیک) آماده شوند.

سنجش‌ها

گلوکز و انسولین در بافت مغز با استفاده از کیت‌های پارس‌آزمون ساخت ایران اندازه‌گیری شد. سنجش گلوکز با روش آنزیمی گلوکز اکسیداز-پراکسیداز (GOD-POD) و سنجش انسولین با روش الایزا (ELISA) طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام گرفت. جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۵۰۵ نانومتر برای گلوکز و ۴۵۰ نانومتر برای انسولین توسط دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری شد. مقادیر گلوکز با واحد میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (mg/dL) و انسولین با واحد میکروواحد بر دسی‌لیتر (μIU/dL) گزارش شد. شاخص مقاومت به انسولین نیز با استفاده از فرمول HOMA-IR محاسبه گردید. *TrkB* و *BDNF* با استفاده از روش real-TimePCR اندازه‌گیری شد. برای این کار ابتدا جداسازی مولکول‌های RNA از بافت فریز شده هیپوکامپ پس از هموژنایز طبق روش استاندارد RNA نمونه‌ها از بافت هیپوکامپ توسط کیت ROSCH ساخت شرکت روش سیگما الدریج آمریکا استخراج شد. پس از استخراج RNA کمیت و کیفیت آن به روش UV اسپکتروفتومتری با استفاده از دستگاه نانودراپ ارزیابی شد. برای تعیین خلوص RNA از محاسبه نسبت A260/A280 استفاده شد. در ادامه طبق دستور کیت کیاژن ساخت آلمان جهت سنتز ۲۰ میکرولیتر cDNA با مواد مورد نیاز ترکیب شد و محصول به مدت پنج ثانیه و رتکس جهت مخلوط شدن و پنج ثانیه میکروفیوژ شد. سپس میکروتیوب‌ها به مدت ۳۰ دقیقه جهت سنجش cDNA بر روی Dry-Block در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و در نهایت برای توقف سنتز cDNA، به مدت پنج دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. توالی ژن‌های مورد بررسی با استفاده از سایت NCBI به دست آمد و با به‌کارگیری امکانات موجود در این سایت پرایمرهای اختصاصی برای هر کدام از ژن‌ها طراحی شد. جدول ۲ اطلاعات مربوط به پرایمرهای مورد استفاده برای سنجش هر ژن را ارائه می‌دهد (جدول ۲). شایان ذکر است که برای تبدیل داده‌های آستانه بیان ژن‌ها به داده‌های عددی قابل تجزیه و تحلیل از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ استفاده شد.

جدول ۲. فهرست پرایمرهای استفاده‌شده در این تحقیق

Genes	Primer Sequences	Sizes (bp)
TBP	Forward: 5'- GCGGGGTCATGAAATCCAGT-3' Reverse: 5'- AGTGATGTGGGGACAAAACGA -3'	۱۴۷
BDNF	Forward: 5'- GAACGGGAGGGGTAGATTTC -3' Reverse: 5'- CAACCAGAATGGAGAGTGAAGA -3'	۱۲۰
TRKB	Forward: 5'- CACACACAGGGCTCCTTA -3' Reverse: 5'- AGTGGTGGTCTGAGGTTGG -3'	۱۶۹

روش آماری

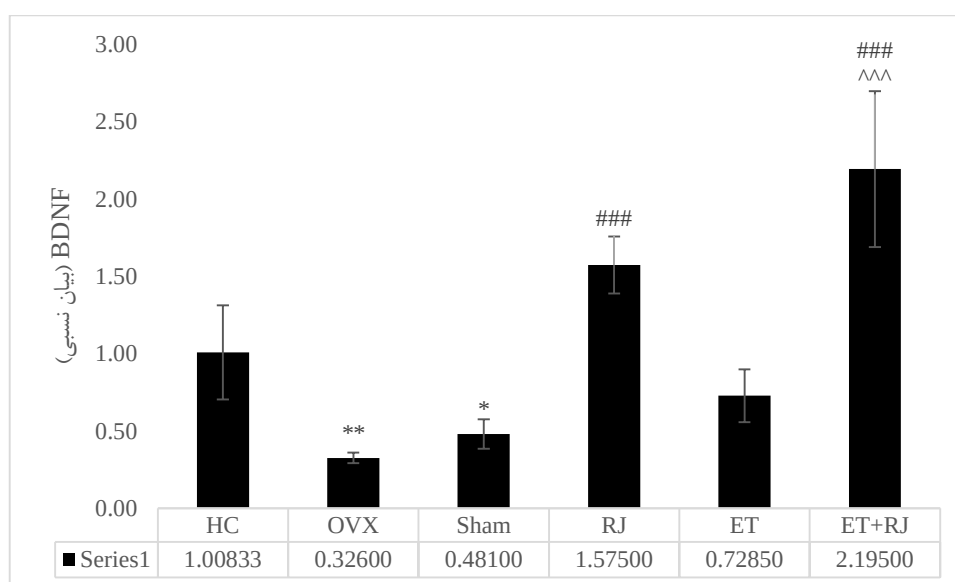
برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، ابتدا نرمال بودن توزیع متغیرها با استفاده از آزمون شاپیروویلک بررسی شد. سپس با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها، به‌منظور مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (One-way ANOVA) استفاده شد و به‌منظور

شناسایی محل دقیق تفاوت‌ها، آزمون تعقیبی توکی به کار گرفته شد. شایان ذکر است که تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام و سطح معناداری تمام آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. همچنین تمامی مراحل اجرای پژوهش مطابق با اصول اخلاقی تحقیق و بر اساس آیین‌نامه‌های ملی و بین‌المللی مربوط به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شده است و این تحقیق دارای کد اخلاق به شماره IR.IAU.M.REC.1401.034 از کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی است.

یافته‌های پژوهش

یافته‌های حاصل از آزمون تحلیل واریانس یکراهه نشان داد که میانگین مقادیر BDNF ($P=0/001$ و $F=43/30$)، TrkB ($P=0/001$) و گلوکز ($F=56/28$ ، $P=0/001$) و انسولین ($F=12/58$ و $P=0/001$) در بین گروه‌های مورد بررسی تفاوت معناداری دارد. با این حال تفاوت معناداری در مقادیر مقاومت به انسولین در گروه‌های تحقیق مشاهده نشد ($P=0/13$ و $F=1/85$) (شکل ۵).

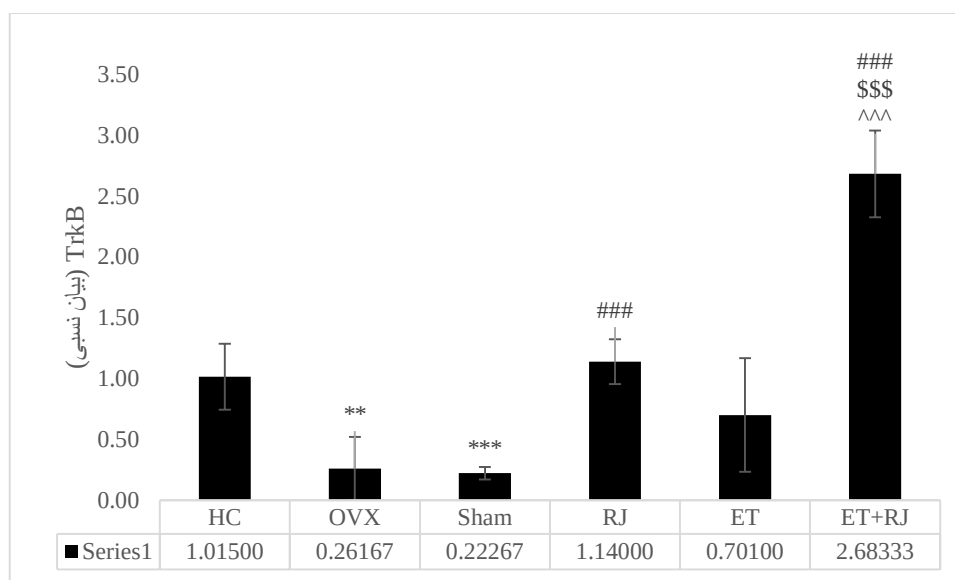
نتایج آزمون تعقیبی توکی در شکل ۱ نشان داد سطح BDNF در گروه HC بالاتر از گروه‌های OVX ($P=0/002$ و $MD=0/68$) و گروه Sham ($P=0/02$ و $MD=0/52$) بود. در حالی که بین گروه OVX و Sham تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P=0/99$ و $MD=0/15$). همچنین سطح BDNF در گروه RJ ($P=0/001$ و $MD=1/24$) و گروه ترکیبی RJ+AE ($P=0/001$ و $MD=1/18$) به طور معناداری بیشتر از گروه OVX بود. علاوه بر این سطح BDNF در گروه‌های AE ($P=0/001$ و $MD=0/84$) و AE+RJ ($P=0/005$ و $MD=1/46$) به طور معناداری بیشتر از گروه RJ بود. همچنین در گروه ترکیبی AE+RJ به طور معناداری بیشتر از گروه AE بود ($P=0/001$ و $MD=1/46$).



شکل ۱. مقادیر بیان ژنی BDNF در گروه‌های مورد بررسی

*** ($P \leq 0/001$) و * ($P \leq 0/05$) کاهش معنادار در گروه OVX و Sham نسبت به گروه HC: ### ($P \leq 0/001$) افزایش معنادار در گروه‌های RJ و AE+RJ نسبت به گروه OVX: ^^^ ($P \leq 0/001$) افزایش معنادار در گروه AE+RJ نسبت به گروه AE

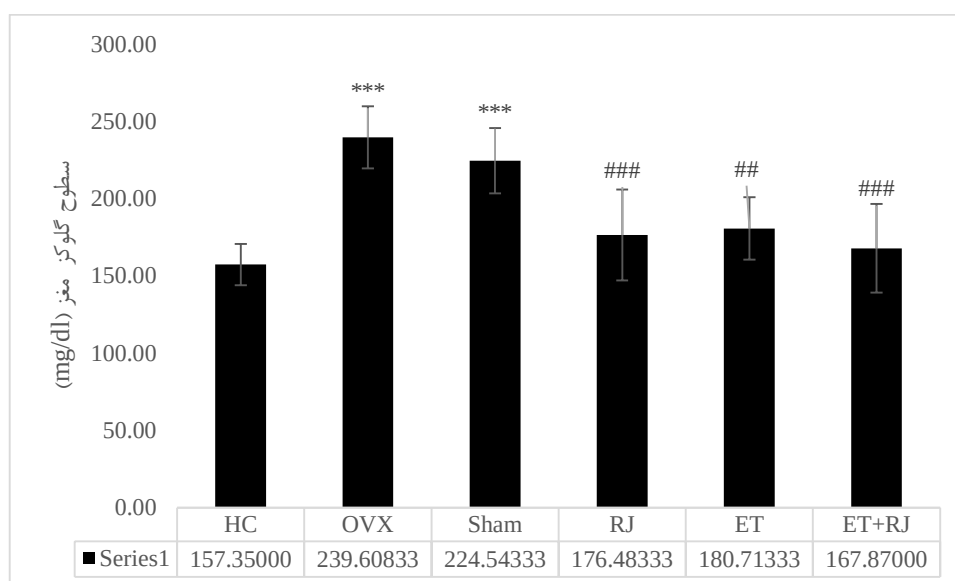
نتایج شکل ۲ در بررسی تغییرات بیان ژنی *TrkB* نشان داد در گروه OVX ($P=0/002$ و $MD=0/75$) و Sham ($P=0/001$) و به طور معناداری کمتر از گروه HC بود. تفاوت معناداری در دو گروه OVX و Sham مشاهده نشد ($P=0/99$ و $MD=0/39$). در دو گروه RJ ($P=0/001$ و $MD=-0/87$) و AE+RJ ($P=0/001$ و $MD=-2/42$) مقادیر *TrkB* به طور معناداری بیشتر از گروه OVX بود. اما تفاوت معناداری در گروه AE و OVX مشاهده نشد ($P=0/22$ و $MD=-0/43$). تفاوت معناداری در گروه های AE و RJ مشاهده نشد ($P=0/22$ و $MD=0/43$). در حالی که در گروه ترکیبی AE+RJ به طور معناداری بیشتر از گروه RJ ($P=0/001$ و $MD=-1/54$) و AE ($P=0/001$ و $MD=-1/98$) بود.



شکل ۲. مقادیر بیان ژنی *TrkB* در گروه های مورد بررسی

*** ($P \leq 0/001$) و ** ($P \leq 0/01$) کاهش معنادار در گروه OVX و Sham نسبت به گروه HC: ### ($P \leq 0/001$) افزایش معنادار در گروه های RJ و AE+RJ نسبت به گروه OVX: \$\$\$ ($P \leq 0/001$) افزایش معنادار در گروه AE+RJ نسبت به گروه RJ: ^^^ ($P \leq 0/001$) افزایش معنادار در گروه AE+RJ نسبت به گروه AE

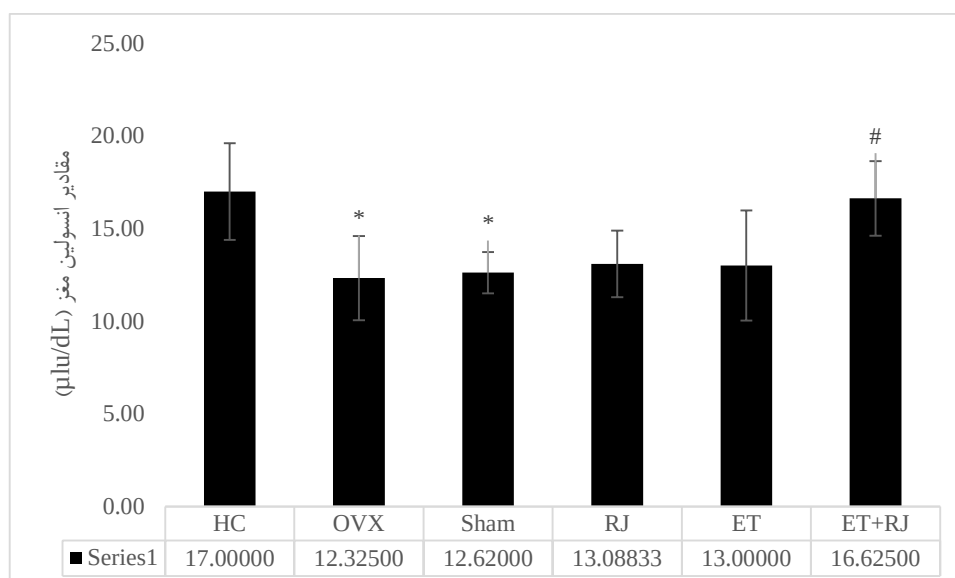
نتایج نشان داد مقادیر گلوکز مغز در گروه های OVX ($P=0/001$ و $MD=-82/2$) و Sham ($P=0/001$ و $MD=-67/1$) به طور معناداری بیشتر از گروه HC بود. تفاوت معناداری در دو گروه OVX و Sham مشاهده نشد ($P=0/99$ و $MD=15/06$)؛ اما در گروه های RJ ($P=0/001$ و $MD=63/12$)، AE ($P=0/002$ و $MD=58/89$) و AE+RJ ($P=0/001$ و $MD=71/73$) به طور معناداری کمتر از گروه OVX بود (شکل ۳).



شکل ۳. مقادیر گلوکز در بافت مغز در گروه‌های مورد بررسی

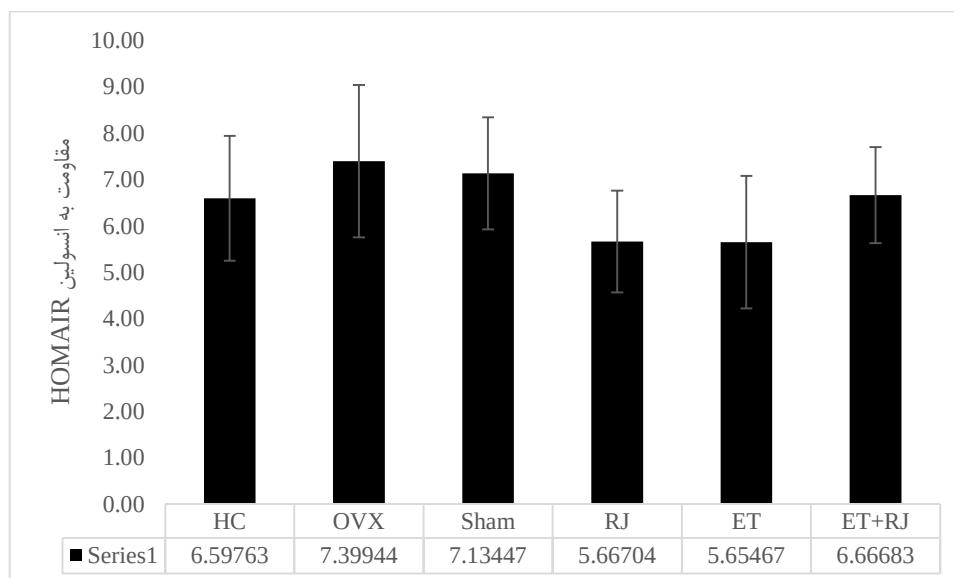
*** ($P \leq 0.001$) افزایش معنادار در گروه OVX و Sham نسبت به گروه HC: #### ($P \leq 0.001$) کاهش معنادار در گروه‌های AE, RJ و AE+RJ نسبت به گروه OVX

نتایج آزمون تعقیبی در شکل ۴ نشان داد در گروه OVX ($P = 0.01$ و $MD = 4.67$) و Sham ($P = 0.02$ و $MD = 4.38$) مقادیر انسولین مغز به‌طور معناداری کمتر از گروه HC بود. همچنین تفاوت معناداری در گروه‌های OVX و Sham مشاهده نشد ($P = 0.99$ و $P = 0.29$). با این حال انسولین مغز تنها در گروه AE+RJ به‌طور معناداری بیشتر از گروه OVX بود ($P = 0.03$ و $MD = -4.30$).



شکل ۴. مقادیر انسولین در بافت مغز در گروه‌های مورد بررسی

* ($P \leq 0.05$) کاهش معنادار در گروه OVX و Sham نسبت به گروه HC: # ($P \leq 0.05$) افزایش معنادار در گروه‌های AE+RJ نسبت به گروه OVX



شکل ۵. مقادیر مقاومت به انسولین در بافت مغز در گروه‌های مورد بررسی

بحث و نتیجه‌گیری

القای اورکتومی همراه با دیابت به کاهش بیان سطوح *BDNF* و *TrkB* در بافت مغز منجر شد. کاهش این عوامل نوروتروفیکی می‌تواند بیانگر تضعیف سیگنال‌دهی عصبی و آسیب عملکردی نورونی در شرایط یائسگی و دیابت باشد. در مقابل، مداخله با ژل رویال به‌تنهایی و نیز ترکیب تمرین هوازی با ژل رویال موجب افزایش سطوح این دو شاخص شد، درحالی‌که تمرین استقامتی به‌تنهایی تأثیر زیادی در بهبود آنها نداشت. از سوی دیگر، اورکتومی همراه با دیابت سبب افزایش سطح گلوکز و کاهش انسولین در مغز شد که حاکی از بروز مقاومت انسولینی و اختلال در سوخت‌وساز گلوکز عصبی است. انسولین در مغز علاوه بر نقش متابولیکی، در فرایندهای یادگیری و حافظه نیز اهمیت دارد؛ بنابراین کاهش آن می‌تواند به اختلال عملکرد شناختی منجر شود. در این تحقیق، تمرین هوازی و ژل رویال هر یک به‌تنهایی تأثیر معناداری بر انسولین نداشتند، اما ترکیب آنها به افزایش معنادار انسولین مغزی و کاهش سطح گلوکز منجر شد. این موضوع نشان می‌دهد که تعامل میان فعالیت هوازی و ترکیبات زیست‌فعال ژل رویال ممکن است موجب بهبود پاسخ انسولینی نورونی و استفاده مؤثرتر از گلوکز در مغز شود. با این حال، شاخص مقاومت به انسولین (*HOMA-IR*) در بین گروه‌ها تفاوت آماری معناداری نشان نداد، این موضوع نشان می‌دهد که مداخلات انجام‌شده، به‌ویژه در مدت‌زمان هشت هفته، نتوانسته‌اند تغییر شایان توجهی در این شاخص ایجاد کنند. با توجه به ماهیت پیچیده تنظیم انسولین در مغز، به‌نظر می‌رسد که بهبود حساسیت انسولینی در این بافت نیازمند دوره‌های طولانی‌تر تمرین یا دوزهای متفاوت‌تری از ژل رویال باشد. در مجموع، یافته‌های حاضر بیانگر آن است که ترکیب تمرین هوازی و ژل رویال می‌تواند با بهبود متابولیسم گلوکز مغزی و تقویت سیگنال‌دهی نوروتروفیکی، اثر محافظتی در برابر اختلالات متابولیکی ناشی از دیابت و یائسگی داشته باشد. تحقیقات متعددی به بررسی تغییرات سرمی و بافت هیپوکامپ عوامل نورون‌زایی مانند *BDNF* و گیرنده‌ی آن (*TrkB*) و همچنین شاخص‌های گلیسمیک پس از فعالیت بدنی پرداخته‌اند. یافته‌های این پژوهش‌ها نشان می‌دهد که عدم تغییر یا تغییر جزئی در

شاخص‌های گلوکز، انسولین و مقاومت به انسولین می‌تواند به شدت و مدت تمرین وابسته باشد. در پژوهشی گزارش شد که تمرینات هوازی با شدت پایین تا متوسط، به دلیل ماهیت متابولیکی خود، تأثیر محدودی بر مسیرهای گلیکولیتیک دارند؛ درحالی‌که افزایش شدت، مدت و تکرار جلسات تمرینی می‌تواند به بهبود چشمگیر حساسیت به انسولین منجر شود [۲۳]. همچنین نتایج پژوهشی با عنوان «اثر تمرینات مقاومتی و استقامتی بر عملکرد شناختی» نشان داد که هر دو نوع تمرین موجب افزایش بیان BDNF در هیپوکامپ موش‌های دارای پیری زودرس شدند [۲۴]. پژوهشی دیگر با هدف بررسی اثر ورزش‌های هوازی، مقاومتی و ترکیبی بر غلظت BDNF در افراد مسن انجام شد که افزایش شایان توجهی در غلظت BDNF متعاقب تمرینات سه تا چهار جلسه در هفته با شدت متوسط تا شدید و به مدت حداقل ۱۲ هفته مشاهده شد [۲۵]. تأثیر AE با شدت متوسط (هشت هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه با سرعت ۱۰ تا ۱۷ متر در دقیقه روی تردمیل) به همراه مصرف ژنیستین بر سطح سرمی BDNF و فاکتور نکروز تومور در موش‌های دیابتی بررسی و مشخص شد AE سبب افزایش معناداری در سطح BDNF می‌شود و همچنین مصرف همزمان جنیستین به همراه تمرینات استقامتی افزایش آن را تسریع می‌کند [۲۶]. در بررسی دیگری نشان داده شد که AE بیان BDNF/TrkB ناحیه هیپوکامپ را افزایش می‌دهد که نقش مهمی در جلوگیری از اثر منفی لاکوزامید بر عملکردهای شناختی در رت‌ها دارد [۲۷]. آزمایش دیگری نشان داد که AE به مدت چهار هفته بر رت‌های مبتلا به AD از طریق Trkb، AKT و پروتئین کیناز سی (PKC) به بهبود حافظه کمک می‌کند [۲۸]. با اینکه بسیاری از این تحقیقات بر افزایش سطوح BDNF و TrkB در نتیجه تمرینات ورزشی تأکید کرده‌اند، اما در تحقیق حاضر تمرین هوازی به تنهایی چنین تأثیر معناداری نداشت مگر زمانی که تمرین با ژل رویال ترکیب شد. از دلایل احتمالی اختلاف نتایج تحقیق حاضر با تحقیقات پیشین در مورد BDNF و TrkB می‌توان به تفاوت در استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت (هرچند که در کار حاضر این موضوع کنترل نشده و جزو محدودیت‌های تحقیق است) و کاهش سطح استروژن و همچنین تأثیر شدت و مدت تمرین اشاره کرد. فعالیت ورزشی می‌تواند با تأثیر در بیان BDNF، بر شکل‌پذیری سیناپسی در پایانه‌های پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی مؤثر باشد. سازوکار آن به شکل هدایت سیگنالی BDNF و از طریق گیرنده TrkB است که بیان آن با فعالیت ورزشی تنظیم می‌شود [۲۹]. به نظر می‌رسد تمرینات استقامتی از طریق سه مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK)، فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز (PIK3) و فسفولپاز C γ (PLC γ) موجب بیان BDNF و گیرنده آن می‌شود [۳۰]. تنظیم IRS-۱ (بستر گیرنده انسولین) مسیر احتمالی است که توسط آن AE سبب بهبود سیگنالینگ انسولین و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود و این مولکول گیرنده توسط انسولین فعال می‌شود و سپس AKT را فسفریله و فعال می‌کند، در نتیجه موجب ترویج گلوکز برای ورود به سلول‌ها از طریق انتقال‌دهنده‌های گلوکز می‌شود و تمرینات هوازی می‌تواند به طور شایان توجهی SRI-۱ را از طریق فعال‌سازی تعدیل‌کننده‌های SRI-۱، فسفریله کردن پروتئین کیناز کلیدی AKT و در نتیجه بهبود سیگنالینگ انسولین را که به افزایش حساسیت به انسولین در بافت‌های وابسته به انسولین منجر می‌شود افزایش دهد [۳۱]. بنابراین، تحقیقات حیوانی و انسانی شواهد بسیاری را به دست آورده است که نشان می‌دهد تمرینات هوازی می‌توانند موجب بهبود عملکرد مغز و کاهش بیماری‌های زوال عقل از طریق افزایش بیان TrkB/BDNF، هموستاز گلوکز و حساسیت به انسولین شود. اما تأثیر ژل رویال بر سطوح عامل نروتروفیک مشتق از مغز و گیرنده آن و همچنین شاخص‌های گلیسمیک نیز در بسیاری از مطالعات بررسی شده، اما تحقیقات گزارش شده در بررسی تأثیرات ژل رویال بر BDNF و TrkB هنوز متناقض است. در تحقیقی روی موش‌های نر القا شده با A β با مصرف ژل رویال به مدت چهار هفته سبب بهبود نقص‌های یادگیری و حافظه ناشی از القای A β شد و همچنین با تأثیرات کاهش استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ مرتبط بود [۱۷]. در آزمایشی طبق تحقیقی مصرف ژل رویال با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به مدت سه

¹. Protein Kinase C

ماه نشان داد که این ژل با فعال کردن مسیر *cAMP/PKA/CREB/BDNF* سبب کاهش پلاک‌های $A\beta$ و بهبود حافظه می‌شود [۳۲]. در آزمایشی دیگر مصرف ژل رویال به همراه غنی‌سازی محیط به مدت ۱۴ روز موجب افزایش معناداری در بیان *BDNF* شد [۳۳]. در تحقیق تجربی با عنوان «تأثیر هشت هفته تمرین هوازی به همراه مصرف ژل رویال بر CRP^1 » ۲۴ رت مبتلا به *AD* «مشخص شد *AE* به همراه *RJ* موجب کاهش معناداری در پروتئین واکنشی *C* در بافت عضلانی موش‌های در معرض *AD* شد و *AE* با *RJ* از طریق کاهش *CRP* می‌تواند بر بیماری آلزایمر مؤثر باشد [۳۴]. *RJ*، *AMPK* را فعال می‌کند که مسیرهای مختلف سیگنالینگ را فعال می‌کند (اغلب از طریق یک مسیر غیرمستقیم با واسطه فسفوریلاسیون *FOXO* که *mTOR* را مهار می‌کند) (۳۰). فعالیت *AMPK* موجب ایجاد اتوفاژی و تولید آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود و از طریق مهار مسیرهای مختلف اکسیداتیو، التهابی و آپوپتوتیک برای مثال، *iNOS* و *NFkB* التهاب را سرکوب می‌کند [۳۵]. *RJ* و لیپیدهای آن به گیرنده‌های استروژن *B* و *A* متصل می‌شوند تا تولید نوروتروفین‌ها مانند *BDNF* و *NGF* را تقویت کنند که موجب تولید استیل کولین (*Ach*)، نورون‌ها و سیناپتوز می‌شوند و آمیلوئیدوز را خنثی می‌کنند [۳۶]. برای مثال هیدروکسی دسنوئیک اسید (*HAD-10*) و اسیدهای مرتبط با آن مانند اتیل استر ترانس-۲-دسنوئیک اسید (*DAEE*) که در *RJ* وجود دارد سیگنال‌های داخل سلولی مانند *BDNF* تولید می‌کنند که به آنها امکان بازسازی سلول‌های عصبی را می‌دهد. سیگنالینگ ناشی از *BDNF* و *DAEE* در سلول‌های عصبی جنینی موش آزمایشگاهی نشان داد که *DAEE* بیان *BDNF* و نوروتروفین ۳ و سیناپتوز را افزایش می‌دهد [۳۷]. از این رو نتایج تحقیق حاضر نشان داد اثر همزمان مصرف ژل رویال و فعالیت هوازی، نسبت به هریک از این مداخلات به صورت منفرد، اثربخشی بیشتری در بهبود برخی متغیرهای مورد بررسی دارد. در این پژوهش ترکیب تمرین هوازی با ژل رویال توانست سطوح بیان ژنی *BDNF* و *TrkB* را بیشتر تحت تأثیر قرار دهد؛ از آنجا که به نظر می‌رسد سیگنالینگ *CREB/PKA/cAMP* تأثیر بسزایی در بیان نوروتروفین‌ها و همچنین سوخت‌وساز گلوکز دارد، عدم ارزیابی این مسیر سیگنالی از محدودیت‌های تحقیق حاضر بود. بنابراین پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آتی مکانیسم‌های مولکولی این اثر هم‌افزایی به‌ویژه در مسیرهای مرتبط با *CREB/PKA/cAMP* دقیق‌تر بررسی شود. همچنین توصیه می‌شود دوزها و روش‌های مصرف ژل رویال همراه با انواع تمرینات دیگر (مقاومتی یا تناوبی شدید) بررسی شود تا بهترین ترکیب برای بهبود عملکرد عصبی و متابولیک شناسایی شود. با نظر به اینکه تنها مداخله ترکیبی توانست بر سطح انسولین تأثیر بگذارد، پیشنهاد می‌شود در تحقیقات بعدی بر نقش تمرین و ترکیبات تغذیه‌ای در بهبود مقاومت به انسولین در مغز به‌ویژه در شرایط پاتولوژیک مانند دیابت و یائسگی تمرکز شود. اگرچه بررسی همزمان تمرین و مصرف ژل رویال بر شاخص‌های گلیسمیک و نوروتروفین‌ها از نقاط قوت این پژوهش بود، اما عدم ارزیابی اختلالات شناختی پس از مداخله‌ها از دیگر محدودیت‌های تحقیق حاضر بود. بنابراین پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی نوروتروفین‌ها همراه با اختلالات شناختی برای اطمینان بیشتر از نتایج ارزیابی شود.

به نظر می‌رسد ترکیب تمرین هوازی و مصرف ژل رویال بتواند با افزایش بیان ژن‌های *BDNF* و *TrkB* در بافت مغز، تأثیرات منفی ناشی از اورکتومی و دیابت را تا حدی جبران کند. این تغییرات نشان‌دهنده بهبود در کارکرد سلول‌های عصبی و تنظیم گلوکز مغزی است که می‌تواند به حفظ تعادل متابولیکی و عملکرد شناختی مغز کمک کند. بر این اساس، می‌توان گفت اجرای همزمان تمرینات هوازی و مصرف ژل رویال، رویکردی مؤثر برای کاهش پیامدهای عصبی و متابولیکی مرتبط با یائسگی و دیابت محسوب می‌شود. با این حال، برای تأیید قطعی این نتایج، تحقیقات بیشتر با تمرکز بر تغییرات مولکولی و سلولی مغز در مدل‌های حیوانی و انسانی پیشنهاد می‌شود.

¹. C-reactive-protein

References

- [1].Yang JL, Hodara E, Sriprasert I, Shoupe D, Stanczyk FZ. Estrogen deficiency in the menopause and the role of hormone therapy: integrating the findings of basic science research with clinical trials. *Menopause*. 2024;31(10):926–939. doi:10.1097/GME.0000000000002407
- [2].Agrawal S, Panda S, Kashibhatla J. Menopause and Metabolic Syndrome. In: Garg R, editor. *Management of Menopause*. Singapore: Springer; 2024. p. 147–164. doi:10.1007/978-981-96-0239-1
- [3].Cerdas Pérez S. Menopause and diabetes. *Climacteric*. 2023;26(3):216–221. doi:10.1080/13697137.2023.2184252
- [4].Silva GB, Pascucci JA, Karim H, Kaur G, Lerma RO, Mann AK, et al. Influence of the onset of menopause on the risk of developing Alzheimer’s disease. *Cureus*. 2024;16(9):e45829. doi:10.7759/cureus.69124
- [5].Uddin M, Rahman M, Jakaria M, Hossain M, Islam A, Ahmed M, et al. Estrogen signaling in Alzheimer’s disease: molecular insights and therapeutic targets for Alzheimer’s dementia. *Mol Neurobiol*. 2020;57(6):2654–2670. doi:10.1007/s12035-020-01911-8
- [6].Yang Y, Song W. Molecular links between Alzheimer’s disease and diabetes mellitus. *Neuroscience*. 2013;250:140–150. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.07.009
- [7].Dahiya M, Yadav M, Goyal C, Kumar A. Insulin resistance in Alzheimer’s disease: signalling mechanisms and therapeutic strategies. *Inflammopharmacology*. 2025;33(4):1817–1831. doi:10.1007/s10787-025-01704-2
- [8].Zhou J, Wang F, Zhang J, Li J, Ma L, Dong T, et al. The interplay of BDNF-TrkB with NMDA receptor in propofol-induced cognition dysfunction. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):34. doi:10.1186/s12871-018-0491-y
- [9].Soman KS, Swain M, Dagda RK. BDNF-TrkB signaling in mitochondria: implications for neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol*. 2025;62(2):1756–1769. doi:10.1007/s12035-024-04357-4
- [10].Taha MA, Al-Maqati TN, Alnaam YA, Alharbi SS, Khaneen R, Almutairi H, et al. The association between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein level and body mass index. *Medicina (B Aires)*. 2022;59(1):99. doi:10.3390/medicina59010099
- [11].Genzer Y, Chapnik N, Froy O. Effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on hepatocyte metabolism. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017;88:69–74. doi:10.1016/j.biocel.2017.05.008
- [12].Harvey T, Rios M. The role of BDNF and TrkB in the central control of energy and glucose balance: an update. *Biomolecules*. 2024;14(4):424. doi:10.3390/biom14040424
- [13].Xu L, Gu H, Cai X, Zhang Y, Hou X, Yu J, et al. The effects of exercise for cognitive function in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):1088. doi:10.3390/ijerph20021088
- [14].Aarsland D, Sardahaee FS, Anderssen S, Ballard C; ASSR Group. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health*. 2010;14(4):386–395. Doi:10.1080/13607860903586136

- [15].Wrann CD, White JP, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.* 2013;18(5):649–659. doi:10.1016/j.cmet.2013.09.008
- [16].El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, Abi Assaad R, Emmanuel N, Karnib N, et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *J Neurosci.* 2019;39(13):2369–2382. doi:10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019
- [17].Raoufi S, Salavati Z, Komaki A, Shahidi S, Zarei M. Royal jelly improves learning and memory deficits in an amyloid β -induced model of Alzheimer's disease in male rats: involvement of oxidative stress. *Metab Brain Dis.* 2023;38(4):1239–1248. doi:10.1007/s11011-023-01168-9 In Persian
- [18].Basta MRM, Abdel Moawed DMN, Shalaby NMM, Mazen NF, Ibrahim NAAM. Royal Jelly: A Review on Its Composition and Beneficial Effects. *Zagazig Univ Med J.* 2025;31(1.1):255–260. doi:10.21608/zumj.2024.279479.3284
- [19].Qiu W, Chen X, Tian Y, Wu D, Du M, Wang S. Protection against oxidative stress and anti-aging effect in *Drosophila* of royal jelly-collagen peptide. *Food Chem Toxicol.* 2020;135:110881. doi:10.1016/j.fct.2019.110881
- [20].Rassi CM, Lieberherr M, Chaumaz G, Pointillart A, Cournot G. Modulation of osteoclastogenesis in ovariectomized rats by long-term treatment with Remifemin. *Bone.* 2002;31(1):114–120. doi:10.1016/s8756-3282(02)00774-3.
- [21].de Paiva PRV, Casalechi HL, Tomazoni SS, Machado CDSM, Miranda EF, Ribeiro NF, et al. Effects of photobiomodulation therapy in aerobic endurance training and detraining in humans: protocol for a randomized placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(18):e15302. doi:10.1097/MD.00000000000015317.
- [22].Ghanbari E, Khazaei M, Khazaei MR. Royal jelly improves reproductive parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Reprod Biomed.* 2018;16(1):49–56. doi:10.29252/ijrm.16.1.49. In Persian
- [23].Safari Mosavi SS, Mohebbi H, Rohani H. The effect of 12 weeks of continuous training at Fatmax intensity and anaerobic threshold and high intensity interval training on insulin resistance index in pre-diabetes patients. *J Appl Health Stud Sport Physiol.* 2018;5(1):53-61. doi:10.22049/jassp.2019.26552.1221
- [24].Izawa S, Nishii K, Aizu N, Kito T, Iwata D, Chihara T, et al. Effects of aerobic exercise and resistance training on cognitive function: comparative study based on FNDC5/irisin/BDNF pathway. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2024;53(6):329–337. doi:10.1159/000541093
- [25].Gholami F, Mesrabadi J, Iranpour M, Donyaei A. Exercise training alters resting brain-derived neurotrophic factor concentration in older adults: a systematic review with meta-analysis of randomized-controlled trials. *Exp Gerontol.* 2025;199:112658. doi:10.1016/j.exger.2024.112658 In Persian
- [26].Hosseini SA, Slehi OR, Keikhosravi F, Hassanpour G, Ardakani HD, Farkhaie F, et al. Mental Health Benefits of Exercise and Genistein in Elderly Rats. *Experimental Aging Research.* 2021;48(1):42–57. doi:10.1080/0361073X.2021.1918473

- [27].Shishmanova-Doseva M, Georgieva K, Koeva Y, Terzieva D, Peychev L. Enhancing effect of aerobic training on learning and memory performance in rats after long-term treatment with lacosamide via BDNF-TrkB signaling pathway. *Behav Brain Res.* 2019;370:111963. doi:10.1016/j.bbr.2019.111963
- [28].Khodamoradi A, Kordi M, Nori R. Effect of four weeks aerobic training on Trk-B, PKC and AKT in hippocampus of male rats with Alzheimer's disease. *Sport Physiol.* 2021;13(50):39–58. doi:10.22089/spj.2018.4752.1690 In Persian
- [29].Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298(2):R372–R377. doi: 10.1152/ajpregu.00525
- [30].Zhao N, Xu B. The beneficial effect of exercise against Alzheimer's disease may result from improved brain glucose metabolism. *Neurosci Lett.* 2021;763:136182. doi:10.1016/j.neulet.2021.136182
- [31].Bird SR, Hawley JA. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2017;2(1):e000143. doi: 10.1136/bmjsem-2016-000143
- [32].You M, Miao Z, Tian J, Hu F. Trans-10-hydroxy-2-decenoic acid protects against LPS-induced neuroinflammation through FOXO1-mediated activation of autophagy. *Eur J Nutr.* 2020;59(7):2875–2892. doi.org/10.1007/s00394-019-02128-9
- [33].Ghorbanpour AM, Saboor M, Panahizadeh R, Saadati H, Dadkhah M. Combined effects of royal jelly and environmental enrichment against stress-induced cognitive and behavioral alterations in male rats: behavioral and molecular studies. *Nutr Neurosci.* 2021;24(9):775–787. doi:10.1080/1028415X.2021.1909205 In Persian
- [34].Noura M, Arshadi S, Zafari A, Banaeyfar A. Effect of endurance training with royal jelly on CRP gene expression in muscle tissue of rats with Alzheimer's disease. *Middle East J Rehabil Health Stud.* 2020;7(1):e99754. doi:10.5812/mejrh.99754 In Persian
- [35].Ali AM, Kunugi H. Royal Jelly as an Intelligent Anti-Aging Agent—A Focus on Cognitive Aging and Alzheimer's Disease: a review. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):937. doi:10.3390/antiox9100937
- [36].Petukhova EO, Mukhamedshina YO, Salafutdinov II, Garanina EE, Kaligin MS, Leushina AV, et al. Effects of transplanted umbilical cord blood mononuclear cells overexpressing GDNF on spatial memory and hippocampal synaptic proteins in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;69(2):443–453. doi: 10.3233/JAD-190150
- [37].Ebrahimi-Ghiri M, Rostampour M, Jamshidi-Mehr M, Nasehi M, Zarrindast MR. Role of CA1 GABAA and GABAB receptors on learning deficit induced by D-AP5 in passive avoidance step-through task. *Brain Res.* 2018;1678:164–173. doi:10.1016/j.brainres.2017.10.004 In Persian