



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

Journal homepage: <https://spj.ssric.ac.ir>



Original Article

The Effect of Combining Aerobic Exercise and Spirulina Supplementation on the Expression of BDNF/p75 Signaling Pathway Genes in Male Diabetic Wistar Rats

Fatemeh Jafarian¹, Zeinab Rezaee*¹, Sayyed Mohammad Marandi¹,
Maryam Radahmadi¹

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
2. Department of Physiology, School of Medicine Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Received: 12-May-2025 | Accepted: 30-Aug-2025 | Online Published: 1-Nov-2025

*Corresponding Author: Zeinab Rezaee, E-mail: z.rezaee@spr.ui.ac.ir

How to Cite: Jafarian, F; Rezaee, Z; Marandi, S. M; & Radahmadi, M (2026). The Effect of Combining Aerobic Exercise and Spirulina Supplementation on the Expression of BDNF/p75 Signaling Pathway Genes in Male Diabetic Wistar Rats *Sport Physiology*, 18(69):17-33. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2025.18014.2372](https://doi.org/10.22089/spj.2025.18014.2372)

Extended Abstract

Background and Purpose

Diabetes mellitus is a metabolic disorder affecting vital organs including the liver, kidneys, and heart, leading to diminished quality of life and increased mortality, particularly in aging populations. Beyond its systemic complications, diabetes is increasingly recognized as a brain-specific disorder wherein neuronal apoptosis contributes to pathological alterations. Impaired glucose metabolism and energy deficits commonly co-occur with cognitive, learning, and memory impairments in diabetic patients—so much so that Alzheimer’s disease is proposed as “type 3 diabetes.” Lifestyle modifications, such as appropriate diet and exercise, have been shown to improve and manage this progressively debilitating condition. This study aimed to investigate the effects of a 4-week aerobic exercise regimen combined with Spirulina supplementation on fasting blood glucose and gene expression within the BDNF/p75 neurotrophin signaling pathway in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats.

Materials and Methods

Twenty-eight male Wistar rats (8 weeks old, 230–260 g) were rendered diabetic via single intraperitoneal injection of streptozotocin (50 mg/kg). Seventy-two hours post-injection, fasting



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

blood glucose was measured from the tail vein; diabetes was confirmed for glucose levels exceeding 200 mg/dL. Rats were randomized into four groups: diabetes control, diabetes with Spirulina supplementation, diabetes with aerobic exercise, and diabetes with both exercise and Spirulina. Spirulina groups received daily gavage of 500 mg/kg body weight Spirulina, five days per week for four weeks. Exercise groups underwent treadmill training with zero incline and progressive speed increases from 12 to 22 cm/s over sessions lasting 20 to 45 minutes, preceded and concluded by 15 minutes of warming up and cooling down at 10 cm/s. The combined group received Spirulina gavage 30 minutes prior to exercise. Control group rats were exposed to a quiet treadmill environment without exercise. Fasting glucose was assessed pre-injection, and at two- and four-week intervals post-injection. Seventy-two hours following the last training session, rats were anesthetized (ketamine 60 mg/kg and xylazine 8 mg/kg, intraperitoneal), and hippocampal tissues were harvested under rapid decapitation, then stored at -80°C until analysis. BDNF and p75 gene expressions were quantified via RT-PCR. Data were statistically analyzed using one-way ANOVA with Tukey post hoc testing at $P \leq 0.05$.

Results

Two weeks after diabetes induction, all groups exhibited significant elevation in fasting blood glucose compared to baseline, without between-group variation. At four weeks, aerobic exercise, Spirulina supplementation, and their combination significantly reduced fasting glucose relative to diabetic controls, although levels did not return to baseline. Hippocampal analysis revealed significantly reduced BDNF expression in diabetic controls. The combined exercise plus Spirulina group showed notably higher BDNF expression than other groups ($F = 22.5$; $p \leq 0.001$). No significant difference existed between exercise-only and Spirulina-only groups ($p = 0.3$). Conversely, the diabetic group had markedly elevated p75NTR expression compared to other groups ($F = 27.2$; $p \leq 0.001$). The combined intervention significantly lowered p75 expression, with no difference between exercise-only and Spirulina-only groups ($p = 0.3$). Detailed gene expression levels with standard errors are presented in the accompanying table.

Conclusion

Aerobic exercise and Spirulina supplementation, singularly or combined, significantly reduced fasting glucose and modulated BDNF and p75NTR gene expression in streptozotocin diabetic rats. The combined intervention elicited superior effects, potentially reflecting enhanced glucose uptake mediated by endurance training and antioxidative, anti-apoptotic properties of Spirulina. Both interventions stimulate neurotrophin activity, upregulating BDNF and downregulating its apoptotic receptor p75NTR, promoting neuronal preservation and mitigating diabetes-associated cognitive decline.

Key Words: Spirulina, Aerobic Training, Blood Glucose, Brain-Derived Neurotrophic Factor

Article Message

This study underscores the importance of lifestyle factors in diabetes management. While individually effective, combining exercise and dietary supplementation yields the most

pronounced benefits in glycemic control and neuroprotective molecular changes, highlighting the necessity of integrated therapeutic approaches.

Ethical Considerations

All experimental protocols adhered to national guidelines for laboratory animal care and were approved by the University of Isfahan Ethics Committee (Code: [IR.UI.REC.1403.037](#)).

Authors' Contributions

Conceptualization: Sayed Mohammad Marandi, Maryam Ahmadi Rad

Data Collection: Fatemeh Jafarian

Data Analysis: Zeinab Rezaee

Manuscript Writing: Fatemeh Jafarian

Review and Editing: Zeinab Rezaee

Literature Review: Fatemeh Jafarian

Project Manager: Zeinab Rezaee

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge all contributors who assisted throughout this study.



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



مقاله پژوهشی

تأثیر ترکیب تمرین هوازی و مکمل اسپیرولینا بر میزان بیان ژن های مسیر سیگنالینگ BDNF/p75NTR در رت های نر دیابتی نژاد ویستار

فاطمه جعفریان^۱ , زینب رضایی^{۱*} , سید محمد مرندي^۱ , مریم راداحمدی^۲ 

۱. گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۲۲ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۸ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۰۸/۱۰

*نویسنده مسئول: زینب رضایی، ایمیل: z.rezaee@spr.ui.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: جعفریان، فاطمه؛ رضایی، زینب. مرندي، سیدمحمد؛ راداحمدی، مریم. (۱۴۰۵). تأثیر ترکیب تمرین هوازی و مکمل اسپیرولینا بر میزان بیان ژن های مسیر سیگنالینگ BDNF/p75NTR در رت های نر دیابتی نژاد ویستار. فیزیولوژی ورزشی، ۱۸(۶۹): ۳۳-۱۷.

چکیده

هدف: دیابت به عنوان اختلال متابولیک خاص مغز شناخته شده است که نقش حیاتی در تخریب نورونی دیابتی دارد. اصلاح سبک زندگی سبب بهبود و کنترل اختلالات این بیماری پیشرونده و شایع می شود. در این مطالعه اثر چهار هفته ورزش هوازی و مکمل اسپیرولینا بر مسیر سیگنالینگ BDNF/p75 در رت های دیابتی مدل استرپتوزوسین بررسی شد. مواد و روش ها: تعداد ۲۸ سر رت نر نژاد ویستار پس از تزریق 50 mg/kg استرپتوزوسین به صورت داخل صفاقی و ارزیابی گلوکز خون ناشتا برای تأیید ایجاد مدل دیابت، به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل دیابت؛ گروه دیابت+اسپیرولینا؛ گروه دیابت+ورزش؛ و گروه دیابت+ورزش+اسپیرولینا. گلوکز خون ناشتا در بازه های زمانی دو هفته و چهار هفته پس از القای دیابت بررسی شد. همچنین ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی بیان ژن های BDNF و p75 در هیپوکمپ رت ها از طریق روش RT-PCR بررسی شد. تحلیل های آماری با روش آنوای یک طرفه در نرم افزار SPSS انجام شد. یافته ها: نتایج نشان داد، روش های مداخله ای پس از شش هفته سبب کاهش معنادار گلوکز خون و بیان P75 در مقایسه با گروه کنترل دیابت شد و بیان BDNF به طور معناداری افزایش یافت ($P \leq 0/01$). اختلاف بین گروه های تک مداخله ای معنادار نشد ($P > 0/05$)، اما در گروه مداخله ترکیبی اختلاف در فاکتورهای بررسی شده در مقایسه با سایر گروه ها معنادار شد ($P \leq 0/01$). نتیجه گیری: نتیجه گرفته می شود که کنترل متابولیک و بهبود حفاظت نورونی به دنبال فعالیت ورزشی و دریافت مکمل اسپیرولینا در رت های دیابتی می تواند سبب بهبود اختلالات شود.

واژگان کلیدی: اسپیرولینا، تمرین هوازی، گلوکز خون، فاکتور تغذیه ای مشتق از مغز



Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

مقدمه

هرساله بر میزان ابتلا هر دو نوع دیابت نوع یک و نوع دو افزوده می‌شود. با وجود تفاوت در علل پیدایش بیماری دیابت شامل نقص در تولید انسولین یا مقاومت به انسولین، پیامد نهایی بیماری، هایپرگلیسمی است (۱). به‌رغم توسعه ابزارهایی برای کنترل و تنظیم سطح گلوکز خون، درصد مدیریت مطلوب متابولیک این بیماری همچنان کم است. در طول سال‌ها دیابت می‌تواند منجر به کاهش کیفیت زندگی به دلیل بروز عوارض متعدد از جمله آسیب به چشم‌ها، کلیه‌ها، اعصاب، قلب و اختلالات شناختی شود (۲). در نهایت، این بیماری به مرگ زودرس منجر می‌شود. همچنین دیابت تأثیر چشمگیری بر عملکرد سیستم عصبی مرکزی دارد (۳). فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) و گیرنده حیاتی آن، تیروزین کیناز B (TrkB)^۲، نقش مهمی در بقای نورون‌ها، انعطاف‌پذیری سیناپسی و متابولیسم گلوکز ایفا می‌کنند (۴، ۱). به دلیل تأثیرات BDNF بر سطح گلوکز خون، نیم‌رخ لیپیدی و هموستاز انرژی، این فاکتور نوروتروفیک «متابوکاین»^۳ نیز نامیده می‌شود. سطح BDNF در بیماری‌هایی مانند تصلب شرایین، سندرم حاد کرونری و سندرم متابولیک دچار اختلال می‌شود (۱). علاوه بر این، تغییرات سطح BDNF با افزایش اشتها، چاقی، دیابت نوع دو، افسردگی و بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون مرتبط است (۵). مطالعات نشان داده‌اند، سطح BDNF در بیماران مبتلا به دیابت به‌طور معناداری کمتر از افراد سالم است و منجر به اختلال در متابولیسم گلوکز می‌شود (۶). در مقابل، فعال‌سازی و افزایش بیان BDNF حساسیت به انسولین و مصرف گلوکز در بافت‌های محیطی را افزایش می‌دهد و بر تنظیم گلوکز خون اثرگذار است (۷). مکانیسم‌های افزایش BDNF ناشی از ورزش شامل فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ BDNF/TrkB است که بقای نورون‌ها و انعطاف‌پذیری سیناپسی را تقویت می‌کند (۸). همچنین ورزش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز را در مغز رت‌های دیابتی کاهش می‌دهد و به اثرات محافظت عصبی BDNF کمک می‌کند (۹). مطالعه قبلی ما روی رت‌های پارکینسونی نشان داد، ورزش هوازی سبب افزایش بیان BDNF و سایر ژن‌های مؤثر در محافظت نورونی مانند PGC1- α می‌شود و شاخص‌های تخریب نورونی مانند بیان p53 را کاهش می‌دهد (۱۰).

اسپیرولینا، یک ریز جلبک غنی از پلی‌فنول‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها است که حاوی مقادیری از پروتئین‌ها، تمام اسیدهای آمینه ضروری، اسیدهای چرب ضروری، مواد معدنی، ویتامین‌ها و رنگدانه‌های فتوسنتزی است (۱۱). اثر این ماده مغذی در تعدیل سیستم ایمنی، فعالیت‌های ضدویروسی، ضدسرطان و ضد دیابت مدنظر قرار گرفته است؛ هرچند مکانیسم‌های اثر آن نیازمند تحقیقات بیشتر است (۱۲). عصاره اسپیرولینا مسیر سیگنالینگ BDNF/CREB را فعال می‌کند که به بقای نورون‌ها و عملکرد شناختی کمک می‌کند (۱۳). در مدل‌های دیابتی، مکمل‌دهی اسپیرولینا با بهبود حساسیت به انسولین و کاهش استرس اکسیداتیو همراه است که هر دو ممکن است به افزایش بیان BDNF کمک کنند (۱۴). خواص آنتی‌اکسیدانی اسپیرولینا نیز ممکن است در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت نقش داشته باشد که می‌تواند بر بیان BDNF مؤثر باشد (۱۱). ورزش سطح BDNF را با افزایش فعالیت نورون‌ها و کاهش استرس اکسیداتیو افزایش

1. Brain-Derived Neurotrophic Factor
2. Tropomyosin Receptor Kinase B
3. Metabokine

می‌دهد، در حالی که اسپیرولینا حمایت آنتی‌اکسیدانی اضافی فراهم کرده و مسیرهای سیگنالینگ ضدآپوپتوز را فعال می‌کند (۱۴). ویگناد^۱ و همکاران اثر ترکیبی ورزش هوازی و مکمل اسپیرولینا را بر محافظت از سلول‌های عضلانی رت‌های دیابتی در برابر استرس اکسیداتیو نشان دادند (۱۵). به گزارش آن‌ها کمترین میزان بیان شاخص‌های استرس اکسیداتیو مانند مالونیل دی‌آلدئید (MDA)^۲ در گروه مداخله ترکیبی مشاهده شد، در حالی که شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی مانند فاکتور هسته‌ای اریثروئید-۲ مرتبط با فاکتور ۲ (Nrf2)^۳ افزایش یافت. همچنین نقش محافظتی اسپیرولینا در محافظت از سلول‌های بتای پانکراس و کنترل پراکسیداسیون لیپیدی گزارش شده است (۱۱).

گیرنده نوروتروفینی p75 نقش دوگانه‌ای در بقا و آپوپتوز نورون‌ها ایفا می‌کند. در دیابت، بیان p75 با درد نوروپاتیک و آسیب نورونی مرتبط است (۱۶). اگرچه اثرات دقیق ورزش و اسپیرولینا بر بیان p75 در رت‌های دیابتی بسیار محدود بررسی شده است. مطالعات نشان داده‌اند، مداخلاتی که سطح BDNF را افزایش می‌دهند، ممکن است بیان p75 را نیز تعدیل کنند (۱۷). p75 گیرنده‌ای کلیدی در سیستم عصبی است که از طریق تعامل با نوروتروفین‌ها و مسیرهای سیگنالینگ بر سلامت و بقای نورون‌ها تأثیر می‌گذارد (۱۸). نقش پیچیده این گیرنده آن را موضوعی مهم در تحقیقات علوم اعصاب و توسعه درمان‌های جدید برای اختلالات عصبی کرده است. در حالی که گیرنده‌های Trk عمده‌تاً بقا و رشد نورون‌ها را تقویت می‌کنند، p75 این اثرات را تعدیل کرده و گاهی نتایج متضادی ایجاد می‌کند (۱۶)؛ مثلاً در بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی مانند آلزایمر فعالیت P75 افزایش می‌یابد و با اتصال به ایزوفرم نابالغ BDNF یعنی proBDNF مسیرهای آپوپتوز را تحریک می‌کند (۳)؛ موضوع چالشی مهمی که در بیماری‌های سیستمیک و تخریب‌کننده عصبی جایگاه مهم و تعیین‌کننده دارد.

تمرین ورزشی و مکمل‌دهی اسپیرولینا مداخلات امیدوارکننده‌ای برای افزایش بیان BDNF در رت‌های دیابتی هستند و می‌توانند فوایدی هم برای عوارض متابولیک و هم عصبی دیابت داشته باشند. با وجود فعالیت مهم و پیچیده p75 در بیماری‌های متابولیک، این گیرنده کمتر بررسی شده است، اما تعدیل مسیرهای سیگنالینگ BDNF ممکن است به طور غیرمستقیم بر فعالیت p75 تأثیر بگذارد؛ بنابراین در مطالعه حاضر، تأثیر ترکیب تمرین هوازی و مکمل اسپیرولینا بر میزان بیان ژن‌های مسیر سیگنالینگ BDNF/p75 در رت‌های نر دیابتی نژاد ویستار بررسی شد.

روش پژوهش

حیوانات آزمایشگاهی

تعداد ۲۸ سر رت نر نژاد ویستار سن هشت هفته‌ای هفته‌ای با وزن ۲۳۰-۲۵۰ گرم از انیستیتو پاستور تهران خریداری شدند. آن‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی در لانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (دمای ۲۵ درجه سلسیوس، چرخه ۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی، رطوبت ۵۰ درصد و دسترسی آزاد به آب و غذا) نگهداری شدند.

-
1. Vignaud
 2. Malondialdehyde
 3. Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2

طرح آزمایشی

القای دیابت و اندازه‌گیری گلوکز خون ناشتا (FBG)^۱: پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، نمونه‌ها با تزریق درون‌صفافی استرپتوزوتوسین (STZ) (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن، محلول در بافر سیترات سدیم با pH=4.5) تحریک شدند (۱۹). هفتاد و دو ساعت پس از تزریق STZ، با ایجاد جراحی سطحی روی دم حیوانات توسط لانس، یک قطره خون روی نوار گلوکومتر قرار گرفت و از طریق دستگاه گلوکومتر (روشه، آلمان) القای مدل دیابت با ثبت گلوکز خون ناشتا بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر تأیید شد (۲۰).

گروه‌های آزمایشی

به منظور سازگاری با برنامه تمرینی، همه حیوانات یک هفته قبل از آغاز برنامه اصلی یک بار در روز و به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت فزاینده تا ۱۵ سانتی‌متر بر ثانیه روی نوار گردان هفت لاین (تبریز، ایران) دویدند (۲۱). پس از تزریق STZ و تأیید مدل دیابت، رت‌ها به ۴ گروه (تعداد=V) تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل دیابتی (D): دریافت محلول سالین (۰.۹ درصد به صورت خوراکی به مدت چهار هفته، پنج روز در هفته)؛ ۲. گروه مکمل اسپیرولینا (D+SP): دریافت اسپیرولینا (۵۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن یک بار در روز به مدت چهار هفته، پنج روز در هفته). اسپیرولینا در آب مقطر (۱۰ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتر) حل شد. حجم گاواژ براساس وزن هفتگی نمونه‌ها تنظیم شد (۱۹)؛ ۳. گروه تمرین ورزشی (D+EXE): رت‌ها تحت تمرین دویدن روی نوار گردان با شیب صفر درجه و افزایش تدریجی سرعت از ۱۲ تا ۲۲ سانتی‌متر بر ثانیه و مدت فزاینده از ۲۰ تا ۴۵ دقیقه قرار گرفتند (۱۵). برای کنترل دویدن و کاهش آسیب‌های احتمالی، حیوانات از طریق لمس دم و ایجاد ضربه ضعیف با خط‌کش شرطی شدند؛ با این حال، انتهای دستگاه نوار گردان مجهز به شوک الکتریکی ضعیف (۰/۵ میلی‌آمپر) برای تحریک به حرکت بود. از پیش تعیین شد، چنانچه حیوانی در ۱ دقیقه بیش از سه بار شوک دریافت کند، با توجه به شرایط حیوان به صورت موقت یا دائمی از برنامه مطالعاتی حذف شود؛ البته برای هیچ‌یک از حیوانات مطالعه‌شده چنین شرایطی ایجاد نشد. هر جلسه شامل ۱۵ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۱۰ سانتی‌متر بر ثانیه بود. رت‌های گروه کنترل در مدت مشابه روی نوار گردان خاموش قرار گرفتند. در جدول ۱ روند اجرای برنامه ورزشی نشان داده شده است.

تجویز سالین از طریق گاواژ مطابق با روش به‌کاررفته در گروه ۱، در این گروه نیز انجام شد؛ ۴. گروه ترکیبی ورزش+اسپیرولینا (D+EXE+SP): مطابق روش مذکور برای گروه‌های دو و سه، دریافت هم‌زمان اسپیرولینا صورت گرفت و تمرین ورزشی را در مدتی مشابه انجام دادند. گاواژ اسپیرولینا/سالین برای گروه‌های دریافت‌کننده برنامه ورزشی، سی دقیقه قبل از تمرین انجام شد. شکل ۱ طراحی آزمایشی مدنظر را نشان می‌دهد.

1. Fasting Blood Glucose

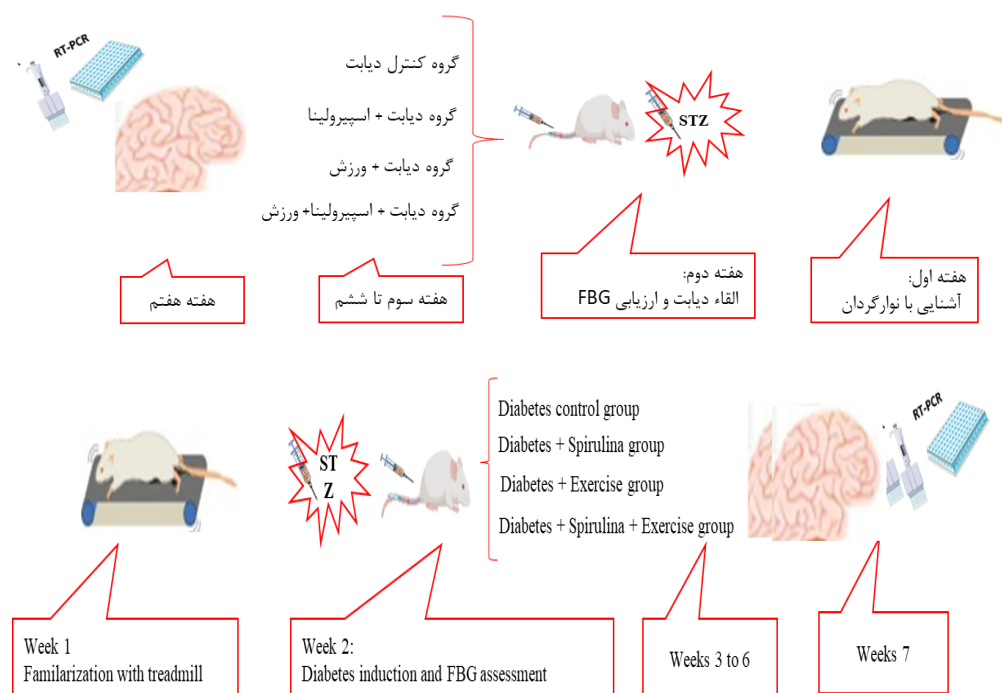
بافت‌برداری

هفتاد و دو ساعت پس از پایان دوره مداخله و در پایان هفته ششم مطالعه، نمونه‌ها با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۶۰ mg/kg) و زایلازین (۸ mg/kg) بیهوش شدند (۲۲). سپس با استفاده از گیوتین و جدا کردن سر، بافت هیپوکمپ استخراج شد و تا جمع‌آوری همه نمونه‌ها در دمای منفی هشتاد درجه فریز شدند.

جدول ۱- برنامه تمرینی

Table 1- Exercise program

مدت (دقیقه)	سرعت (سانتی‌متر/ثانیه)	برنامه تمرینی
Duration (min)	Speed (cm/s)	Training Program
15	10	Warm Up گرم کردن
20-30	12-16	1 st week هفته اول
30-40	16-20	2 nd week هفته دوم
45	22	3 rd and 4 th weeks هفته سوم و چهارم
15	10	Cool Down سرد کردن



شکل ۱- طراحی مداخله تمرینی و تجویز مکمل

Figure 1- Exercise intervention design and supplement administration

استخراج RNA با استفاده از روش RT-PCR

بافت هیپوکمپ از طریق هموژنیزه کردن (۱۱۰۰۰rpm، ۴ دقیقه) برای استخراج RNA آماده شد و طبق دستورالعمل کیت RNA-Plus (شرکت سیناژن)، جداسازی RNA انجام شد. به منظور پاکسازی محلول RNA

استخراج شده از هرگونه آلودگی به DNA و آنزیم‌های مخرب RNA از کیت DNaseI (شرکت فرمنتاز آلمان) استفاده شد. از هر نمونه، به میزان سه میکروگرم mRNA برای سنتز اولین رشته cDNA با استفاده از کیت c سنتتاز شرکت فرمنتاز به کار گرفته شد. پس از پایان واکنش سیکل آستانه CT برای هر نمونه مشخص شد و با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ سطح بیان mRNA ژن‌های مدنظر نسبت به بیان ژن خانه‌دار (Gapdh) محاسبه شد.

توالی ژن‌های مدنظر و ژن خانه‌دار:

Bdnf: F-ACTCGCAATGCCGAACCTACC, R-CCTTATGAACCGCCAGCCAAT

p75: F-GGTCACGCAACCTGTCTT, R- GGCTTCATCCCAGCATCA

Gapdh: F-CTAGAGACAGCCGCATCTTCTTG, R- AATCCGTTACACCGACCTTC

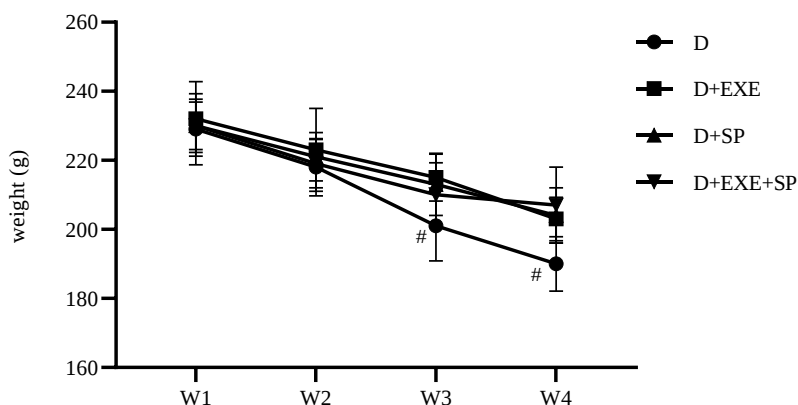
تجزیه و تحلیل آماری

در پایان طرح آزمایشی، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از روش آنوای یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری ($P \leq 0.05$) به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

نتایج

وزن و گلوکز خون ناشتا

براساس داده‌های شکل ۲، تا دو هفته بعد از تزریق STZ اختلاف معناداری در میانگین وزن نمونه‌ها بین گروه‌های مطالعه‌شده وجود نداشت، اما در هفته‌های سوم و چهارم، کاهش معنادار وزن در گروه دیابت در مقایسه با سایر گروه‌ها مشاهده شد. به علاوه، بین سه گروه درمانی در هیچ‌یک از مراحل اندازه‌گیری اختلاف معناداری وجود نداشت ($P > 0.05$).

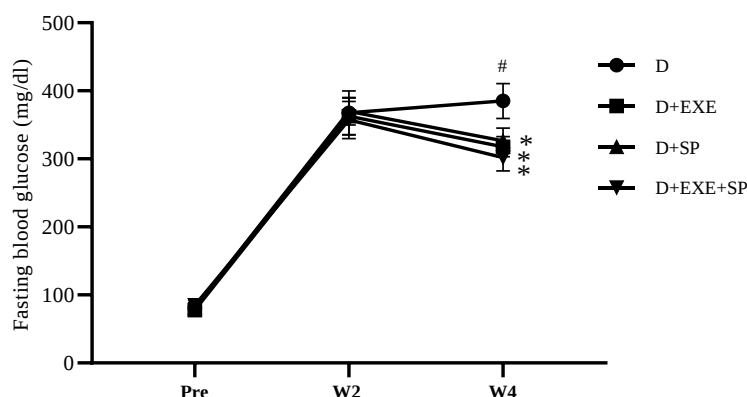


شکل ۲- میانگین $\pm$ خطای استاندارد وزن در مراحل اندازه‌گیری به تفکیک گروه‌ها. (W1: ۱ هفته بعد از القای دیابت؛ W2: ۲ هفته بعد از القای دیابت؛ W3: ۳ هفته بعد از القای دیابت؛ W4: ۴ هفته بعد از القای دیابت. # اختلاف معنادار D با سایر گروه‌ها)

Figure 2- Mean $\pm$ standard error of weight in measurement stages by group. (W1: 1 week after diabetes induction; W2: 2 weeks after diabetes induction; W3: 3 weeks after diabetes induction; W4: 4 weeks after diabetes induction. #Significant difference with D)

همان‌طور که شکل (۳) نشان می‌دهد، اختلاف معناداری بین گروه‌ها در میزان گلوکز خون ناشتا قبل از القای دیابت وجود نداشت. افزایش معنادار FBG دو هفته بعد از القای دیابت در هر چهار گروه بررسی‌شده نسبت به شرایط پایه

مشاهده شد؛ به نحوی که دو هفته پس از مداخلات تمرینی/مکمل‌گیری افزایش معنادار بین گروه‌های بررسی‌شده در مقایسه با قبل از القای دیابت همچنان وجود داشت ($P \leq 0.001$)؛ با این حال، انجام چهار هفته تمرین هوازی، مکمل‌گیری یا ترکیب هر دو سبب کاهش معنادار گلوکز خون ناشتا در هفته چهارم پس از القای دیابت در مقایسه با گروه کنترل دیابت شد ($P \leq 0.001$). به علاوه، بین گروه‌های درمانی (D+EXE، D+SP و D+SP+EXE) اختلاف معناداری در سطوح گلوکز خون در تمام مراحل اندازه‌گیری وجود نداشت.



شکل ۳- تغییرات گلوکز خون ناشتا در مراحل مختلف اندازه‌گیری در گروه‌های پژوهش. (Pre: قبل از القای دیابت؛ W2: ۲ هفته بعد از القای دیابت؛ W4: ۴ هفته بعد از القای دیابت. * اختلاف معنادار با D؛ # اختلاف معنادار با D+EXE+SP)

Figure 3- Changes in fasting blood glucose at different measurement stages in the studied groups. (Pre: Before diabetes induction; W2: 2 weeks after diabetes induction; W4: 4 weeks after diabetes induction. *Significant difference with D; # Significant difference with D+EXE+SP)

تحلیل بافتی

در جدول (۳) میانگین $\pm$ خطای استاندارد بیان ژن‌های BDNF و $p75^{NTR}$ در گروه‌های پژوهش نشان داده شده است.

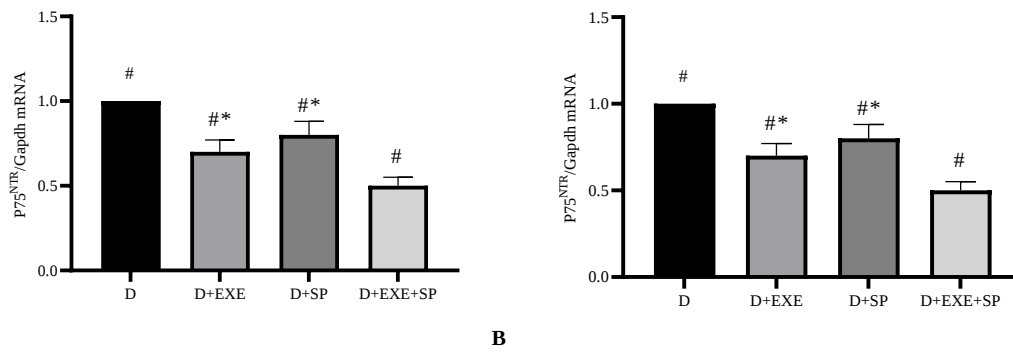
جدول ۳- میانگین $\pm$ خطای استاندارد بیان ژن‌های BDNF و $p75^{NTR}$ در گروه‌های پژوهش

Table 3- Mean $\pm$ standard error of BDNF and $p75^{NTR}$ gene expression in research groups

ژن	دیابت	دیابت+تمرین	دیابت+اسپیروولینا	دیابت+تمرین+اسپیروولینا
Gene	D	D+EXE	D+SP	D+Exe+Sp
BDNF	1	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.04	1.3 $\pm$ 0.05
$P75^{NTR}$	1	0.6 $\pm$ 0.07	0.6 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.05

ارزیابی‌ها روی بافت هیپوکمپ نشان می‌دهد، میانگین بیان ژن BDNF در گروه دیابت نسبت به سایر گروه‌ها به طور معناداری پایین‌تر بود. به علاوه، ترکیب تمرین+مکمل اسپیرولینا در رت‌های دیابتی سبب افزایش معنادار بیان BDNF در مقایسه با سایر گروه‌ها شد ($F(3,27)=22/5$ ، $P \leq 0.001$)؛ در حالی که اختلاف معناداری بین گروه‌های دیابت+تمرین و دیابت+اسپیروولینا وجود نداشت ($P=0/3$) (شکل ۴A). براساس یافته‌ها، میانگین بیان ژن $P75$ در گروه دیابت در مقایسه با سایر گروه‌ها به طور معناداری بیشتر بود ($F(3,27)=81/2$ ، $P \leq 0.001$). به علاوه، ترکیب تمرین+مکمل اسپیرولینا در

رت های دیابتی سبب کاهش معنادار بیان P75 در مقایسه با سایر گروه ها شد. همچنین اختلاف معناداری بین گروه های دیابت+تمرین و دیابت+اسپیرولینا وجود نداشت ($P=0/3$) (شکل B۴).



شکل ۴- تغییرات بیان ژن BDNF و p75^{NTR} در مقایسه با گروه کنترل. (* اختلاف معنادار با D; # اختلاف معنادار با D+EXE+SP)

Figure 4- Changes in BDNF and p75^{NTR} gene expression compared to the control group. (* Significant difference with D; # Significant difference with D+EXE+SP)

بحث و نتیجه گیری

اختلالات پیشرونده و گسترده بیماری دیابت در جوامع امروزی، سبب شده است تعداد زیادی از مطالعات منابع غیردرویی اصلاح سبک زندگی برای کاهش شدت و عوارض بیماری را بررسی کنند (۲۳، ۲۲، ۱۵). مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثر ضد دیابتی ورزش و مکمل اسپیرولینا بر متابولیسم گلوکز و محافظت نورونی دیابت القاشده توسط استرپتوزوتوسین در رت های دیابتی طراحی و اجرا شد. یافته های مطالعه حاضر نشان داد، دیابت سبب کاهش وزن حیوانات مطالعه شده می شود و روش های مداخله ای در هفته های سوم و چهارم برنامه درمانی، از کاهش فزاینده وزن نمونه های دیابتی جلوگیری کرده اند (شکل ۲). برخی مطالعات افزایش وزن در اثر ابتلا به دیابت و افزایش نیمرخ لیپیدی را گزارش کرده اند (۲۴)؛ با این حال، پورنقی و همکاران کاهش وزن در رت های دیابتی را در مقایسه با گروه های کنترل سالم و درمان با متفورمین نشان دادند (۲۵). اختلال در بیان BDNF می تواند اختلال در رفتار خوردن و کاهش وزن ایجاد کند (۲۶)؛ ضمن اینکه تجزیه پروتئین های عضلانی از دیگر دلایل کاهش وزن در اثر ابتلا به دیابت است (۲۷). در مقابل، ورزش و مکمل گیری با اسپیرولینا، ضمن تنظیم متابولیسم انرژی و نیمرخ لیپیدی، با تأثیر بر مسیر سیگنالینگ PGC1- α /BDNF بر هموستاز رفتار خوردن و محافظت از سلول ها در برابر آپوپتوز مؤثر است (۲۶). همچنین انجام فعالیت بدنی با حفظ پروتئین های بافت عضلانی می تواند در کنترل وزن مؤثر باشد (۲۸).

یافته های این مطالعه نشان می دهد، القای دیابت منجر به افزایش معنادار سطح گلوکز خون ناشتا در تمام گروه ها می شود و روش های مداخله ای بهبود سطح گلوکز خون نسبت به شرایط کنترل ایجاد می کند (شکل ۳). مطالعات نشان می دهند، هایپرگلیسمی ناشی از دیابت به دنبال اختلال در ترشح انسولین و مقاومت به آن ایجاد می شود و آپوپتوز عصبی و اختلال شناختی را تشدید می کند (۲۹). تمرین هوازی با افزایش حساسیت به انسولین و تسهیل انتقال GLUT4 به غشای سلولی، جذب گلوکز توسط عضلات را بهبود می بخشد و باعث افزایش مصرف گلوکز در بافت های محیطی می شود (۴).

همچنین مکمل اسپیرولینا به دلیل داشتن ترکیبات آنتی اکسیدانی (مانند فیکوسیانیین) و اثرات ضدالتهابی، استرس اکسیداتیو و التهاب مرتبط با دیابت را کاهش می دهد. این فرایند می تواند به بهبود عملکرد انسولین و متابولیسم گلوکز کمک کند (۳۰). ویگناد و همکاران گزارش کردند که فیکوسیانیین مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز/پروتئین کیناز B (PI3K/Akt) را فعال می کند که ممکن است مسیرهای آسیب سلولی مرتبط با دیابت را مهار کند (۱۵). این مکانیسم محافظتی می تواند کنترل گلیسمی و عملکرد فیزیکی را بهبود بخشد. افزایش حساسیت به انسولین، استفاده کارآمدتر از گلوکز را به عنوان سوبسترای انرژی تسهیل می کند که در نتیجه به تسریع ریکاوری پس از ورزش همراه با کاهش خستگی و خطر آسیب منجر می شود (۳۲، ۳۱).

افزایش معنادار بیان BDNF در گروه های مداخله در مقایسه با گروه کنترل دیابت (شکل A۳)، نشان می دهد دیابت با کاهش سطح نوروتروفین ها و اختلال در عملکرد عصبی همراه است. ورزش، محرکی قوی برای ترشح BDNF شناخته می شود که از طریق فعال سازی مسیرهای وابسته به CREB و فاکتورهای رشد سبب حفظ و بقای نورونی و کاهش اختلالات شناختی می شود (۳۳). همچنین BDNF یک میانجی کلیدی در هموستاز گلوکز محسوب می شود. BDNF با اتصال به گیرنده TrkB و فعال سازی مسیر PI3K/Akt حساسیت به انسولین را افزایش داده و جذب گلوکز توسط سلول را افزایش می دهد (۳۴). از سوی دیگر، اسپیرولینا با کاهش استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی می تواند محیطی مساعد برای افزایش تولید BDNF فراهم کند (۳۵، ۳۶). همچنین افزایش فعالیت آبشارهای محافظت نورونی در اثر افزایش بیان BDNF به دنبال تجویز اسپیرولینا در رت های دیابتی گزارش شده است (۳۷). مرادی و همکاران اثر محافظتی مصرف اسپیرولینا و ورزش داوطلبانه روی چرخ گردان در برابر استرس اکسیداتیو را در رت های ماده بالغ بررسی کردند. به گزارش آن ها، مکمل یاری و فعالیت ورزشی در دوره نوجوانی سبب بهبود عملکرد شناختی، افزایش بیان BDNF در هیپوکمپ و فعالیت آنتی اکسیدانی در بزرگسالی می شود (۳۸). کوه^۱ و همکاران بیان کردند، مکمل اسپیرولینا با افزایش BDNF و کاهش بتا آمیلوئید، اختلالات ناشی از کبد چرب و دیابت را در رت های دیابتی کاهش می دهد (۳۹). درواقع، اسپیرولینا با فعال سازی پروتئین متصل شونده به عامل واکنش دهنده به آدنوزین مونوفسفات حلقه ای (CREB)^۲، به عنوان فاکتور مهم در رونویسی از هسته، آبشار سیگنالینگ BDNF/CREB را تقویت می کند و بر بقای نورونی مؤثر است (۳۷، ۳۰). اثر ضدهایپرگلیسمی اسپیرولینا ممکن است ناشی از کاهش فعالیت آنزیم گلوکز-۶-فسفاتاز و در نتیجه کاهش بیان NADPH و NADH باشد که به عنوان کوفاکتور در متابولیسم چربی عمل می کنند (۳۵). افزایش فعالیت هگزوکیناز در رت های درمان شده با اسپیرولینا نشان دهنده جذب بیشتر گلوکز از خون توسط سلول های کبدی است (۳۰، ۱۱).

یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد، مداخلات درمانی ورزش و/یا اسپیرولینا در رت های دیابتی به کاهش معنادار بیان p75 در مقایسه با گروه کنترل دیابت منجر شد (شکل B۳). در مطالعات محدودی احتمال تخریب یا محافظت نورونی در اثر فعال سازی سیگنال های دوگانه و چالشی ناشی از افزایش P75 مدنظر قرار گرفته است (۴۰، ۱۶)، اما به نظر می رسد، در این مطالعه افزایش بیان این گیرنده با تحریک سیگنال های تخریبی همراه باشد. به بررسی های بیشتر مسیرهای

1. Koh

2. Cyclic AMP-Responsive Element-Binding Protein

سیگنالینگ پایین دست نیاز است، اما، افزایش سطح گلوکز خون در گروه کنترل دیابت در مقایسه با سایر گروه‌ها می‌تواند نشانه راه‌اندازی نشدن سیگنال‌های محافظتی و درمانی به دنبال افزایش P75 باشد. به علاوه، اثر کاهشی معنادار گلوکز خون در گروه‌های درمانی به‌ویژه گروه ترکیبی (D+EXE+SP) در مقایسه با سایر گروه‌ها درخور توجه است. این اثر می‌تواند ناشی از مهار مسیرهای التهابی و فاکتورهای آپوپتوتیک مانند NF-κB، و بهبود سیگنال‌های نوروتروفین باشد (۴۱). محمد و همکاران گزارش کردند، حذف گیرنده p75 از مویرگ‌های شبکه در رت‌های دیابتی از آسیب چشمی جلوگیری می‌کند (۴۲). کاپورالی^۱ و همکاران اثرات بیان این گیرنده در سلول‌های اندوتلیال کشت‌شده در مدل حیوانی ایسکمی را بررسی و گزارش کردند، مهار p75 درمانی بالقوه برای آسیب عروقی ناشی از دیابت بوده و تنظیم مثبت p75 با بسیاری از بیماری‌های التهابی عروقی از جمله دیابت مرتبط است (۴۳). عسکری و همکاران نشان دادند، تمرینات تناوبی با شدت بالا و تمرین تناوبی در ترکیب با مصرف مکمل اسپیرولینا سبب کاهش فاکتورهای آپوپتیک در عضله سولئوس رت‌های دیابتی چاق می‌شود، اما مصرف مکمل به تنهایی نقش محافظتی چشمگیری ندارد (۴۴). افزایش بیان گیرنده P75 در رت‌های دیابتی با اختلال یا آسیب نورونی اولیه مرتبط است و بیان آن می‌تواند نشانگری بالقوه برای نوروپاتی دیابتی در نظر گرفته شود (۱۸)؛ در نتیجه هر روشی که بتواند به تنظیم آن کمک کند، برای مدیریت عوارض دیابت حیاتی است. به نظر می‌رسد، ورزش و مکمل اسپیرولینا با تحریک مسیرهای مؤثر بر نورون و افزایش بیان نوروتروفین مهمی مانند BDNF سبب فعال‌سازی آبشارهای سیگنالینگ نوروپلاستیسیته ناشی از اتصال BDNF به TrkB می‌شود و با تنظیم کاهشی بیان P75 مسیرهای آسیب نورونی، اختلال شناختی و گلیسمیایی را کنترل می‌کند (۹، ۳۵، ۴۵). یافته‌های این مطالعه بر اهمیت مداخلات کمک‌درمانی و تنظیم سبک زندگی در مدیریت دیابت و عوارض عصبی آن تأکید دارد. مداخلات درمانی ورزش و اسپیرولینا به صورت جداگانه یا ترکیبی، در مقایسه با گروه کنترل دیابت بر سطوح گلوکز خون و افزایش محافظت عصبی از طریق تنظیم افزایشی BDNF و تنظیم کاهشی p75 مؤثرند، اما برای تحقیقات آینده، بررسی سیگنال‌های مولکولی پایین دست مانند PI3K/Akt در مدلی مشابه ضروری به نظر می‌رسد. همچنین به‌رغم نقش تأثیرگذار بیان proBDNF بر عوارض ناشی از دیابت، در مطالعات کمتر به آن توجه شده است. نکته درخور توجه دیگر، اختلاف معنادار بین تأثیر ترکیبی ورزش و اسپیرولینا در مقایسه با سایر گروه‌ها در فاکتورهای مطالعه‌شده است. به نظر می‌رسد، این دو روش نقش حمایتی در بهبود شرایط عوارض دیابت دارند، اما بین گروه‌های دیابت+ ورزش و دیابت+اسپیرولینا اختلاف معنادار وجود ندارد. این یافته می‌تواند نشانه تأثیر مشابه رژیم غذایی و رژیم ورزش بر فاکتورهای بررسی‌شده باشد؛ با این حال، ذکر این نکته مهم است که یافته‌های حاضر نتیجه مداخله ورزش هوازی کوتاه‌مدت چهار هفته‌ای است و احتمال بروز اختلاف معنادار بین این دو گروه در مداخله‌های طولانی‌تر ممکن است جالب باشد.

پیام مقاله: با توجه به اهمیت سبک زندگی سالم در بیماری دیابت و با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، مصرف مکمل اسپیرولینا در کنار انجام برنامه ورزشی مناسب، نتایج امیدبخشی در کنترل و بهبود اختلالات گلوکز و محافظت نورونی به همراه دارد.

ملاحظات اخلاقی

همه روش‌های آزمایشی مطابق با دستورالعمل‌های ملی مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان (IR.UI.REC.1403.037) انجام شد.

مشارکت نویسندگان

مطالعه مبانی و اجرای مداخلات: فاطمه جعفریان

مطالعه مبانی، طراحی مداخلات، تحلیل‌های آماری و ویرایش نهایی: زینب رضایی

مطالعه مبانی و طراحی مداخلات: سید محمد مرنندی و مریم راداحمدی

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

منابع

1. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3):841. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0537-4>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *diabetes care*. 2020;43(Suppl 1): S14-s31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
3. Zhou Q, Guo X, Chen T, Liu Y, Ji H, Sun Y, et al. The neuroprotective role of celastrol on hippocampus in diabetic rats by inflammation restraint, insulin signaling adjustment, A β reduction and synaptic plasticity alternation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024; 179:117397. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117397>
4. Cheng SM, Lee SD. Exercise training enhances BDNF/TrkB signaling pathway and inhibits apoptosis in diabetic cerebral cortex. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12). <https://doi.org/10.3390/ijms23126740>
5. Kim ST, Chung YY, Hwang HI, Shin HK, Choi R, Jun YH. Differential expression of BDNF and BIM in Streptozotocin-induced diabetic rat retina after fluoxetine injection. *In vivo (Athens, Greece)*. 2021;35(3):1461-6. <https://doi.org/10.21873/in vivo.12398>
6. Sandhya VK, Raju R, Verma R, Advani J, Sharma R, Radhakrishnan A, et al. A network map of BDNF/TRKB and BDNF/p75NTR signaling system. *J Cell Commun Signal*. 2013;7(4):301-7. <https://doi.org/10.1007/s12079-013-0200-z>
7. 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). <https://doi.org/10.3390/biom14040424>
8. Rezaee Z, Marandi S, Alaei H. molecular mechanisms of exercise in brain disorders: a focus on the function of brain-derived neurotrophic factor-a narrative review. *Neurotox Res*. 2022;40(1476-3524). <https://doi.org/10.1007/s12640-022-00527-1>
9. Berbert-Gomes C, Ramos JS, Silveira-Rodrigues JG, Leite DMM, Melo BP, Soares DD. An acute bout of resistance exercise increases BDNF in hippocampus and restores the long-term memory of insulin-resistant rats. *Exp Brain Res*. 2024;242(4):901-912. <https://doi.org/10.1007/s00221-024-06795-x>

10. Rezaee Z, Marandi SM, Esfarjani F. Age-related biochemical dysfunction in 6-OHDA model rats subject to induced- endurance exercise. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2022;98:104554. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104554>
11. Lee J, Park A, Kim MJ, Lim H-J, Rha Y-A, Kang H-G. Spirulina extract enhanced a protective effect in type 1 diabetes by anti-apoptosis and anti-ROS production. Nutrients. 2017;9(12):1363. <https://doi.org/10.3390/nu9121363>
12. Li T-T, Huang Z-R, Jia R-B, Lv X-C, Zhao C, Liu B. Spirulina platensis polysaccharides attenuate lipid and carbohydrate metabolism disorder in high-sucrose and high-fat diet-fed rats in association with intestinal microbiota. Food Research International. 2021;147:110530. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110530>
13. Abdel-Daim MM, Shaaban Ali M, Madkour FF, Elgendy H. Oral spirulina platensis attenuates hyperglycemia and exhibits antinociceptive effect in streptozotocin-induced diabetic neuropathy rat model. J Pain Res. 2020; 13:2289-96. <https://doi.org/10.2147/JPR.S267347>
14. Alrasheedi AA, Basnawi AI, Althaiban MA. Effects of spirulina platensis microalgae on renal function and antioxidant defence in rats with streptozotocin-induced diabetes. J Funct Foods. 2024;122:106485. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2024.106485>
15. Vignaud J, Loiseau C, Côme M, Martin I, Rasoanarivo R, Hérault J, et al. Combined effects of spirulina liquid extract and endurance training on aerobic performance and muscle metabolism adaptation in wistar rats. Nutrients. 2025;17(2). <https://doi.org/10.3390/nu17020283>
16. Ibáñez CF, Simi A. p75 neurotrophin receptor signaling in nervous system injury and degeneration: paradox and opportunity. Trends Neurosci. 2012;35(7):431-40. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.03.007>
17. Grzelak N, Kaczmarek D, Mrówczyński W. Comparison of the effects of BDNF/TRKB signalling on metabolic biomarkers in the liver of sedentary and trained rats with normal and knockout BDNF genotypes. Front Physiol. 2023; 14:1268648. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1268648>
18. Mysona BA, Al-Gayyar MM, Matragoon S, Abdelsaid MA, El-Azab MF, Saragovi HU, et al. Modulation of p75(NTR) prevents diabetes- and proNGF-induced retinal inflammation and blood-retina barrier breakdown in mice and rats. Diabetologia. 2013;56(10):2329-39. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2998-6>
19. Brito AdF, Silva AS, de Oliveira CVC, de Souza AA, Ferreira PB, de Souza ILL, et al. Spirulina platensis prevents oxidative stress and inflammation promoted by strength training in rats: dose-response relation study. Sci Rep. 2020;10(1):6382. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63272-5>
20. Alkhudhayri S, Sajini R, Alharbi B, Qabbani J, Al-Hindi Y, Fairaq A, et al. Investigating the beneficial effect of aliskiren in attenuating neuropathic pain in diabetic Sprague-Dawley rats. Endocrinol Diabetes Metab. 2021;4(2):e00209. <https://doi.org/10.1002/edm2.209>
21. Chengji W, Xianjin F. Exercise protects against diabetic cardiomyopathy by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway in rats. Journal of Cellular Physiology. 2019;234(2):1682-8. <https://doi.org/10.1002/jcp.27038>
22. Takamatsu Y, Inoue T, Nishio T, Soma K, Kondo Y, Mishima T, et al. Potential effect of physical exercise on the downregulation of BDNF mRNA expression in rat hippocampus following intracerebral hemorrhage. Neurosci Lett. 2024;824:137670. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2024.137670>
23. Shaman AA, Zidan NS, Alzahrani S, AlBishi LA, Sakran MI, Almutairi FM. Anti-diabetic Activity of Spirulina and Chlorella in In vivo Experimental Rats. Biomed Pharmacol J. 2024;17(2):903-13. <https://doi.org/10.13005/bpj/2911>
24. El-Moataaz S, Ismael H, Aborhyem S. Assessment of chemical composition of spirulina platensis and its effect on fasting blood glucose and lipid profile in diabetic rats. Journal of High Institute of Public Health. 2019;49(3):199-211. <https://doi.org/10.21608/JHIPH.2019.64463>

25. Pournaghi P, Sadrkhanlou RA, Hasanzadeh S, Foroughi A. An investigation on body weights, blood glucose levels and pituitary-gonadal axis hormones in diabetic and metformin-treated diabetic female rats. *Veterinary Research Forum: an International Quarterly Journal*. 2012;3(2):79-84. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4312800/>
26. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski M, Korde A, Ye L, Lo J, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481:463-8. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
27. Azarniveh Ms, Askari R, Haghighi A. The effect of eight weeks of high-intensity interval exercise with spirulina supplementation on weight changes and glycemic indices in obese elderly diabetic rats. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2022;29(1):10-22. Available at: <https://rjms.iums.ac.ir/article-1-7063-fa.html>
28. Batrakoulis A, Jamurtas AZ, Metsios GS, Perivoliotis K, Liguori G, Feito Y, et al. Comparative efficacy of 5 exercise types on cardiometabolic health in overweight and obese adults: a systematic review and network meta-analysis of 81 randomized controlled trials. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2022;15(6):e008243. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008243>
29. Etemad A, Sheikhzadeh F, Asl NA. Evaluation of brain-derived neurotrophic factor in diabetic rats. *Neurol Res*. 2015;37(3):217-22. <https://doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000428>
30. Moura LP, Gurjão AL, Jambassi Filho JC, Mizuno J, Suemi C, Mello MA. Spirulina, exercise and serum glucose control in diabetic rats. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(1):25-32. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302012000100005>
31. Yi SS. Effects of exercise on brain functions in diabetic animal models. *World J Diabetes*. 2015;6(4):583-97. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i4.583>
32. Hao Y, Li J, Yue S, Wang S, Hu S, Li B. Neuroprotective effect and possible mechanisms of berberine in diabetes-related cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Front Pharmacol*. 2022;13:917375. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.917375>
33. Rezaee Z, Marandi SM, Alaei H, Esfarjani F. Exercise-induced Brain-derived neurotrophic factor regulation in the brain dysfunctions. *Science & Sports*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2022.08.003>
34. Taheri A, Rohani H, Habibi A. The effect of endurance exercise training on the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) genes of the cerebellum in diabetic rat. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*. 2020;11. <https://doi.org/10.18502/ijdo.v11i4.2879>
35. Layam A, Reddy CLK. Antidiabetic property of spirulina. *Diabetol Croat*. 2006;35(2):29-33.
36. Li H, Liu T, Sun J, Zhao S, Wang X, Luo W, et al. Up-Regulation of ProBDNF/p75(NTR) signaling in spinal cord drives inflammatory pain in male rats. *J Inflamm Res*. 2023;16:95-107. <https://doi.org/10.2147/JIR.S387127>
37. Koh EJ, Seo YJ, Choi J, Lee HY, Kang DH, Kim KJ, et al. Spirulina maxima extract prevents neurotoxicity via promoting activation of BDNF/CREB signaling pathways in neuronal cells and mice. *Molecules*. 2017;22(8). <https://doi.org/10.3390/molecules22081363>
38. Moradi-Kor N, Ghanbari A, Rashidipour H, Yousefi B, Bandegi AR, Rashidy-Pour A. Beneficial effects of Spirulina platensis, voluntary exercise and environmental enrichment against adolescent stress induced deficits in cognitive functions, hippocampal BDNF and morphological remodeling in adult female rats. *Hormones and Behavior*. 2019;112:20-31. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.03.004>
39. Koh EJ, Kim KJ, Choi J, Kang DH, Lee BY. Spirulina maxima extract prevents cell death through BDNF activation against amyloid beta 1-42 (Aβ(1-42)) induced neurotoxicity in PC12 cells. *Neurosci Lett*. 2018;673:33-8. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.057>

40. Kraemer BR, Yoon SO, Carter BD. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;220:121-64. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-56>
41. Ding X, Sun Z, Guo Y, Tang W, Shu Q, Xu G. Inhibition of NF- κ B ameliorates aberrant retinal glia activation and inflammatory responses in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ann Transl Med*. 2023;11(5):197. <https://doi.org/10.21037/atm-22-2204>
42. Mohamed R, Shanab AY, El Remessy AB. Deletion of the neurotrophin receptor p75NTR prevents diabetes-induced retinal acellular capillaries in streptozotocin-induced mouse diabetic model. *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control*. 2017;4(6):129. <https://doi.org/10.15406/jdmdc.2017.04.00129>
43. Caporali A, Pani E, Horrevoets AJ, Kraenkel N, Oikawa A, Sala-Newby GB, et al. Neurotrophin p75 receptor (p75NTR) promotes endothelial cell apoptosis and inhibits angiogenesis: implications for diabetes-induced impaired neovascularization in ischemic limb muscles. *Circulation Research*. 2008;103(2):e15-e26. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.177386>
44. Askari R, Azarniveh MS, Haghighi AH, Shahrabadi H, Gentil P. High-intensity interval training, but not Spirulina supplementation, changes muscle regeneration signaling proteins in aged rats with obesity and diabetes. *European Journal of Translational Myology*. 2024;34(4). <https://doi.org/10.4081/ejtm.2024.12761>
45. Chae CH, Jung SL, An SH, Jung CK, Nam SN, Kim HT. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. *J Physiol Biochem*. 2011;67(2):235-41. <https://doi.org/10.1007/s13105-010-0068-9>