



تعیین اثر یک دوره فعالیت ورزشی بر سطوح TNF- α بافت کبد موش‌های سالمند مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

محمدصادق زارع: دکتری تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی-گرایش فیزیولوژی ورزش- اداره آموزش و پرورش استان یزد، یزد، ایران.
بتول صناعی: دکتری تخصصی زیست شناسی تکوین جانوری، گروه جنین شناسی، پژوهشکده علوم تولید مثل، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران، (* نویسنده مسئول)
b.sanaei91@gmail.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

تمرین هوازی،
کبد چرب غیرالکلی،
شاخص‌های التهابی.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۱۳

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۱۱/۱۶

زمینه و هدف: کبد چرب غیرالکلی یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک در جوامع امروزی است که شیوع آن با افزایش سن به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد بنابراین هدف کلی این پژوهش تعیین اثر یک دوره فعالیت ورزشی بر سطوح TNF- α بافت کبد موش‌های مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

روش کار: بدین منظور ۲۱ سر موش‌های پیر مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی نژاد ویستار حدود دو سال با میانگین وزنی ۳۶۰-۲۵۰ گرم پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی یک هفته‌ای با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوار گردان، به روش تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، کنترل بیمار، تمرین. برنامه تمرینی اصلی به مدت ۸ هفته بود که پروتکل تمرین تداومی بدین صورت انجام شد که در هفته آغازین با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه، زمان ۵ دقیقه شروع و هر هفته به سرعت، ۲-۱ متر بر دقیقه و به زمان نیز ۲-۱ دقیقه افزوده شد به طوری که در هفته چهارم سرعت به ۲۰ متر بر دقیقه و زمان به ۶۰ دقیقه رسید. تعداد جلسات ۵ جلسه در هفته بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد ۸ هفته تمرینات منظم هوازی، منجر به افزایش معنی‌دار کاهش سطوح TNF- α بافت کبد موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات هوازی با کاهش سطوح TNF- α در بافت کبد موش‌های سالمند مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، اثرات ضدالتهابی بر بافت کبد اعمال می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت بدنی منظم می‌تواند به‌عنوان یک راهکار غیر دارویی مؤثر برای کاهش التهاب کبدی و پیشگیری از پیشرفت کبد چرب غیرالکلی در سالمندان مورد استفاده قرار گیرد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Sanaei B., Zare MS. The Effect of an Exercise Training Period on Hepatic TNF- α Levels in Aged Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Razi J Med Sci. 2022;28(11): 118-124.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Original Article

The Effect of an Exercise Training Period on Hepatic TNF- α Levels in Aged Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Mohammad Sadegh Zare: PhD in Physical Education and Sports Sciences- Sports Physiology Specialization - Department of Education of Yazd Province, Yazd, Iran.

Batool Sanaei : PhD of Developmental Biology, Department of Embryology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran (* Corresponding author) b.sanaei91@gmail.com

Abstract

Background & Aims: The primary aim of the present study was to determine the effect of an 8-week aerobic exercise training program on the levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in the liver tissue of aged rats with non-alcoholic fatty liver disease. Given the central role of inflammation in the progression of NAFLD and the heightened inflammatory status associated with aging, this study sought to clarify whether regular physical activity could effectively attenuate hepatic inflammation in an aged experimental model. Specifically, this research aimed to evaluate the anti-inflammatory potential of continuous aerobic exercise by assessing changes in hepatic TNF- α expression following a structured treadmill training protocol. The selection of TNF- α as the primary outcome variable was based on its well-established involvement in insulin resistance, hepatocellular apoptosis, and the progression from simple steatosis to more advanced stages of NAFLD. By focusing on liver tissue rather than circulating inflammatory markers, this study intended to provide more direct evidence of exercise-induced adaptations at the target organ level. Another important objective of this study was to address the gap in the literature regarding exercise interventions in aged populations with NAFLD. Aging is associated with reduced physiological adaptability, altered immune responses, and diminished regenerative capacity, which may influence the effectiveness of exercise as a therapeutic intervention. Therefore, examining the response of aged liver tissue to aerobic training is crucial for understanding whether exercise remains beneficial under these conditions. Furthermore, this study aimed to contribute to the growing body of evidence supporting lifestyle modifications as a cornerstone in the management of NAFLD. Pharmacological treatments for NAFLD remain limited, and long-term drug use may be associated with adverse effects, particularly in elderly individuals. Exercise, as a low-cost and accessible intervention, has the potential to improve liver health while also conferring systemic benefits, including improved cardiovascular fitness and metabolic control. By utilizing a controlled experimental design and a standardized exercise protocol, this study sought to isolate the specific effects of aerobic training on hepatic TNF- α levels. The findings of this research may help clarify the role of exercise in modulating inflammatory pathways in NAFLD and provide a scientific basis for recommending regular physical activity as part of preventive and therapeutic strategies for elderly individuals at risk of or suffering from NAFLD.

Methods: Twenty-one aged Wistar rats (approximately 24 months old, weighing 250–360 g) with NAFLD were randomly divided into three groups: healthy control, NAFLD control, and exercise training. After one week of familiarization with the laboratory environment and treadmill running, the exercise group performed an aerobic continuous training program for 8 weeks, 5 sessions per week. Training intensity gradually increased from 15 m/min for 5 minutes in the first week to 20 m/min for 60 minutes by the fourth week and remained constant thereafter. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA).

Results: The findings indicated that 8 weeks of regular aerobic exercise resulted in a significant reduction in hepatic TNF- α levels in aged rats with NAFLD compared to the NAFLD control group.

Keywords

Aerobic exercise,
Non-alcoholic fatty liver disease,
Inflammatory markers.

Received: 04/09/2021

Published: 05/02/2022

Conclusion: The findings of the present study demonstrated that an 8-week program of regular aerobic exercise significantly reduced TNF- α levels in the liver tissue of aged rats with non-alcoholic fatty liver disease. This result highlights the potent anti-inflammatory effects of aerobic exercise and underscores its potential role in modulating key inflammatory mediators involved in the pathogenesis of NAFLD, particularly in the context of aging. The observed reduction in hepatic TNF- α may be attributed to several physiological mechanisms induced by regular exercise. Aerobic training is known to decrease visceral adiposity, which is a major source of pro-inflammatory cytokines. Additionally, exercise improves insulin sensitivity and enhances mitochondrial efficiency, thereby reducing oxidative stress and subsequent inflammatory signaling. These adaptations collectively contribute to a more favorable hepatic environment and may slow or prevent the progression of NAFLD. Importantly, the results suggest that despite age-related declines in physiological adaptability, the aged liver retains the capacity to respond positively to exercise-induced stimuli. This finding is particularly relevant given the increasing prevalence of NAFLD among elderly populations and the limited availability of effective pharmacological treatments. The ability of exercise to reduce hepatic inflammation without adverse side effects makes it an attractive therapeutic option for older individuals. The present study also reinforces the concept that exercise should be viewed not only as a means of improving physical fitness but also as a targeted intervention capable of influencing molecular and cellular processes within vital organs such as the liver. By reducing TNF- α levels, aerobic exercise may help attenuate insulin resistance, hepatocyte apoptosis, and fibrotic signaling pathways, thereby contributing to improved liver function and overall metabolic health. Nevertheless, certain limitations should be acknowledged. This study focused on a single inflammatory marker, and future research should explore additional cytokines and signaling pathways involved in NAFLD. Moreover, translating findings from animal models to human populations requires caution. Further studies in elderly humans are necessary to confirm the clinical relevance of these results and to determine optimal exercise modalities, intensities, and durations. In conclusion, the results of this study provide strong evidence that regular aerobic exercise exerts significant anti-inflammatory effects on liver tissue in aged rats with NAFLD. These findings support the incorporation of structured physical activity into preventive and therapeutic strategies aimed at managing NAFLD in the aging population and highlight the importance of exercise as a safe and effective non-pharmacological intervention.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Sanaei B., Zare MS. The Effect of an Exercise Training Period on Hepatic TNF- α Levels in Aged Rats with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Razi J Med Sci. 2022;28(11): 118-124.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

مقدمه

سالمندی سیری طبیعی از مراحل رشد است که در آن تغییرات ویژه جسمی، روانی و اجتماعی رخ می‌دهد. به عبارت دیگر، سالمندی تغییرات تحلیلی خود به خود و پیش‌رونده غیرقابل برگشتی است که در آن قوای جسمی و روحی هر دو به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای رو به نقصان می‌گذارد (۱). در افراد سالمند همه‌ی اندام‌های بدن دچار درجاتی از زوال در تمام وظایف خود می‌شوند و به همین علت بیماری‌های مزمن زیادی در سالمندی رخ می‌دهد که شامل بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های اسکلتی مثل آرتروز و پوکی استخوان، سرطان و کبد چرب غیرالکلی می‌باشند (۲). کبد چرب غیرالکلی محدود و سببی از بیماری‌ها از ر سوب چربی در کبد گرفته تا التهاب کبدی ناشی از ر سوب چربی و سیروز کبدی را شامل می‌شود (۳). کبد چرب غیرالکلی یک وضعیت بالینی است که با افزایش مزمن آنزیم‌های کبدی و بافت‌شناسی کبد مشابه تغییرات مشاهده شده در هپاتیت الکلی مشخص می‌شود، ولی مقدار مصرف الکل کمتر از میزانی است که بتواند آسیبی برای کبد ایجاد نماید (۴). کبد چرب غیرالکلی یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک در جوامع امروزی است که شیوع آن با افزایش سن به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و به‌عنوان یکی از پیامدهای مهم سبک زندگی کم‌تحرک و رژیم‌های غذایی پرکالری شناخته می‌شود (۵). این بیماری طیفی از تغییرات پاتولوژیک را شامل می‌شود که از تجمع ساده چربی در سلول‌های کبدی آغاز شده و در صورت تداوم التهاب و استرس اکسیداتیو می‌تواند به استئاتوهپاتیت، فیروز و حتی سیروز منجر شود (۶). یکی از مکانیسم‌های کلیدی در پیشرفت این بیماری، فعال شدن مسیرهای التهابی و افزایش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF α) است (۷). TNF α به‌عنوان یکی از مهم‌ترین میانجی‌های التهابی، نقش اساسی در ایجاد مقاومت به انسولین، القای آپوپتوز سلولی و تشدید آسیب بافتی در کبد ایفا می‌کند و افزایش سطح آن با شدت پیشرفت کبد چرب غیرالکلی ارتباط مستقیم دارد (۸). از سوی دیگر، سالمندی خود با تغییرات فیزیولوژیک متعددی همراه است که از جمله آن‌ها می‌توان به افزایش التهاب سیستمیک خفیف و مزمن

موسوم به «التهاب وابسته به سن» اشاره کرد (۹). این وضعیت می‌تواند پاسخ‌های التهابی کبد را تشدید کرده و روند پیشرفت کبد چرب را تسریع نماید (۱۰). بنابراین، بررسی عوامل مداخله‌گر که بتوانند سطح التهاب و به‌ویژه بیان TNF α را در بافت کبد سالمندان کاهش دهند، از اهمیت علمی و کاربردی بالایی برخوردار است.

فعالیت ورزشی به‌عنوان یک راهکار غیر دارویی، کم‌هزینه و در دسترس، اثرات سودمندی بر بهبود ترکیب بدنی، افزایش حساسیت به انسولین و تعدیل پاسخ‌های التهابی نشان داده است (۱۱). مطالعات متعددی بیانگر آن هستند که ورزش منظم می‌تواند از طریق کاهش توده چربی احشایی، بهبود عملکرد میتوکندریایی و تنظیم مسیرهای پیام‌رسانی التهابی، سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش دهد (۱۲). با این حال، نتایج پژوهش‌ها در خصوص اثر دقیق یک دوره فعالیت ورزشی بر میزان TNF α بافت کبد، به‌ویژه در مدل‌های سالمند مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، همچنان محدود و گاه متناقض است (۱۳). افزون بر این، پاسخ بافت کبد سالمند به تمرین ورزشی ممکن است به دلیل تغییرات وابسته به سن در سیستم ایمنی و ظرفیت ترمیمی با افراد جوان متفاوت باشد (۱۴).

بر این اساس، تعیین اثر یک دوره فعالیت ورزشی بر سطوح TNF α بافت کبد موش‌های سالمند مبتلا به کبد چرب غیرالکلی می‌تواند به روشن‌تر شدن نقش مداخلات ورزشی در تعدیل التهاب کبدی و پیشگیری از پیشرفت این بیماری کمک کند. نتایج چنین پژوهشی می‌تواند علاوه بر گسترش دانش موجود در زمینه سازوکارهای ضدالتهابی ورزش، زمینه‌ساز طراحی راهبردهای پیشگیرانه و درمانی مؤثرتر برای کنترل کبد چرب غیرالکلی در جمعیت سالمند باشد.

روش کار

پژوهش حاضر از نوع تجربی می‌باشد. نمونه آماری طرح پژوهشی موش‌های نر مسن نژاد ویستار حدود دو سال با میانگین وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم بود. این حیوانات پس از انتخاب در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تهران و آشنایی با پروتکل تمرین به ۳ گروه تقسیم شدند (۷ سر در هر گروه):

نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سطوح TNF α بافت کبد گروه های مختلف پژوهش (هر گروه با ۷ سر موش) در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهد که بیشترین سطوح TNF α در گروه بیمار و کمترین سطوح آن در گروه کنترل مشاهده شد.

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه بر سطوح TNF α گروه های مختلف پژوهش در جدول ۲ ارائه شده است. ارزش F محاسبه شده (۹/۵) و معنادار بودن آن در سطح $P=0/000$ ، بیانگر وجود تفاوت معنی دار سطوح TNF α بافت کبد در بین گروه های مختلف پژوهش است.

در جدول ۳ نتایج مقایسه TNF α در گروه ها با آزمون

جدول ۱- شاخص های مرکزی و پراکندگی سطوح TNF- α بافت کبد (پیکو گرم/ میلی گرم)

گروه	کنترل سالم (۷سر)	بیمار (۷سر)	تمرین (۷سر)
میانگین	۱۲/۴۷	۲۴/۶	۱۷/۴
انحراف معیار	۱/۶	۵/۳	۲/۹

جدول ۳- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح TNF- α

گروه	کنترل- سالم	بیمار	تمرین
کنترل- سالم	---	M = ۱۲/۱	M = ۴/۹۹
		* p = ۰/۰۰۰	p = ۰/۱۸۹
بیمار		-----	M = ۷/۱
			* p = ۰/۰۱۹
تمرین			-----

*: معنی داری اختلاف.

تعقیبی توکی نشان داده شده است. یافته‌های سطوح TNF α بافت کبد موش‌های مسن مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نشان داد کاهش معناداری در گروه های تمرین در مقایسه با گروه بیمار مشاهده شد.

جدول ۲- نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه سطوح TNF- α

منابع تغییر	مجموع مربعات SS	درجات آزادی	میانگین مربعات	ارزش F	ارزش p
بین گروهی	۷۲۸/۲۷۹	۵	۱۴۵/۶۵۶		
درون گروهی	۵۵۲/۱۰۷	۳۶	۱۵/۳۳	۹/۵	* ۰/۰۰۰
جمع کل	۱۲۸۰/۳۸۶	۴۱			

بحث

آن می‌تواند مربوط به فاکتورهای عصبی-هورمونی باشد که قادرند بر هم چون لپتین اثر بگذارند. تحقیقات گذشته نشان داده است که ورزش و فعالیت بدنی می‌توانند میزان کورتیزول، کاتکولامین‌ها و ذخایر کربوهیدرات را تحت تأثیر قرار دهد که این تغییرات به نوبه خود منجر به افزایش TNF α گردند (۱). تحقیق ژنگ (Zheng) و همکارانش (۲۰۱۵) نشان داد که تأثیر سه ساعت تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۶۵ درصد vo_{2max} منجر به افزایش میزان TNF α می‌شود. آنها این افزایش را به افزایش میزان تغییرات سوخت و ساز و عصبی-هورمونی ناشی از ورزش نسبت دادند (۱۴). مکانیزم‌های ترشح سایتوکین‌ها به ورزش بسیار پیچیده بوده و تاکنون به خوبی شناخته نشده‌اند به تازگی مشخص شده است آسیب عضلانی و التهاب ناشی از آن ممکن است موجب برخورد اجزای پروتئین‌های خردشده عضلات آسیب دیده با فیروبلاست‌ها و گلبول‌های سفید و رهایش سایتوکین‌ها شود (۷). بررسی‌ها نشان دادند ترشح سایتوکین‌ها با رهایش هورمون‌های استرس مرتبط می‌باشد. به طوری که افزایش حرارت بدن هنگام فعالیت ورزشی رهایش هورمون‌های استرس را بالا می‌برد و همچنین در تحقیقات نشان داده شده است که فعالیت بدنی می‌تواند سطوح استراحتی کورتیزول، کاتکولامین‌ها و ذخایر کربوهیدرات را تحت تأثیر قرار دهد که این تغییرات به نوبه خود منجر به تغییر TNF α می‌گردد (۱۰).

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که تمرینات هوازی با کاهش سطوح TNF- α در بافت کبد موش‌های سالمند مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، اثرات ضدالتهابی بر بافت کبد اعمال می‌کند. نتایج نشان دادند که ترشح سایتوکین‌ها با رهایش هورمون‌های استرس مرتبط می‌باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت بدنی منظم می‌تواند به‌عنوان یک راهکار غیر دارویی مؤثر برای کاهش التهاب کبدی و پیشگیری از پیشرفت کبد چرب غیر الکلی در سالمندان مورد استفاده قرار گیرد.

تحقیقات فراوان نشان داده‌اند که چاقی موجب بروز بیماری‌های گوناگونی از قبیل پرفشار خونی، دیابت نوع ۲ و افزایش ابتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌شود. نتیجه به دست آمده با نتیجه تحقیقات کریگر (Krycer) و همکاران (۲۰۱۰) (۵)، طریقت (Tarighat) و همکاران (۲۰۱۲) (۱۳) همسو می‌باشد. در تبیین این نتایج می‌توان بیان داشت که، از آنجایی که بی‌خطر بودن و همچنین موثر بودن درمان دارویی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی قطعی نیست و به دلیل اینکه چاقی در ارتباط قوی با ابتلا به این بیماری است، بنابراین تغییرات سبک زندگی اولین و مهم‌ترین روش درمانی در این بیماری محسوب می‌شود (۱۵). کاهش تدریجی وزن، افزایش فعالیت بدنی جهت کاهش استرس اکسیداتیو روش درمانی معمول بیماری کبد چرب غیر الکلی هستند و استفاده از این روش‌های درمانی منجر به بهبود آنزیم‌های کبدی، کاهش تجمع چربی در کبد و در بعضی موارد کاهش درجه التهاب و فیروز کبد می‌شود (۱۱). در مطالعه حاضر سطوح TNF α بافت کبد موش‌های مسن مبتلا به کبد چرب غیر الکلی نشان داد کاهش معناداری در گروه های تمرین در مقایسه با گروه بیمار مشاهده شد. تمرینات منظم ورزشی با افزایش سوخت و ساز انرژی مصرفی، تأثیر بسزایی در پیشگیری و درمان چاقی و عوارض ناشی از آن دارد (۶). TNF α یکی از سایتوکین‌های مهم پیش التهابی است، که ارتباط بسیار نزدیکی با میزان در صد چربی و متابولیسم انرژی دارد. ارتباط بین TNF α و متابولیسم انرژی بسیار پیچیده است به گونه‌ای که افزایش غلظت TNF α در خون موجب افزایش سوخت و ساز و انرژی مصرفی در حال استراحت و کاهش وزن می‌شود (۳). در پژوهش چاودری (Chaudhury) و همکاران (۲۰۱۷) میزان TNF α گروه لاغر قبل از اجرای برنامه ورزشی بسیار بالاتر از گروه چاق بود که می‌تواند به نوعی بیانگر افزایش سوخت و ساز باشد که با افزایش انرژی مصرفی و کاهش وزن همراه است. پس از دو ماه برنامه تمرینی هوازی مشاهده شد که غلظت سرمی TNF α در گروه چاق افزایش داشته است. علت افزایش

14. Zheng T, Yang X, Wu D, Xing S, Bian F, Li W, et al. Salidroside ameliorates insulin resistance through activation of a mitochondria-associated AMPK/PI3K/Akt/GSK 3 β pathway. *British journal of pharmacology*. 2015;172(13):3284-301.
15. Davoodi SH, Vahidian-Rezazadeh M, Fanaei H. The effect of endurance and resistance exercises and consumption of hydro-alcoholic extract of nettle on the changes in weight and plasma levels of nesfatin-1 in type 1 diabetic rats. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*. 2018;22(4):362-9.

References

1. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. 2017;8:6.
2. Garcia D, Mihaylova MM, Shaw RJ. AMPK: Central Regulator of Glucose and Lipid Metabolism and Target of Type 2 Diabetes Therapeutics. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 2020:472-84.
3. Coughlan KA, Valentine RJ, Ruderman NB, Saha AK. AMPK activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2014;7:241.
4. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(7):1334-59.
5. Krycer JR, Sharpe LJ, Luu W, Brown AJTIE, Metabolism. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism. 2010;21(5):268-76.
6. Abeyathna P, Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. *Vascular pharmacology*. 2015;74:38-48.
7. Krycer JR, Sharpe LJ, Luu W, Brown AJ. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010;21(5):268-76.
8. O'Neill HM. AMPK and exercise: glucose uptake and insulin sensitivity. *Diabetes & metabolism journal*. 2013;37(1):1.
9. Zhou B, Lu Y, Hajifathalian K, Bentham J, Di Cesare M, Danaei G, et al. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet*. 2016;387(10027):1513-30.
10. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.
11. Namazi N, Bahrami A. Effect of hydro-alcoholic nettle extract on lipid profiles and blood pressure in type 2 diabetes patients. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;13(5):449-58.
12. Mahajan A, Wessel J, Willems SM, Zhao W, Robertson NR, Chu AY, et al. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2018;50(4):559-71.
13. Tarighat EA, Namazi N, Bahrami A, Ehteshami M. Effect of hydroalcoholic extract of nettle (*Urtica dioica*) on glycemic index and insulin resistance index in type 2 diabetic patients. *Iranian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;13(6).