



Original Article

The Effect of Aerobic Training and Cannabidiol Supplementation on Beta Cell Function and Pancreatic Tissue Structure in Rats Fed a High-Fat Diet

Hamid Reza Akbarzadeh Zarei¹, Mandana Gholami^{1*}, Sahar Ghareh², Farshad Ghazalian¹

¹ Department of Physical Education and Sport Sciences, SR.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Farhikhtegan Medical Convergent Sciences Research Center, Farhikhtegan Hospital, Faculty of Medicine, TeMs. C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

***Corresponding author:** Mandana Gholami, Department of Physical Education and Sport Sciences, SR.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran. E-mail: mandanagholami@iau.ir

DOI: [10.66224/nkums.18.3.60](https://doi.org/10.66224/nkums.18.3.60)

How to Cite this Article:

Akbarzadeh Zarei H, Gholami M, Ghareh S, Ghazalian F. The Effect of Aerobic Training and Cannabidiol Supplementation on Beta Cell Function and Pancreatic Tissue Structure in Rats Fed a High-Fat Diet. J North Khorasan Uni Med Sci. 2026;18(3):60-68. DOI:10.66224/nkums.18.3.60

Received: December 19, 2025

Accepted: May 23, 2026

Keywords:

Aerobic training
High-fat diet
Insulin resistance
Metabolic syndrome
Pancreas

Abstract

Introduction: This study aimed to investigate the effects of 8 weeks of aerobic training and cannabidiol (CBD) supplementation on beta-cell function and pancreatic tissue structure in rats fed a high-fat diet (HFD).

Methods: This experimental study used 32 male Wistar rats (8 weeks old). After 8 weeks of HFD, the rats were randomly divided into 4 groups: HFD, HFD+CBD, HFD+AE, and HFD+CBD+AE. The aerobic exercise program consisted of 5 sessions per week for 8 weeks on a treadmill for rodents. Rats in the supplement group received CBD at a dose of 10 mg/kg, either 2 hours after the training session on training days or at the same time on non-training days. Finally, pancreatic tissue was collected for histological examination.

Results: All therapeutic interventions, including CBD, AE, and CBD+AE, significantly reduced serum glucose, compared to the HFD group. However, insulin levels increased in the HFD+CBD group, compared to the HFD group ($P=0.0281$). The HOMA-IR index showed a significant decrease only in the HFD+AE group, compared to the HFD group ($P=0.0342$). Conversely, the HOMA-Beta index showed a significant increase only in the HFD+CBD ($P=0.0002$) and HFD+CBD+AE ($P=0.0017$) groups, compared to the HFD group.

Conclusion: These results suggest that although each of these interventions is beneficial on its own, the combination of aerobic exercise and cannabidiol supplementation may represent a more comprehensive and powerful therapeutic strategy to address pancreatic damage and metabolic disorders associated with obesity and diabetes.



تأثیر تمرین هوازی و مکمل یاری کانابیدیول بر عملکرد سلول های بتا و ساختار بافت پانکراس در موش های صحرایی با رژیم غذایی پر چرب

حمیدرضا اکبرزاده زارعی^۱ ID، ماندانا غلامی^{۱*} ID، سحر قره^۲ ID، فرشاد غزالیان^۱ ID

^۱ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
^۲ مرکز تحقیقات علوم همگرای پزشکی فرهیختگان، بیمارستان فرهیختگان، دانشکده پزشکی، گروه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: ماندانا غلامی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، ایمیل: mandanagholami@iaui.ir

DOI: 10.66224/nkums.18.3.60

چکیده مقدمه: هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل کانابیدیول (CBD) بر عملکرد سلول های بتا و ساختار بافت پانکراس در موش های صحرایی با رژیم غذایی پرچرب (HFD) بود. روش کار: در این مطالعه تجربی، از ۳۲ سر رت نر ویستار (۸ هفته) استفاده شد. بعد از ۸ هفته HFD رت ها به صورت تصادفی به ۴ گروه شامل: HFD، HFD+CBD، HFD+AE، و HFD+CBD+AE تقسیم شدند. برنامه تمرین هوازی ۵ جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته بر روی تردمیل مخصوص جوندگان انجام شد. گروه های مکمل همچنین CBD را با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روزهای تمرین، ۲ ساعت پس از جلسه تمرین و در روزهای بدون تمرین، در ساعت مشابه دریافت کردند. در پایان، بافت پانکراس برای بررسی هیستولوژی برداشته شد. یافته ها: همه مداخلات درمانی شامل CBD، AE، و CBD+AE در مقایسه با گروه HFD باعث کاهش معنی دار گلوکز سرم شدند ($p < 0.05$)، اما مقادیر انسولین در گروه HFD+CBD نسبت به گروه HFD افزایش یافت ($p = 0.0281$). شاخص HOMA-IR تنها در گروه HFD+AE کاهش معنی داری نسبت به گروه HFD نشان داد ($p = 0.0342$). با این وجود، شاخص HOMA-Beta تنها در دو گروه HFD+CBD ($p = 0.0002$) و HFD+CBD+AE ($p = 0.0017$) افزایش معنی دار را نسبت به گروه HFD نشان دادند. نتیجه گیری: این نتایج نشان می دهد که اگرچه هر یک از این مداخلات به تنهایی مفید هستند، اما ترکیب تمرین هوازی و مکمل کانابیدیول می تواند راهبرد درمانی جامع تر و قدرتمندتری برای مقابله با آسیب های پانکراس و اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی و دیابت باشد.	تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۳/۰۲ واژگان کلیدی: پانکراس رژیم غذایی پرچرب مقاومت به انسولین سندروم متابولیک تمرین هوازی
--	---

مقدمه

مقاومت به انسولین، که با کاهش توانایی سلول ها در پاسخ به انسولین مشخص می شود، یکی از نشانه های اصلی پاتوفیزیولوژیک اختلالات متابولیکی مانند دیابت است [۱]. برای ارزیابی مدل هموستاتیک^۱ شامل مقاومت به انسولین^۲ و عملکرد سلول های بتای پانکراس^۳ از سطح گلوکز ناشتا و انسولین استفاده می شود که یک شاخص عملی برای ناهنجاری های متابولیسم گلوکز ارائه می دهد [۲].

مقاومت به انسولین، که با کاهش توانایی سلول ها در پاسخ به انسولین مشخص می شود، یکی از نشانه های اصلی پاتوفیزیولوژیک اختلالات متابولیکی مانند دیابت است [۱]. برای ارزیابی مدل هموستاتیک^۱ شامل مقاومت به انسولین^۲ و عملکرد سلول های بتای پانکراس^۳ از سطح گلوکز ناشتا و انسولین استفاده می شود که یک شاخص عملی برای ناهنجاری های متابولیسم گلوکز ارائه می دهد [۲].

^۳ HOMA-β
^۴ HFD

^۱ HOMA
^۲ HOMA-IR

در ۴ گروه قرار گرفتند. از آنجا که انتقال حیوانات باعث استرس و در نتیجه تغییر شرایط فیزیولوژیکی در آنها می‌شود، حیوانات پس از انتقال از انستیتو پاستور به آزمایشگاه فیزیولوژی حیوانی دانشگاه آزاد، به مدت ۱۰ روز تحت شرایط جدید نگهداری شدند. همه حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات، چرخه نور (۱۲:۰۰ ساعت) / تاریکی (۱۲:۰۰ ساعت)، در درجه حرارت حدود ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت $5 \pm 45\%$ درصد نگهداری شدند. همچنین، در تمام مدت زمان پژوهش، نمونه‌ها دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. این پژوهش در آزمایشگاه آزاد اسلامی تهران (واحد علوم تحقیقات) و با نظارت اساتید فیزیولوژی ورزشی و متخصصان آزمایشگاهی و با رعایت کلیه اصول اخلاقی انجام شد (کد اخلاق: IR.IAU.SRB.REC.1404.354). لازم به ذکر است همه اصول اخلاقی تحقیق حاضر مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی رعایت گردید و تمام مراحل آن توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی تأیید گردید. پس از دریافت رژیم غذایی پرچرب به مدت ۸ هفته گروه‌های پژوهش به صورت زیر تقسیم‌بندی شدند:

۱. گروه کنترل رژیم غذایی پرچرب؛
۲. گروه رژیم غذایی پرچرب + کانابیدویل (CBD)؛
۳. گروه رژیم غذایی پرچرب + تمرین هوازی؛
۴. گروه رژیم غذایی پرچرب + تمرین هوازی + کانابیدویل.

رژیم غذایی پرچرب

برنامه رژیم غذایی پرچرب به مدت ۸ هفته انجام شد. رژیم غذایی در دسترس پرچرب شامل ۴۵ درصد انرژی دریافتی از چربی (مشق شده از کره حیوانی)، ۱۵ درصد انرژی دریافتی از پروتئین و ۴۰ درصد انرژی دریافتی از کربوهیدرات بود. به علت موجود نبودن غذای پرچرب آماده برای رت‌ها در ایران، غذای مورد استفاده در این پژوهش طبق نظر متخصصان حیوانات آزمایشگاهی و براساس مطالعات قبلی تهیه شد [۱۷].

کانابیدویل

حیوانات در گروه‌های مکمل در معرض کانابیدویل (CBD) با خلوص ۹۹٪ (شرکت سیگما-آلدیج، آمریکا، کد محصول C8169) با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی (گاواژ) و حل شده در روغن زیتون به عنوان حامل به مدت ۸ هفته، ۵ روز در هفته دریافت کردند [۱۸-۲۰]. CBD در روزهای تمرین، ۲ ساعت پس از انجام تمرین ورزشی گاواژ می‌شد. در روزهای بدون تمرین (۲ روز در هفته)، CBD در همان ساعت از روز (متناسب با زمان گاواژ در روزهای تمرین) به حیوانات خوراند. دلیل انتخاب فاصله زمانی ۲ ساعت پس از تمرین، جلوگیری از تداخل بالقوه CBD با پاسخ‌های فیزیولوژیک فوری به ورزش بود.

برنامه تمرین هوازی

برنامه تمرینی به مدت ۸ هفته به صورت هوازی روی نوارگردان حیوانی (تجهیز گستر ایرانیان، مدل ۲۰۱۶، تهران، ایران) انجام شد. در ابتدا، حیوانات به مدت دو هفته با نحوه دویدن روی نوارگردان آشنا شدند. جهت تعیین حداکثر سرعت هوازی، از پروتکل استاندارد استفاده شد: پس از دوره آشنایی، حیوانات با سرعت ۵ متر در دقیقه و شیب

است [۵]. مصرف طولانی مدت HFD منجر به التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو و اختلال در تنظیم متابولیسم گلوکز می‌شود که در نهایت موجب اختلال عملکرد سلول‌های بتا [۶]. در سطح پانکراس، مسیرهای سیگنالینگ انسولین از جمله محور *PI3K/Akt* را که برای حفظ بقای سلول‌های بتا و ترشح انسولین حیاتی است، مختل می‌کند [۷، ۸]. این تغییرات پاتولوژیک بر اهمیت مداخلاتی که یکپارچگی بافت پانکراس را حفظ کرده و حساسیت به انسولین را در زمینه اختلالات متابولیکی ناشی از رژیم غذایی بهبود می‌بخشند، تأکید می‌کند [۹].

مطالعات گسترده‌ای مبنی بر بهبود مقاومت به انسولین و افزایش عملکرد سلول‌های بتای پانکراس توسط تمرین هوازی منتشر شده است [۱۰، ۱۱]. تمرین هوازی منظم با افزایش حساسیت به انسولین در بافت‌های محیطی و تحریک بازسازی و بقای سلول‌های بتا، جذب و متابولیسم گلوکز را بهبود می‌بخشد. از نظر مکانیسمی، تمرین هوازی ژن‌های دخیل در سنتز و ترشح انسولین مانند *MafA* را افزایش می‌دهد و استرس اکسیداتیو و التهاب را در جزایر لانگرهانس کاهش می‌دهد و در نتیجه، $HOMA-\beta$ را بهبود می‌بخشد و $HOMA-IR$ را در مدل‌های دیابتی و چاق کاهش می‌دهد [۱۲، ۱۳]. در این رابطه، قلی‌نژاد و همکاران (۲۰۲۵) تأثیر ۱۲ هفته تمرین هوازی همراه با مکمل‌یاری عصاره *گالگا/فیسینا/لیس* را بر شاخص‌های گلیسمیک، مقاومت به انسولین و حساسیت به انسولین در زنان دیابتی بررسی کرده و نشان دادند که هم تمرین هوازی و هم مکمل گالگا، چه به تنهایی و چه به صورت ترکیبی، شاخص‌های گلیسمی، پروفایل لیپیدی، آنزیم‌های کبدی و نشانگرهای مقاومت/حساسیت به انسولین را بهبود بخشیدند [۱۴]. به نظر می‌رسد استفاده از مکمل‌های گیاهی، آنتی‌اکسیدانی یا ضدالتهابی می‌تواند تأثیر تمرینات ورزشی را تقویت کند.

کانابیدویل (CBD)، یک کانابینوئید غیرروان‌گردان، اخیراً به دلیل اثرات محافظتی بالقوه‌اش بر سلول‌های بتای پانکراس و حساسیت به انسولین مورد توجه قرار گرفته است. CBD اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی دارد که التهاب جزایر لانگرهانس را کاهش می‌دهد، آپوپتوز سلول‌های بتا را مهار می‌کند و ترشح انسولین را بازیابی می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که مکمل CBD می‌تواند عملکرد سلول‌های بتا را بهبود بخشد و شاخص‌های مقاومت به انسولین مانند $HOMA-IR$ را کاهش دهد، که نشان‌دهنده نقش درمانی CBD در بیماری‌های متابولیک مرتبط با چاقی و دیابت است [۱۵، ۱۶]. با توجه به تأثیرات مفید و کنترل‌کننده تمرین ورزشی و مکمل CBD، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر ترکیبی ۸ هفته تمرین هوازی و مکمل کانابیدویل بر عملکرد سلول‌های بتا و ساختار بافت پانکراس در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب انجام شد. این رویکرد ممکن است بینش‌هایی را در مورد راهبردهای درمانی یکپارچه با هدف قراردادن مسیرهای متابولیکی و التهابی برای بهبود سلامت پانکراس و متابولیسم گلوکز ارائه دهد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

برای اجرای پژوهش حاضر ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۸ هفته از انستیتو پاستور کرج خریداری شدند و به طور تصادفی

در دسی لیتز، مطابق با پروتکل سازنده اندازه گیری شد. جذب نوری در طول موج ۵۰۵ نانومتر خوانده شد. سطح انسولین سرم با استفاده از کیت مخصوص رت به روش الایزای ساندویچی (کیت الایزای INS رت، شماره کاتالوگ SL0373Ra؛ شرکت دلتا دارمان پارت، تهران، ایران) با حساسیت $0.1 \mu\text{IU/mL}$ و بدون واکنش متقاطع معنی دار با سایر هورمون های چونندگان تعیین گردید. تمامی آزمایش ها به صورت تکراری (دو بار تکرار) انجام شد. در مطالعه حاضر نیز از دو معادله زیر برای ارزیابی شاخص های هموستاتیک استفاده شد [۲۳]:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{Glucose in mmol/L} * \text{Insulin in mIU/mL}) / 22.5$$

$$\text{HOMA-Beta} = (20 * \text{Insulin in mIU/mL}) / (\text{Glucose in mmol/L} - 3.5)$$

تجزیه و تحلیل آماری

در پژوهش حاضر برای بررسی توزیع طبیعی داده ها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. همچنین، برای بررسی میانگین ها در گروه های مختلف تحقیق از آزمون آماری آنوا یک راه استفاده شد. برای بررسی اختلاف بین گروه های مختلف پژوهش نیز تست تعقیبی توکی بررسی شد. تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ (شیکاگو، آمریکا) صورت گرفت و سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. همچنین، برای ترسیم نمودارها از نرم افزار Graph Pad Prism نسخه ۹ استفاده شد.

یافته ها

بافت شناسی

بررسی تغییرات بافتی پانکراس با تکنیک رنگ آمیزی تری کروم در شکل ۱ نشان داده شده است. اسلایدها به صورت کور (blinded) توسط یک پاتولوژیست مستقل که از گروه بندی حیوانات مطلع نبود، تفسیر شدند. براساس تفسیر کیفی تصاویر توسط پاتولوژیست مشخص شد که در گروه HFD (غذای پرچرب) ساختارهای آسینی قابل تفکیک و همچنین دارای التهاب و پرخونی بود. بخش درون ریز پانکراس نیز، تاحدودی پرخونی و التهاب خفیف را نشان داد. در گروه تغذیه پرچرب و کانابیدویل (HFD+CBD) التهاب خفیف در بافت هنوز قابل مشاهده بود، تجمع خفیف مایع بین بافتی در بخش هایی از ساختار آسینی پانکراس رؤیت شد. با این وجود، ساختار درون ریز پانکراس ظاهر نرمال و طبیعی داشت. در گروه رژیم پرچرب و ورزش (HFD+AE) باوجود حفظ ظاهر و یکپارچگی، شواهدی از عدم تراکم نرمال در بافت همراه با التهاب خفیف در بخش درون ریز پانکراس قابل تشخیص است. در گروه رژیم پرچرب و کانابیدویل و ورزش (HFD+CBD+AE) از شدت علائم و نشانه های التهابی کاسته شده است، میزان تجمع مایع میان بافتی نیز در این گروه به حداقل رسیده است.

صفر درجه شروع کرده و هر ۳ دقیقه سرعت ۳ متر در دقیقه افزایش یافت تا زمانی که حیوان قادر به ادامه دویدن نبود (معیار خستگی: عدم تمایل به دویدن باوجود تحریک مکانیکی خفیف). حداکثر سرعت ثبت شده به عنوان $\text{VO}_{2\text{max}}$ تخمینی در نظر گرفته شد [۲۱]. برنامه تمرین استقامتی ۵ جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته انجام شد. شدت تمرین در هفته اول معادل ۵۰ درصد حداکثر سرعت بود که به تدریج در هفته هشتم به ۸۰ درصد رسید. مدت زمان تمرین در هر جلسه ۳۰ دقیقه بود.

اندازه گیری های آزمایشگاهی

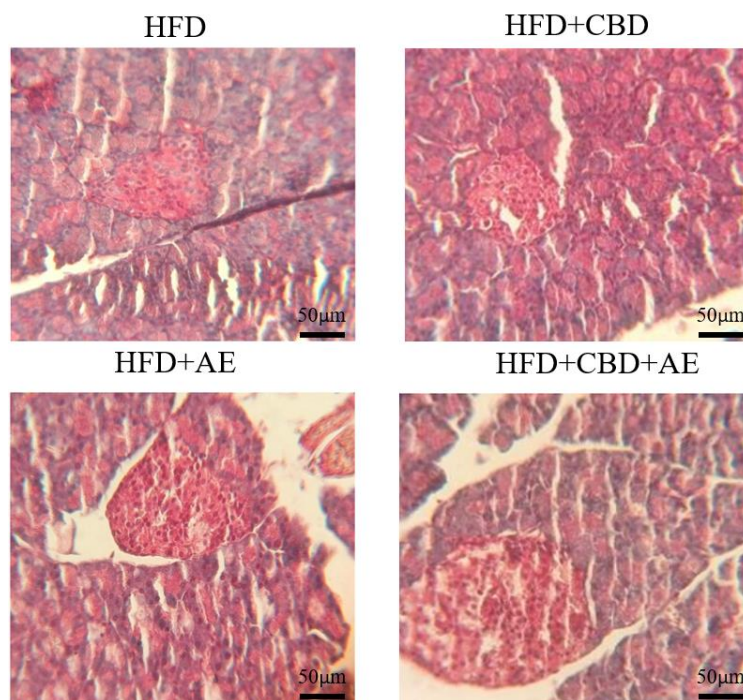
۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله، تمامی رت ها به مدت ۱۰-۸ ساعت ناشتا شده و قبل از شروع بافت برداری وزن کشی انجام شد. بعد از وزن کشی با تزریق صفاقی کتامین (۸۰ میلی گرم در کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم در کیلوگرم) حیوانات بیهوش شدند؛ پس از بیهوشی کامل و تست درد و مطمئن شدن از عدم هوشیاری، خونگیری از بطن چپ قلب انجام گردید. سپس، به سرعت بافت پانکراس از حفره شکمی برداشته شده و با شست و شو با سرم فیزیولوژیک، خون و مواد اضافی تمیز شد. برای بررسی های هیستولوژی بافت پانکراس نیز مقداری از پانکراس در فرمالین ۹٪ نگهداری شد.

ارزیابی هیستولوژیک

رنگ آمیزی تری کروم ماسون طبق دستورالعمل سازنده (کیت تری کروم ماسون، شرکت مرک، آلمان) انجام شد. معرف های استفاده شده شامل محلول بوئن، همتوکسیلین وایلرت، فوشین اسید، اسید فسفومولیدیک، متیل بلو و اسید استیک ۱٪ بودند. به طور خلاصه، اسلایدها در شیشه رنگ آمیزی قرار داده شدند و با غوطه ور شدن در ۳ سری زایلن مطلق به مدت ۴ دقیقه، پارافین زدایی انجام شد و پس از آن، اسلایدها به مدت ۲ دقیقه با آب جاری شسته شدند. سپس، اسلایدها با محلول اسید فسفومولیدیک به مدت ۱۰ دقیقه دیگر به عنوان ماده خشک تحت تیمار قرار گرفتند و بلافاصله لامپ ها در متیل بلو غوطه ور شدند. سپس، اسلایدها به مدت دو دقیقه در آب جاری شسته و در نهایت با محلول اسید استیک یک درصد به مدت یک دقیقه تحت تیمار قرار گرفتند. در ادامه، تصاویر بافت پانکراس توسط پاتولوژیست و با میکروسکوپ نوری (مدل BX51، شرکت Olympus Japan، با بزرگنمایی ۴۰۰ برابر) تفسیر شد [۲۲].

شاخص های هموستاتیک

غلظت گلوکز سرم با استفاده از کیت آنزیمی (گلوکز اکسیداز) رنگ سنجی تجاری (Glucose God-Pod)، شماره کاتالوگ PI019، شرکت دلتا دارمان پارت، تهران، ایران) با حساسیت تحلیلی ۲ میلی گرم

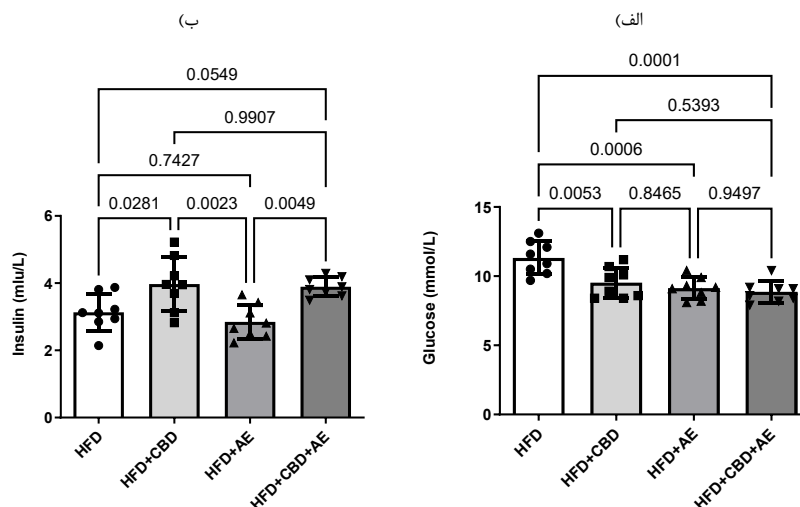


شکل ۱. تغییرات بافتی پانکراس با تکنیک رنگ آمیزی تری کروم در گروه های مختلف تحقیق. بزرگنمایی: $\times 400$. Scale bar = 50 میکرومتر. HFD: التهاب شدید، پرخونی، تخریب آسینی، HFD+CBD: التهاب خفیف، حفظ ساختار درون ریز، HFD+AE: التهاب خفیف، یکپارچگی نسبی، HFD+CBD+AE: التهاب حداقل، ساختار نزدیک به نرمال. HFD+CBD+AE و HFD+AE همگی بهبود معنی داری نسبت به HFD در التهاب نشان دادند، اما این اثر در گروه ترکیبی برتر بود. اختصارات: HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFD+AE: تمرین هوازی.

الف)، با این وجود، بین گروه های درمانی تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P > 0.05$). براساس آزمون تعقیبی توکی مقادیر انسولین در گروه HFD+CBD افزایش معنی داری را نسبت به گروه HFD نشان داد ($P = 0.0281$). اما، سایر گروه ها نسبت به گروه HFD تغییرات معنی داری را در سطح انسولین نشان ندادند ($P > 0.05$). گروه HFD+AE نیز کاهش معنی دار انسولین را نسبت به گروه CBD+HFD نشان داد ($P = 0.0023$). در مقابل، درمان ترکیبی HFD+CBD+AE افزایش سطح انسولین را نسبت به گروه HFD+AE نشان داد ($P = 0.0049$) (شکل ۲-ب).

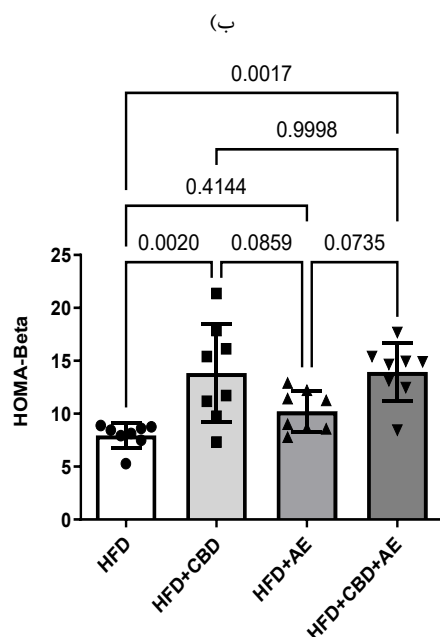
گلوکز و انسولین

تغییرات در سطوح سرمی گلوکز و انسولین در شکل ۲ نشان داده شده است (الف و ب). براساس نتایج آزمون آماری آنوا یک راهه مشخص شد که بین گروه های مختلف تحقیق در گلوکز ($P < 0.0001$) و $F = 10.27$ و انسولین ($P < 0.0001$) و $F = 7.823$ تفاوت معنی داری وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که تمام مداخلات درمانی شامل CBD ($P = 0.0053$)، AE ($P = 0.0006$) و CBD+AE ($P = 0.0001$) باعث کاهش معنی دار در گلوکز سرمی شد (شکل ۲-الف).

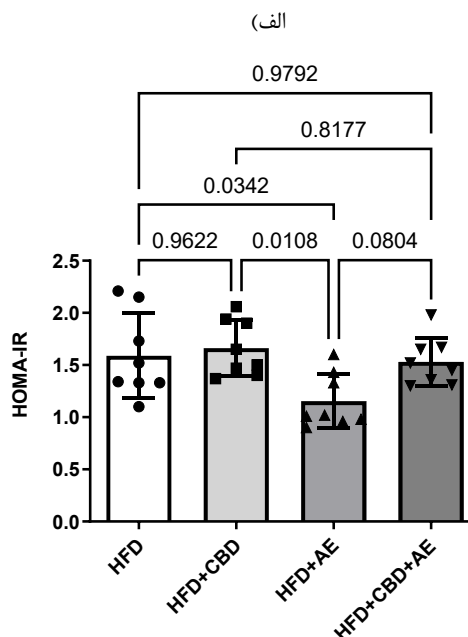


شکل ۲. تغییرات گلوکز (الف) و انسولین (ب) سرمی در رت های گروه های مختلف تحقیق. داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نشان داده شده اند. سطح معنی داری ($P < 0.05$) است که در بالای هر نمودار نشان داده شده است. اختصارات: HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFD+AE: تمرین هوازی.

گروه HFD+AE کاهش معنی داری را نسبت به گروه HFD نشان داد ($P=0/0342$). کاهش شاخص HOMA-IR در گروه HFD+AE نسبت به گروه HFD+CBD نیز معنی دار بود ($P=0/0108$). همچنین، نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که شاخص HOMA-Beta تنها در دو گروه HFD+CBD ($P=0/0002$) و HFD+CBD+AE ($P=0/0017$) افزایش معنی داری را نسبت به گروه HFD نشان دادند (شکل ۳-ب). با این وجود، تغییرات شاخص HOMA-Beta در سایر گروه‌های تحقیق معنی دار نبود ($P>0/05$).



مقاومت به انسولین و عملکرد پانکراس
برای ارزیابی آسیب‌های متابولیکی ناشی از رژیم غذایی پرچرب، شاخص HOMA-IR و همچنین برای بررسی عملکرد سلول‌های بتا از روش HOMA-Beta استفاده شد (شکل ۳ الف و ب). براساس شکل ۳-الف نتایج آزمون آماری آنوا یک‌راهه مشخص شد که بین گروه‌های مختلف تحقیق در شاخص HOMA-IR ($F=4/550$ و $P<0/0102$) و HOMA-Beta ($F=8/061$ و $P<0/0005$) تفاوت معنی داری وجود دارد. براساس نتایج آزمون تعقیبی توکی، شاخص HOMA-IR تنها در



شکل ۳. تغییرات HOMA-IR (الف) و HOMA-Beta (ب) در رت‌های گروه‌های مختلف تحقیق. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نشان داده شده‌اند. سطح معنی داری ($P<0/05$) است که در بالای هر نمودار نشان داده شده است. اختصارات: HFD: رژیم غذایی پرچرب، HFD: کانابیدویل، AE: تمرین هوازی.

منجر به کاهش قابل توجه شاخص HOMA-IR شد که نشان‌دهنده بهبود مقاومت به انسولین است. این نتایج با مکانیسم‌های مولکولی مستندشده همسو است که به موجب آن ورزش، پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK)، یک حسگر انرژی محوری که جذب گلوکز، اکسیداسیون اسیدهای چرب و بیوژنز میتوکندریایی را در بافت‌های محیطی افزایش می‌دهد، را فعال می‌کند. فعال شدن AMPK همچنین به طور غیرمستقیم با کاهش نیاز به انسولین، استرس سلول‌های بتا را کاهش می‌دهد [۲۸]. سازگاری‌های ناشی از تمرین هوازی منظم منجر به کاهش سیتوکین‌های التهابی مانند $TNF-\alpha$ و $IL-6$ می‌شود که در صورت افزایش مزمن، عملکرد سلول‌های بتا را مختل می‌کنند [۲۹]. حفظ بافت‌شناسی تراکم بافت پانکراس و کاهش نفوذ التهابی پس از تمرین هوازی با مطالعاتی که نشان‌دهنده کاهش التهاب جزایر پانکراس و استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش در مدل‌های دیابت جوندگان است، هم‌بستگی دارد [۳۰، ۳۱].

نقش درمانی کانابیدویل نیز به طور فزاینده‌ای ناشی از خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی آن است [۳۱]. نتایج مطالعه حاضر مبنی بر افزایش ترشح انسولین و بهبود شاخص HOMA-Beta با مکمل CBD، اثرات مفید مستقیم آن بر عملکرد سلول‌های بتا و

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان‌دهنده اثرات مفید و نسبتاً بارز تمرین هوازی و کانابیدویل، چه به صورت جداگانه و چه به صورت هم‌افزایی بر عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و یکپارچگی بافتی پانکراس در موش‌های صحرایی تحت رژیم غذایی پرچرب است. این رژیم غذایی معمولاً باعث اختلالات متابولیکی مانند مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا می‌شود که توسط استرس اکسیداتیو و التهاب ایجاد می‌شود [۲۴، ۲۵]. از نظر بافت‌شناسی، پانکراس رت‌های HFD التهاب و پرخونی قابل توجهی را نشان داد که می‌تواند مرتبط با آبشارهای التهابی ناشی از لیپوتوکسیسیتی باشد که منجر به آسیب بافت پانکراس و اختلال در ترشح انسولین می‌شود [۲۶]. کاهش قابل توجه در نشانگرهای التهابی و تجمع مایع بین بافتی توسط مداخلات AE و CBD نشان‌دهنده نقش ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی آنها است که در کاهش پاتوژنز آسیب پانکراس مرتبط با HFD بسیار مهم هستند.

تمرین هوازی به دلیل فواید متابولیکی خود، از جمله افزایش حساسیت به انسولین و کاهش التهاب سیستمیک، نقش مهمی در کنترل بیماری‌های متابولیکی دارد [۲۶]. در این مطالعه، تمرین هوازی

IR و HOMA-Beta) همراه با بررسی بافت‌شناسی پانکراس اشاره کرد. همچنین، رعایت تصادفی‌سازی، وجود گروه کنترل مناسب و اعمال استانداردهای اخلاقی در کار با حیوانات آزمایشگاهی از دیگر نقاط قوت پژوهش محسوب می‌شود.

مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی مواجه است که ممکن بر قوت و تفسیر یافته‌ها تأثیر بگذارد:

فقدان گروه کنترل سالم (رژیم معمولی بدون مداخله): اگرچه هدف اصلی، مقایسه مداخلات در شرایط پاتولوژیک یکسان بود، نبود گروه کنترل سالم از تعیین میزان دقیق تأثیرات مستقل HFD جلوگیری می‌کند.

عدم ذکر صریح کورسازی در اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی: درحالی‌که ارزیابی هیستولوژیک به‌صورت کور انجام شد، افراد مسئول اندازه‌گیری گلوکز، انسولین و محاسبه شاخص‌ها نسبت به گروه‌بندی حیوانات کور نبوده‌اند.

ارزیابی کیفی هیستولوژیک: بررسی تغییرات بافت پانکراس صرفاً به‌صورت کیفی و براساس تفسیر پاتولوژیست انجام شد و از تحلیل کمی (مانند نمره‌دهی شدت التهاب، شمارش سلول‌های بتا، یا محاسبه نسبت مساحت جزایر به آسینی) استفاده نگردید.

عدم گزارش اندازه اثر: در گزارش نتایج آماری تنها مقادیر P-value ذکر شده است و اندازه اثر محاسبه و گزارش نشده است؛ این موضوع قضاوت درباره اهمیت بالینی یا زیستی یافته‌ها را با محدودیت مواجه می‌کند.

عدم اندازه‌گیری مستقیم سیتوکاین‌های التهابی و نشانگرهای استرس اکسیداتیو، عدم بررسی دوزهای مختلف CBD و شدت‌های متفاوت تمرین، کوتاهی دوره مداخله و انجام پژوهش تنها بر روی جنس نر.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی و مکمل کانابیدول، هر یک به‌تنهایی و به‌ویژه در ترکیب با یکدیگر، با کاهش گلوکز سرم (در همه گروه‌های مداخله)، افزایش HOMA-Beta (در گروه‌های HFD+CBD و HFD+CBD+AE) و بهبود نسبی علائم بافتی پانکراس (کاهش التهاب و پرخونی در بررسی کیفی) در موش‌های صحرایی تغذیه‌شده با رژیم پرچرب همراه هستند. بااین‌حال، به‌دلیل عدم اندازه‌گیری مستقیم نشانگرهای التهابی (مانند $TNF-\alpha$ ، IL-6) و استرس (مانند MDA، SOD)، نمی‌توان در مورد مکانیسم‌های دقیق یا ادعای رفع التهاب و استرس اکسیداتیو اظهار نظر قطعی کرد. مطالعات تکمیلی با بررسی مولکولی برای تأیید این یافته‌ها توصیه می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق

این مطالعه با کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1404.354 توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات (تهران، ایران) تأیید گردید.

احتمالاً محافظت از جزایر لانگرهانس در برابر آسیب اکسیداتیو و آسیب التهابی را تأیید می‌کند. CBD مسیرهای التهابی را از طریق مکانیسم‌هایی ازجمله مهار سیگنالینگ NF- κ B و کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6 و $TNF-\alpha$ تعدیل می‌کند [۳۲]. علاوه‌براین، تعاملات CBD با گیرنده ۵۵ جفت‌شده با پروتئین G (GPR55) و گیرنده آدنوزین A2A اثرات ضدالتهابی آن را افزایش می‌دهد [۳۳، ۳۴]. زیرا این گیرنده‌ها تولید سیتوکین و فعال‌سازی سلول‌های ایمنی را در بافت پانکراس تنظیم می‌کنند. مطالعات قبلی تأیید می‌کنند که CBD از آپوپتوز سلول‌های بتا جلوگیری می‌کند و تنظیم گلوکز را در مدل‌های حیوانی دیابتی افزایش می‌دهد و از نقش آن به‌عنوان یک عامل محافظت‌کننده سلولی در سلول‌های بتای پانکراس پشتیبانی می‌کند [۱۶]. همسو با مطالعه قلی‌نژاد و همکاران (۲۰۲۵) که نشان دادند تمرین هوازی شاخص‌های گلیسمیک را در زنان دیابتی بهبود می‌بخشد [۱۴]، در مطالعه حاضر نیز تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار گلوکز سرم و کاهش HOMA-IR شد. برخلاف مطالعه ویسینسکی و همکاران (۲۰۲۳) که نشان داد CBD به‌تنهایی HOMA-IR را کاهش می‌دهد [۳۵]، در مطالعه حاضر CBD اثری بر HOMA-IR نداشت که ممکن است به‌دلیل دوز یا مدت مداخله متفاوت باشد.

در نهایت، براساس نتایج مطالعه حاضر ترکیب تمرین هوازی و مکمل کانابیدول، بهبود نسبی در ساختار بافت پانکراس نسبت به هر یک از این مداخلات به‌تنهایی ایجاد کرد. این اثر هم‌افزایی احتمالاً ناشی از بهبودهای متابولیک سیستمیک حاصل از ورزش همراه با اقدامات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی موضعی CBD است [۳۶]. درحالی‌که ورزش مقاومت به انسولین را از طریق فعال‌سازی AMPK و بهبود متابولیسم گلوکز محیطی کاهش می‌دهد، به‌نظر می‌رسد CBD با کاهش استرس اکسیداتیو و مهار سیگنالینگ التهابی در پانکراس، مستقیماً از سلول‌های بتا محافظت می‌کند. این هدف‌گیری جامع از هر دو آسیب‌شناسی سیستمیک و بافتی، زیربنای نتایج برتر مشاهده‌شده در گروه HFD+CBD+AE ازجمله بهبود مورفولوژی بافت پانکراس و افزایش ظرفیت ترشح سلول‌های بتا است. همچنین، سطح گلوکز سرم توسط هر دو مداخله و ترکیب آنها به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت که نشان‌دهنده ارتباط درمانی در کنترل هیپرگلیسمی ناشی از HFD است. بااین‌حال، پاسخ‌های انسولین الگوهای متمایزی را نشان دادند.

تمرین هوازی در درجه اول حساسیت به انسولین را بهبود بخشید و انسولین در گردش را برای کاهش استرس سلول‌های بتا کاهش داد، درحالی‌که CBD عملکرد ترشح انسولین سلول‌های بتا را افزایش داد. این اثرات متفاوت اما مکمل، منطق رویکردهای چندرشته‌ای در مدیریت اختلالات متابولیکی که با مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا مشخص می‌شوند، را تقویت می‌کند. علاوه‌براین، افزایش قابل‌توجه نشانگرهای عملکرد سلول‌های بتا پس از درمان با CBD نشان‌دهنده اثر ترمیمی بر ظرفیت غدد درون‌ریز پانکراس است که ممکن است به تأخیر یا جلوگیری از پیشرفت به‌سمت دیابت آشکار در اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی کمک کند [۲۶، ۳۷].

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به طراحی ترکیبی (تمرین هوازی همراه با مکمل کانابیدول)، استفاده از دوز مؤثر CBD براساس مطالعات پیشین و ارزیابی هم‌زمان شاخص‌های عملکردی (HOMA-

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

حمایت مالی

این پژوهش هیچ‌گونه حمایت مالی دریافت نکرده است.

تشکرو قدردانی

از زحمات مسئولان آزمایشگاه دانشگاه آزاد که در ارائه داده‌های باکیفیت نقش داشتند تقدیر و تشکر می‌کنیم.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

1. Apostolopoulou M, Lambadiari V, Roden M, Dimitriadis GD. Insulin resistance in type 1 diabetes: pathophysiological, clinical, and therapeutic relevance. *Endocr Rev*. 2025;46(3):317-348. [DOI: 10.1210/edrv/bnac032] [PMID: 39998445]
2. Hu H, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Mizoue T. Should insulin resistance (HOMA-IR), insulin secretion (HOMA- β), and visceral fat area be considered for improving the performance of diabetes risk prediction models? *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2024;12(1). [DOI: 10.1136/bmjdr-2023-003680] [PMID: 38191206]
3. Emamgholipour S, Maghbooli Z, Talebpour M, Gorgani-Firuzjaee S, Shirvani A. Homeostatic model assessment of β -cell function may be an emerging predictor of bone resorption in metabolically unhealthy obesity. *Acta Biochim Iran*. 2023;1(2):78-82. [Link]
4. Yoon H, Jeon DJ, Park CE, You HS, Moon AE. Relationship between homeostasis model assessment of insulin resistance and beta cell function and serum 25-hydroxyvitamin D in non-diabetic Korean adults. *J Clin Biochem Nutr*. 2016;59(2):139-144. [Link]
5. Abbasi E, Khodadadi I. High-fat diet may increase the risk of insulin resistance by inducing dysbiosis. *Metab Open*. 2025:100381. [Link]
6. Wang J, Dai L, Yu T, Xiao J. Insights into the progressive impact of high-fat-diet induced insulin resistance on skeletal muscle and myocardium: a comprehensive study on C57BL6 mice. *PLoS One*. 2025;20(1):e0310458. [DOI: 10.1371/journal.pone.0310458] [PMID: 39761309]
7. Han JW, Zhan XR, Li XY, Xia B, Wang YY, Zhang J, et al. Impaired PI3K/Akt signal pathway and hepatocellular injury in high-fat fed rats. *World J Gastroenterol*. 2010;16(48):6111. [DOI: 10.3748/wjg.v16.i48.6111] [PMID: 21182226]
8. Ji JJ, Qian LL, Zhu Y, Wu YP, Guo JQ, Ma GS, et al. Serpina3c protects against high-fat diet-induced pancreatic dysfunction through the JNK-related pathway. *Cell Signal*. 2020;75:109745. [DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109745] [PMID: 32828866]
9. De Ramos FC, Barth R, Santos MR, Almeida MdS, Ferreira SM, Rafacho A, et al. Hepatocyte nuclear factor 4- α is necessary for high fat diet-induced pancreatic β -cell mass expansion and metabolic compensations. *Front Endocrinol*. 2024;15:1511813. [DOI: 10.3389/fendo.2024.1511813] [PMID: 39741884]
10. Long Y, Ye H, Yang J, Tao X, Xie H, Zhang J, et al. Effects of a vegetarian diet combined with aerobic exercise on glycemic control, insulin resistance, and body composition: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord*. 2023;28(1):9. [DOI: 10.1007/s40519-023-01536-5] [PMID: 36790517]
11. Li N, Shi H, Guo Q, Gan Y, Zhang Y, Jia J, et al. Aerobic exercise prevents chronic inflammation and insulin resistance in skeletal muscle of high-fat diet mice. *Nutrients*. 2022;14(18):3730. [DOI: 10.3390/nu14183730] [PMID: 36145106]
12. Rostamizadeh M, Elmieh A, Nia FR. Effect of different exercise trainings on β -cell function, insulin resistance, and osteocalcin levels in overweight men. *JSKUMS*. 2021;23(3):116-123. [Link]
13. Farajtabar Behrestaq S, Shakeri N, Ghazalian F, Nikbakht H. The effect of 12 weeks of aerobic training on the Mafa gene expression of the pancreas in male Wistar rats with type 2 diabetes. *IJDO*. 2018;10(2):73-79. [Link]
14. Gholinezhad E, Tofighi A, Khodaei K, Behzadi F. The effect of 12 weeks of aerobic exercise combined with Galega officinalis extract supplementation on glycemic indices, insulin resistance, insulin sensitivity, liver enzymes, and lipid profile in women with type 2 diabetes. *JPSBS*. 2025. [Link]
15. Jourdan T, Godlewski G, Kunos G. Endocannabinoid regulation of β -cell functions: implications for glycaemic control and diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(6):549-557. [Link]
16. González-Mariscal I, Pozo-Morales M, Romero-Zerbo SY, Espinosa-Jiménez V, Escamilla-Sánchez A, Sánchez-Salido L, et al. Abnormal cannabidiol ameliorates inflammation, preserving pancreatic beta cells in mouse models of experimental type 1 diabetes and beta cell damage. *Biomed Pharmacother*. 2022;145:112361. [DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112361] [PMID: 34872800]
17. Soori R, Angouti M, Asad MR, Sattarifard S, Ramezankhani A. Effect of eight weeks of high-intensity interval training on the level of plasma and adipose tissue zinc alpha 2 glycoprotein (ZAG) in high fat diet-induced obese male rats. *Res Med*. 2019;43:136-142. [Link]
18. Costa MdAd, Fernandes GZ, Maiocchi E, Ebs MFP, Darós FdS, Bolan SJ, et al. Effects of cannabidiol isolated or in association with risperidone in an animal model of autism. *Dev Neurobiol*. 2025;85(1):e22955. [DOI: 10.1002/dneu.22955] [PMID: 39604124]
19. Schwotzer D, Kulpa J, Trexler K, Dye W, Jantzi J, Irshad H, et al. Pharmacokinetics of cannabidiol in Sprague-Dawley rats after oral and pulmonary administration. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2023;8(2):360-373. [DOI: 10.1089/can.2022.0121] [PMID: 36301522]
20. Kim HJ, So B, Son JS, Song HS, Oh SL, Seong JK, et al. Resistance training inhibits the elevation of skeletal muscle derived-BDNF level concomitant with improvement of muscle strength in Zucker diabetic rat. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2015;19(4):281. [DOI: 10.5717/jenb.2015.15112402] [PMID: 27274460]
21. Masson P. Trichrome stainings and their preliminary technique. *J Technol Methods*. 1929;12:75-90. [Link]
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor B,

- Treacher DF, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. [Link]
23. Hong YP, Yu J, Su YR, Mei FC, Li M, Zhao KL, et al. High-fat diet aggravates acute pancreatitis via TLR4-mediated necroptosis and inflammation in rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020(1):8172714. [DOI: 10.1155/2020/8172714] [PMID: 31998444]
 24. Dłudla PV, Mabhida SE, Ziqubu K, Nkambule BB, Mazibuko-Mbeje SE, Hanser S, et al. Pancreatic β -cell dysfunction in type 2 diabetes: implications of inflammation and oxidative stress. *World J Diabetes*. 2023;14(3):130. [DOI: 10.4239/wjd.v14.i3.130] [PMID: 37035220]
 25. Risi R, Vidal-Puig A, Bidault G. An adipocentric perspective of pancreatic lipotoxicity in diabetes pathogenesis. *J Endocrinol*. 2024;262(1). [DOI: 10.1530/JOE-23-0313] [PMID: 38642584]
 26. Tarmast D, Eizadi M, Ghasemi Shob M, Amini A. The effect of regular aerobic training on beta cell function and serum insulin in sedentary male smokers. *JRH*. 2018;8(5):451-458. [Link]
 27. Cao S, Li B, Yi X, Chang B, Zhu B, Lian Z, et al. Effects of exercise on AMPK signaling and downstream components to PI3K in rat with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012;7(12):e51709. [DOI: 10.1371/journal.pone.0051709] [PMID: 23272147]
 28. Alipour MR, Yousefzade N, Babil FM, Naderi R, Ghiasi R. Swimming impacts on pancreatic inflammatory cytokines, miR-146a and NF- κ B expression levels in type-2 diabetic rats. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(8):889-894. [DOI: 10.2174/1573399815666191115154421] [PMID: 31733638]
 29. Simões e Silva LL, Santos de Sousa Fernandes M, Kubrusly MS, Muller CR, Américo ALV, Stefano JT, et al. Effects of aerobic exercise protocol on genes related to insulin resistance and inflammation in the pancreas of ob/ob mice with NAFLD. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;223-234. [DOI: 10.2147/CEG.S242393] [PMID: 32606885]
 30. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Tohoku J Exp Med*. 2004;203(3):145-154. [DOI: 10.1620/tjem.203.145] [PMID: 15240923]
 31. Pereira SR, Hackett B, O'Driscoll DN, Sun MC, Downer EJ. Cannabidiol modulation of oxidative stress and signalling. *Neuronal Signal*. 2021;5(3):NS20200080. [DOI: 10.1042/NS20200080] [PMID: 34497718]
 32. Silva RL, Silveira GT, Wanderlei CW, Cecilio NT, Maganin AG, Franchin M, et al. DMH-CBD, a cannabidiol analog with reduced cytotoxicity, inhibits TNF production by targeting NF- κ B activity dependent on A2A receptor. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;368:63-71. [DOI: 10.1016/j.taap.2019.02.011] [PMID: 30796934]
 33. Walford TA. Target receptors of CBD & potential clinical implication(s): an integrative review. [Link]
 34. Miao Y, Zhao F, Guan W. A novel insight into the antidepressant effect of cannabidiol: possible involvement of the 5-HT1A, CB1, GPR55, and PPAR γ receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2025;28(2):pyae064. [DOI: 10.1093/ijnp/pyae064] [PMID: 39657242]
 35. Wiciński M, Fajkiel-Madajczyk A, Kurant Z, Gryczka K, Kurant D, Szambelan M, et al. The use of cannabidiol in metabolic syndrome—an opportunity to improve the patient's health or much ado about nothing? *J Clin Med*. 2023;12(14):4620. [DOI: 10.3390/jcm12144620] [PMID: 37510734]
 36. Kordi MR, Khademi N, Zobeydi AM, Torabi S, Mahmoodifar E, Gaeini AA, et al. High-intensity interval training combined with cannabidiol supplementation improves cognitive impairment by regulating the expression of apolipoprotein E, presenilin-1, and glutamate proteins in a rat model of amyloid β -induced Alzheimer's disease. *Iran J Basic Med Sci*. 2024;27(12):1583. [DOI: 10.22038/ijbms.2024.79464.17210] [PMID: 39539449]
 37. Bielawiec P, Harasim-Symbor E, Konstantynowicz-Nowicka K, Sztolsztener K, Chabowski A. Chronic cannabidiol administration attenuates skeletal muscle de novo ceramide synthesis pathway and related metabolic effects in a rat model of high-fat diet-induced obesity. *Biomolecules*. 2020;10(9):1241. [DOI: 10.3390/biom10091241] [PMID: 32859125]