Journal of Sport Biosciences
University of Tehran Press
Online ISSN: 2676-4148

Effects of Aerobic Exercise and Grape Seed Extract on Inflammatory, Glycemic, and Cardiovascular Markers in Obese Middle-Aged Women with Type 2 Diabetes

Amir Allahyar[1], Rahman Soori[2]✉, Ali Akbarnejad[3], Fatemeh Shabkhiz[4]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports and Health Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran. E-mail: amir.alahyar@ut.ac.ir
2. Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports and Health Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran. E-mail: soori@ut.ac.ir
3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports and Health Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran. E-mail: aakbarnejad@ut.ac.ir
4. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sports and Health Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran. E-mail: shabkhiz@ut.ac.ir

Article Info

Article type:
Research

Article history:
Received:
15 November 2024
Received in revised form:
11 February 3 2025
Accepted:
12 February 2025
Published online:
19 April 2026

Keywords:
Exercise,
Grape seed extract,
Inflammation,
Insulin resistance,
Middle-aged women,
Type-2 diabetes

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes is associated with chronic inflammation. Although exercise and supplements can affect inflammation, the combined effects of aerobic exercise and grape seed extract on inflammatory markers in middle-aged women with type 2 diabetes remain unknown. Therefore, this study investigated the effects of this combined intervention.

Methods: This study was a semi-experimental investigation. The study population consisted of inactive obese women with type 2 diabetes in Kermanshah Province. Participants were selected after visiting several medical clinics, completing questionnaires, and obtaining their physicians' opinions. Based on the inclusion criteria, 32 middle-aged women aged 45–57 years were selected and randomly assigned to four groups (n=8 per group): (1) grape seed extract supplement plus exercise, (2) exercise plus placebo, (3) placebo, and (4) grape seed extract supplement. Aerobic exercise was performed for four weeks, four sessions per week, for a total of 20 sessions. In addition, participants consumed 263 mg of grape seed extract daily for four weeks. Data were analyzed using SPSS software and repeated-measures analysis of variance.

Results: The results showed that insulin resistance (HOMA-IR), IL-6, cortisol, and prostaglandin levels significantly decreased in the exercise plus supplement, exercise, and supplement groups compared with the control group (P=0.0001). In addition, NO and IL-10 levels significantly increased in the exercise plus supplement, exercise, and supplement groups compared with the control group (P=0.0001).

Conclusion: A period of exercise training combined with grape seed extract had a positive effect on reducing pro-inflammatory factors and increasing anti-inflammatory factors. The findings also showed that both exercise training and grape seed extract were effective in improving the conditions of individuals with type 2 diabetes, and that combining the two interventions produced a synergistic effect.

Cite this article: Allahyar, A. Soori, R. Akbarnejad, A. & Shabkhiz, F. Effects of Aerobic Exercise and Grape Seed Extract on Inflammatory, Glycemic, and Cardiovascular Markers in Obese Middle-Aged Women with Type 2 Diabetes. *Journal of Sport Biosciences*. 2026; 18 (1): 5-21

DOI: http//doi.org/10.22058/JSB.2025.380508.1645.

Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under CC BY-NC 4.0. | Web site: https://jsb.ut.ac.ir/ | Email: jsb@ut.ac.ir.

© The Author(s). Publisher: University of Tehran Press.

University of Tehran Press

Journal of Sport Biosciences

Online ISSN: 2676-4148

Extended Abstract

Introduction

Type 2 diabetes (T2D) is a chronic metabolic disorder characterized by insulin resistance and impaired insulin secretion and is closely associated with persistent low-grade inflammation. Increased levels of pro-inflammatory mediators, including interleukin-6 (IL-6) and prostaglandin E2 (PGE2), together with alterations in anti-inflammatory and vascular-related factors, may contribute to metabolic and cardiovascular complications in individuals with T2D. Regular exercise has been reported to improve insulin sensitivity and modulate inflammatory responses, while grape seed extract (GSE), which is rich in polyphenols, particularly proanthocyanidins, has antioxidant and anti-inflammatory properties. However, evidence regarding the effects of GSE and its combination with aerobic exercise on inflammatory, glycemic, and cardiovascular-related markers in obese women with T2D remains limited. Therefore, this study investigated the separate and combined effects of aerobic exercise and oral GSE supplementation on insulin resistance and selected inflammatory, anti-inflammatory, and vascular-related markers in middle-aged obese women with T2D.

Methods

This semi-experimental study was conducted using a pretest-posttest design with four groups. The study population consisted of inactive obese women with T2D in Kermanshah Province, Iran. Thirty-two women aged 45–57 years were selected based on the inclusion and exclusion criteria and randomly assigned to four groups (n = 8 per group): (1) GSE supplementation plus aerobic exercise, (2) aerobic exercise plus placebo, (3) placebo control, and (4) GSE supplementation. The intervention lasted four weeks. The exercise groups participated in five aerobic exercise sessions per week, with each session lasting 30 minutes, for a total of 20 sessions. Exercise intensity progressively increased from 55% to 75% of heart rate reserve according to the Karvonen method. The participants in the supplementation groups received one GSE capsule daily containing 263 mg of standardized grape seed extract, equivalent to 250 mg of active proanthocyanidins. The placebo group received identical capsules containing starch. Blood samples were collected after 8–12 hours of fasting, before the intervention and 48 hours after the final exercise session. Serum insulin, fasting glucose, IL-6, IL-10, cortisol, PGE2, and nitric oxide (NO) were assessed, and insulin resistance was estimated using the homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). Data were analyzed using descriptive statistics, paired-samples t-tests, one-way analysis of variance, and Bonferroni or post hoc comparisons. Cohen's d was used to estimate effect sizes, and statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

The findings showed that four weeks of aerobic exercise combined with GSE supplementation significantly reduced HOMA-IR in the intervention groups compared with the placebo control group ($P < 0.001$). Significant increases in NO levels were also observed in the exercise, GSE, and combined exercise-plus-GSE groups compared with the control group ($P < 0.001$). Serum IL-6 significantly decreased following the intervention in the exercise, GSE, and combined groups, with significant between-group differences observed at posttest ($P < 0.05$). In contrast, IL-10 significantly increased in the exercise and combined groups, and the posttest comparisons indicated significant differences between several intervention groups and the placebo group ($P < 0.05$). Cortisol levels decreased significantly within the exercise, GSE, and combined groups, although the reported statistical analysis indicated no significant overall intervention effect for cortisol ($P = 0.185$). Serum PGE2 also decreased significantly in the intervention groups, with the greatest reduction observed in the combined exercise-plus-GSE group compared with placebo ($P < 0.001$).

Conclusion

Four weeks of aerobic exercise and GSE supplementation were associated with favorable changes in insulin resistance and several inflammatory, anti-inflammatory, and vascular-related markers in middle-aged obese women with T2D. The findings suggest that both aerobic exercise and GSE may contribute to the modulation of low-grade inflammation and metabolic function in this population, while their combined use was associated with changes across several of the assessed biomarkers. Nevertheless, given the small sample size and short intervention period, the findings should be interpreted cautiously, and larger and longer-term randomized controlled trials are needed to determine the durability and clinical relevance of these effects.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: The present study was conducted following ethical principles.

Funding: No funding was received for this experiment.

Authors' contribution: All authors contributed equally to the study design.

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments: We would like to thank and appreciate all people who accompanied us in this experiment

علوم زیستی ورزشی
انتشارات دانشگاه تهران
شاپا الکترونیکی: ۲۶۷۶-۴۱۴۸

تأثیر تمرین هوازی و عصارۀ هستۀ انگور بر شاخص‌های التهابی، گلایسمیک و قلبی–عروقی در زنان میانسال چاق مبتلا به دیابت نوع دو

امیر اله یار[۱]، رحمان سوری[۲]✉، علی اکبرنژاد[۳]، فاطمه شب‌خیز[۴]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدۀ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: amir.alahyar@ut.ac.ir
۲. نویسندۀ مسئول، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدۀ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: soori@ut.ac.ir
۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدۀ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: aakbarnejad@ut.ac.ir
۴. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدۀ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: shabkhiz@ut.ac.ir

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/ ۰۸/۲۵
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۱ /۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱ /۲۴
تاریخ انتشار: ۱۴۰۵/ ۰۱/۳۰

کلیدواژه‌ها:
التهاب،
تمرین ورزشی،
دیابت نوع دو،
زنان میانسال،
عصارۀ هستۀ انگور،
مقاومت به انسولین،

چکیده

مقدمه: دیابت نوع دو با التهاب مزمن مرتبط است. درحالی‌که ورزش و مکمل‌ها بر التهاب تأثیر می‌گذارند، تأثیر همزمان تمرین هوازی و عصارۀ هستۀ انگور بر نشانگرهای التهابی در زنان میانسال مبتلا به T2D ناشناخته است. در این تحقیق این مداخلۀ ترکیبی بررسی شده است.

روش پژوهش: این تحقیق از نوع نیمه‌تجربی است. جامعۀ آماری تحقیق بیماران زن غیرفعال چاق مبتلا به دیابت نوع دو استان کرمانشاه بودند. آزمودنی‌ها پس از مراجعه به چند کلینیک درمانی و توزیع پرسشنامه بین آنها و نظر دکترشان انتخاب شدند، سپس بر اساس معیارهای ورود به تحقیق ۳۲ زن میانسال (۴۵ تا ۵۷ سال) انتخاب شدند و به‌صورت تصادفی به چهار گروه (هر گروه هشت نفر) (۱. مکمل عصارۀ هستۀ انگور+ورزش، ۲. ورزش+دارونما، ۳.دارونما و ۴. مکمل عصارۀ هستۀ انگور) تقسیم شدند. تمرین هوازی به مدت چهار هفته و هفته‌ای چهار جلسه (در مجموع ۲۰ جلسه) انجام گرفت، همچنین ۲۶۳ میلی‌گرم عصارۀ هستۀ انگور هرروز و به مدت چهار هفته توسط آزمودنی‌ها مصرف شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و از طریق تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر تجزیه‌وتحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد مقادیر مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، IL-6، کورتیزول و پروستاگلاندین در گروه تمرین+مکمل، تمرین، مکمل نسبت به گروه کنترل کاهش معنادار یافته است (P=۰/۰۰۰۱). همچنین گزارش می‌شود که مقادیر NO و IL-10 در گروه‌های تمرین+مکمل، تمرین، مکمل نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار یافته است (P=۰/۰۰۰۱).

نتیجه‌گیری: یک دورۀ تمرین ورزشی و عصارۀ هستۀ انگور تأثیر مثبتی بر کاهش عوامل پیش‌التهابی و افزایش عوامل ضدالتهابی دارد. همچنین این تحقیق نشان داد که تمرین ورزشی و عصارۀ هستۀ انگور در بهبود شرایط افرادی دیابتی نوع دو مؤثرند و ترکیب این دو موجب هم‌افزایی تأثیرشان می‌شود.

استناد: اله یار، امیر ؛ سوری، رحمان ؛ اکبرنژاد، علی؛ شب خیز، فاطمه. تأثیر تمرین هوازی و عصارۀ هستۀ انگور بر شاخص‌های التهابی، گلایسمیک و قلبی–عروقی در زنان میانسال چاق مبتلا به دیابت نوع دو. نشریۀ *علوم زیستی ورزشی*.۱۴۰۵؛ (۱)۱۸؛ ۲۱-۵.
DOI: http//doi.org/10.22058/JSB.2025.380508.1645.

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

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران. © نویسندگان.

مقدمه

دیابت نوع دو (T2D) یک اختلال متابولیک مزمن است که با مقاومت به انسولین و اختلال در ترشح انسولین مشخص می‌شود. فراتر از پیامدهای متابولیکی، T2D ارتباط نزدیکی با التهاب مزمن با درجهٔ پایین دارد که نقشی اساسی در پاتوژنز و پیشرفت بیماری ایفا می‌کند [۱، ۲]. این التهاب با افزایش سطوح مختلف نشانگرهای التهابی مشخص می‌شود و به تعامل پیچیدهٔ بین پاسخ‌های متابولیک و ایمنی در T2Dکمک می‌کند. در افراد مبتلا به T2D، التهاب مزمن درجهٔ پایین ویژگی بارزی است [۲، ۳]. این حالت التهابی پایدار اغلب از طریق بافت چربی اضافی ایجاد می‌شود که سایتوکاین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا (TNFα)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و پروتئین واکنشی C (CRP) را ترشح می‌کند. این سایتوکاین‌ها با مسیرهای سیگنال‌دهی انسولین تداخل کرده و مقاومت به انسولین را تشدید می‌کنند [۱، ۳]. به‌طور خاص، TNFα یک سایتوکاین پیش‌التهابی قوی است که در ایجاد مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی و اختلال عملکرد سلول‌های بتا پانکراس نقش دارد. IL-6 نیز با تأثیر بر مسیرهای سیگنال‌دهی انسولین و القای التهاب سیستمیک، به پاتوژنز T2D کمک می‌کند. افزایش سطح CRP نیز نشانگر التهاب سیستمیک و خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در این افراد است. در مقابل، سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین-۱۰ (IL-10) و آدیپونکتین به تنظیم پاسخ‌های التهابی و بهبود حساسیت به انسولین کمک می‌کنند. علاوه بر سایتوکاین‌ها، عوامل دیگری مانند کورتیزول، نیتریک اکسید (NO) و پروستاگلاندین E2 (PGE2) نیز در فرایندهای التهابی مرتبط با T2D نقش دارند. افزایش مزمن سطح کورتیزول، هورمون استرس، می‌تواند به مقاومت به انسولین و تشدید التهاب منجر شود. NO، مولکولی با خواص چندگانه، در غلظت‌های فیزیولوژیک دارای خواص ضدالتهابی است و به بهبود عملکرد اندوتلیال کمک می‌کند، اما اختلال در تولید و عملکرد آن در دیابت می‌تواند به عوارض عروقی منجر شود PGE2 نیز یک واسطهٔ التهابی است که تولید آن در دیابت افزایش می‌یابد و به التهاب مزمن و اختلال در ترمیم بافت‌ها کمک می‌کند. التهاب مزمن با درجهٔ پایین که از طریق سایتوکاین‌های مشتق از بافت چربی و سایر واسطه‌های التهابی مانند NO و PGE2 هدایت می‌شود، به‌طور چشمگیری به پاتوفیزیولوژی T2Dکمک می‌کند [۱، ۳]. درک نقش این شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی برای توسعهٔ درمان‌های هدفمند برای مدیریت و کاهش جنبه‌های التهابی T2D بسیار مهم است و به‌طور بالقوه موجب بهبود نتایج برای بیماران مبتلا به این بیماری مزمن می‌شود [۱، ۳].

فعالیت بدنی و ورزش تأثیرات عمیقی بر عوامل التهابی و ضدالتهابی در بدن دارد. این تأثیرات برای حفظ سلامت کلی و پیشگیری از بیماری‌های مزمن حیاتی‌اند. رابطهٔ بین ورزش و التهاب پیچیده است و شامل تعادل بین پاسخ‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی است (۴، ۵). تأثیرات ضدالتهابی فعالیت بدنی منظم برای پیشگیری و مدیریت بیماری‌های مزمن مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت نوع دو و برخی سرطان‌ها شایان توجه است. با کاهش التهاب مزمن و افزایش پاسخ ضدالتهابی، ورزش به بهبود سلامت متابولیک، تقویت عملکرد سیستم ایمنی و افزایش رفاه کلی کمک می‌کند[۴، ۵]. از سوی دیگر، عصارهٔ هستهٔ انگور (GSE) در سال‌های اخیر به‌دلیل مزایای بالقوه سلامتی، به‌ویژه آثار آن بر عوامل التهابی و ضدالتهابی، توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است. عصارهٔ هستهٔ انگور که از دانه‌های *Vitis vinifera* گرفته شده است، سرشار از پلی‌فنول‌ها از جمله فلاونوئیدها، پروآنتوسیانیدین‌ها و رسوراترول است که به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود شناخته شده‌اند [۶، ۷]. توانایی آن در مهار مسیرهای التهابی و ترویج نشانگرهای ضدالتهابی، پتانسیل آن را به‌عنوان یک عامل درمانی طبیعی در مدیریت التهاب مزمن و بهبود سلامت متابولیک نشان می‌دهد. اثر همزمان مصرف عصارهٔ هستهٔ انگور (GSE) و ورزش راهبرد قدرتمندی برای مدیریت التهاب در افراد دیابتی چاق ارائه می‌کند. GSE غنی از پلی‌فنول‌هایی مانند پروآنتوسیانیدین‌هاست که خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی دارند. این ترکیبات به کاهش سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNFα، IL-6 و CRP کمک می‌کنند، بنابراین التهاب مزمن مرتبط با چاقی و دیابت را کاهش می‌دهند [۸، ۹]. در همین حال، فعالیت بدنی منظم با افزایش تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و آدیپونکتین، پاسخ ضدالتهابی را افزایش می‌دهد. ورزش همچنین با بهبود حساسیت به انسولین و کاهش چربی احشایی که منبع اصلی واسطه‌های التهابی است، التهاب سیستمیک را کاهش می‌دهد [۴، ۱۰]. ترکیب GSE و ورزش می‌تواند محیط ضدالتهابی را تقویت کند، استرس اکسیداتیو را کاهش دهد و سلامت متابولیک را بهبود بخشد. با توجه به نقش مهم التهاب در پاتوژنز دیابت نوع دو و تأثیرات بالقوه مفید ورزش و GSE بر عوامل التهابی، تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر یک برنامهٔ ورزش‌درمانی

و مصرف خوراکی عصارهٔ هستهٔ انگور بر شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی، گلایسمیک و قلبی–عروقی زنان میانسال چاق مبتلا به دیابت نوع دو انجام می‌گیرد. در این تحقیق علاوه بر سایتوکاین‌های مذکور، سطوح کورتیزول و NO نیز اندازه‌گیری خواهد شد تا درک بهتری از سازوکارهای مداخله‌ها به‌دست آید.

روش‌شناسی پژوهش

این تحقیق از نوع نیمه‌تجربی است که در دو مرحلهٔ پیش‌آزمون و پس‌آزمون اجرا شده و در آن تاثیرات مجزا و همزمان تمرین هوازی و مصرف خوراکی عصارهٔ هستهٔ انگور (Vitis vinifera) بر گلوکز، انسولین، NO، IL-6، PGE2، IL-10، کورتیزول و شاخص مقاومت به انسولین در زنان میانسال چاق مبتلا به دیابت نوع دو با گروه کنترل بررسی شده است.

شرکت‌کنندگان

جامعهٔ آماری این پژوهش ۳۲ نفر از زنان میانسال (۴۵ تا ۵۷ سال) چاق (شاخص تودهٔ بدنی > ۳۰) و غیرفعال مبتلا به دیابت نوع دو ساکن استان کرمانشاه بودند. نمونه‌گیری به روش در دسترس انجام گرفت. معیارهای ورود شامل تشخیص قطعی دیابت نوع دو توسط پزشک متخصص، عدم شرکت منظم در فعالیت ورزشی (کمتر از دو جلسه در هفته، هر جلسه < ۳۰ دقیقه) در سه ماه گذشته و عدم مصرف مکمل/داروی مؤثر بر شاخص‌های التهابی/متابولیک در یک ماه اخیر و رضایت آگاهانه بود. معیارهای خروج شامل ابتلا به بیماری‌های حاد/مزمن مؤثر بر نتایج (مانند بیماری‌های قلبی–عروقی پیشرفته، کلیوی، کبدی، خودایمنی و...)، مصرف داروهای مداخله‌گر در مطالعه و بارداری/شیردهی بود. پس از بررسی داوطلبان بر اساس این معیارها، ۳۲ نفر انتخاب و به‌صورت تصادفی به چهار گروه هشت‌نفره تقسیم شدند: ۱. مکمل عصارهٔ هستهٔ انگور + ورزش، ۲. ورزش + دارونما، ۳. دارونما (کنترل) و ۴. مکمل عصارهٔ هستهٔ انگور.

روند اجرای پژوهش

در جلسهٔ هماهنگی، هدف‌ها و مراحل پژوهش تشریح و رضایت‌نامهٔ کتبی شرکت در پژوهش از آزمودنی‌ها اخذ شد. شرایط خروج از پژوهش (از جمله غیبت در برنامه‌های تمرین، ابتلا به بیماری حاد حین تحقیق، شرکت در تمرینات ورزشی دیگر به غیر از پروتکل پژوهش حاضر، عدم مصرف مکمل عصارهٔ هستهٔ انگور و...) است. اصلی‌ترین معیارهای انتخاب و شرکت آزمودنی‌ها در تحقیق حاضر عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی– عروقی، اسکلتی – عضلانی و متابولیکی و نداشتن سطح پایهٔ هموگلوبین گلیکوزیله بیشتر از ۹/۹ درصد، نداشتن هرگونه عوارض دیابتی (نروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی)، عدم شرکت در فعالیت ورزشی منظم بیش از یک جلسه در هفته طی شش ماه گذشته، مصرف نکردن دخانیات، نداشتن بیشتر از پنج سال سابقهٔ ابتلا به دیابت و مصرف نکردن بیش از یک نوع قرص خوراکی ضددیابتی در شبانه‌روز (همهٔ آزمودنی‌ها متفورمین به مقدار یکسان مصرف می‌کنند) است. همچنین این افراد تحت درمان دارویی عمومی و معمولی T2D از سوی یک پزشک متخصص بودند. همچنین در طول انجام تحقیق و تمرینات ورزشی تغییر شایان توجهی در تجویز داروهای آزمودنی‌ها در زمینهٔ کنترل قند خون یا کنترل لیپید انجام نگرفت. متغیرهای مستقل تحقیق شامل چهار هفته تمرین هوازی (پنج روز در هفته) برابر برنامهٔ تعیین‌شده و همچنین مصرف خوراکی عصارهٔ هستهٔ انگور (Vitis vinifera) و دارونما در کپسول همرنگ و همشکل بود. به‌منظور کاهش و به حداقل رساندن استرس و آشنایی آزمودنی‌ها با آزمون‌ها، یک هفته پیش از شروع تمرین و مصرف عصارهٔ هستهٔ انگور (Vitis vinifera) و دارونما آزمودنی‌ها با روش کار و سایر موارد کاملاً آشنا شدند. ۴۸ ساعت پیش از شروع دورهٔ تمرین و مصرف عصارهٔ هستهٔ انگور (Vitis vinifera) و دارونما آزمون‌های تن‌سنجی، اندازه‌گیری شد. شایان ذکر است آزمون‌های مذکور بین ساعت ۹ صبح تا ۱۲/۳۰ ظهر انجام گرفت. لیکن در روز آزمون‌گیری بعد از ۸–۱۲ ساعت ناشتایی ۱۰ سی‌سی نمونه خون وریدی بین ساعت ۸ تا ۹/۳۰ توسط پرستار و زیر نظر متخصص در آزمایشگاه پس از ۱۰ دقیقه استراحت کامل گرفته شد؛ در ادامه متغیرهای بیوشیمیایی بررسی شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین و مصرف عصارهٔ هستهٔ انگور (Vitis vinifera) و دارونما آزمون‌های مذکور مجدداً در شرایط

مشابه و زمان یکسان تکرار شد. مطابق با برخی تحقیقات انسانی، دوز روزانه یک عدد کپسول عصارهٔ هستهٔ انگور (Vitis vinifera) تولیدشده توسط شرکت مکمل دارویی شاری-تهران-ایران با شمارهٔ ثبت ۴۶۱۳۷۱ و شناسهٔ ملی ۱۴۰۰۴۴۴۲۶۴۲، که حاوی ۲۶۳/۲ میلی‌گرم عصارهٔ هستهٔ انگور (Vitis vinifera) استانداردشده بر اساس ۹۵٪ پروآنتوسیانیدین، معادل ۲۵۰ میلی‌گرم مادهٔ مؤثر ۵/۳ گرم هستهٔ انگور با کد ثبت فراورده (IRC) به شمارهٔ ۹۰۶۶۰۳۲۴۰۷۸۲۱۷۰۰، است و به مدت چهار هفته استفاده شد. به‌منظور تهیهٔ دارونما از پودر نشاسته در کپسول‌های همرنگ و همشکل کپسول‌های عصارهٔ هستهٔ انگور استفاده شد و تا زمان مصرف در یخچال نگهداری شد. به‌منظور نظارت بر مصرف کپسول‌ها، در ساعات بعدازظهر و به مدت چهار هفته در حضور محقق هر آزمودنی یک کپسول را همراه با یک لیوان آب مصرف کرد. به‌منظور کنترل عوامل مزاحم و مداخله‌گر از تمامی آزمودنی‌ها خواسته شد تا در طول دورهٔ تحقیق تا حد امکان از هیچ دارویی به‌جز متفورمین که همهٔ آزمودنی‌ها به مقدار یکسان مصرف می‌کنند، استفاده نشد.

برنامهٔ تمرینات هوازی (پنج جلسه در هفته) به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه و هر جلسه شامل سه بخش گرم کردن، مرحلهٔ اصلی و سرد کردن بود. در گرم کردن از حرکات کششی، دویدن آرام و نرمشی به مدت پنج دقیقه استفاده شد. گروه‌های تمرین در هفتهٔ اول فعالیت را با شدت ۵۵ درصد ضربان قلب هدف تمرین انجام دادند و هر هفته به این شدت اضافه شد تا اصل اضافه بار رعایت شود و هفتهٔ چهارم با ۷۵ درصد ضربان هدف تمرین در بخش اصلی فعالیت کردند. افراد گروه تمرین- مکمل و تمرین دارونما به مدت چهار هفته به‌صورت پنج جلسه در هفته (در مجموع ۲۰ جلسه)، بین ساعات ۸/۳۰ صبح تا ۱۲ ظهر به فعالیت ورزشی هوازی پرداختند. با توجه به رعایت فاصله و جلوگیری از ایجاد استرس در شرایط بیماری کرونا تمرینات ورزشی هوازی در دو گروه پنج‌نفره و یک گروه شش‌نفره در زمان جدا انجام شد تا فواصل لازم در حین انجام تمرینات هوازی در شرایط بیماری کرونا رعایت شود؛ همچنین در حین حضور در سالن ورزشی از تهویهٔ لازم استفاده شد. شدت تمرین با استفاده از مانیتورهای ضربان قلب که توسط همهٔ شرکت‌کنندگان در طول هر جلسه استفاده می‌شد، کنترل شد. ضربان قلب هدف با استفاده از فرمول کارونن محاسبه شد، با شدت پیشرفت از ۵۵ به ۷۵ درصد از ذخیرهٔ ضربان قلب هدف در طول چهار هفته. ناظران شرکت‌کنندگان را در طول تمرین برای اطمینان از پایبندی به‌شدت تجویزشده تحت نظر قرار دادند و در صورت لزوم تنظیمات انجام گرفت. علاوه بر این، تلاش درک‌شده با استفاده از مقیاس بورگ برای تأیید همسویی شدت ارزیابی شد. همچنین برای کنترل تغذیهٔ آزمودنی‌ها، دریافت رژیم غذایی پایهٔ شرکت‌کنندگان با استفاده از یک یادآوری رژیم غذایی سه‌روزه ارزیابی و با استفاده از نرم‌افزار تغذیه تجزیه‌وتحلیل شد. برنامه‌های غذایی فردی بر اساس محاسبهٔ TDEE و توزیع درشت‌مغذی‌ها برای دستیابی به اهداف تحقیق ایجاد شد. به شرکت‌کنندگان برنامه‌های غذایی و مکمل‌ها ارائه شد و باید مقدار مصرف روزانه را ثبت می‌کردند. انطباق با رژیم غذایی به‌صورت هفتگی از طریق یادداشت‌های غذایی و جلسات پیگیری نظارت می‌شد و در صورت لزوم تنظیمات لازم برای حفظ پایبندی انجام می‌گرفت.

پس از ۸-۱۲ ساعت ناشتایی مقدار ۱۰ سی‌سی نمونه خون وریدی از شریان رادیال دست چپ آزمودنی‌ها و در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون (۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسهٔ تمرین) توسط متخصص در آزمایشگاه پس از ۱۰ دقیقه استراحت کامل گرفته شد. برای ارزیابی انسولین سرم از کیت آمریکایی شرکت دیپلاس (Diaplus) با حساسیت (0.5U/ml) به روش ELSIA استفاده شد. گلوکز به روش مستقیم با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت پارس‌آزمون ایران اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری IL-10 به روش الایزا و با استفاده از کیت تجاری تهیه‌شده از شرکت بیوندر کشور چک انجام شد. ضریب تغییرات درون‌گروهی و بین‌گروهی و میزان حساسیت IL-10، به‌ترتیب ۳/۹ و ۷ درصد بود. سطوح سرمیIL-6 از طریق کیت الایزا ساخت آمریکا، کمپانی Boster، (cat number: EK0410, Human IL-6 PicoKine ELISA Kit) ارزیابی شد. برای اندازه‌گیری غلظت سرمی‌کورتیزول، جداسازی سرم از طریق سانتریفیوژ نمونهٔ موردنظر در دمای اتاق با ۳۰۰۰ هزار دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه صورت گرفت و تا زمان انجام آزمایش در دمای منفی ۸۰ درجه ذخیره شد. اندازه‌گیری هورمون کورتیزول با استفاده از کیت monobind ساخت آمریکا و روش الایزا با ضریب تغییرات ۵/۳ درصد و مقدار مجاز ۵/۸ درصد و حساسیت nmol/L ۶/۹ اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت به انسولین با مدل ارزیابی هموستازی HOMA-IR، از طریق فرمول زیر با استفاده از گلوکز خون ناشتا و سطوح انسولین سرم محاسبه شد:

HOMA-IR = گلوکز خون ناشتا x [mmol/l] انسولین ناشتا/[μU/ml] ۲۲/۵

روش آماری

از آمار توصیفی برای به‌دست آوردن محاسبهٔ میانگین و انحراف معیار استفاده شد. طبیعی بودن توزیع داده‌ها در مرحلهٔ پیش‌آزمون با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک در فاکتورهای مختلف بررسی شد. برای بررسی تغییرات و اختلاف‌های درون‌گروهی از آزمون تی همبسته استفاده شد. برای بررسی نتایج بین‌گروهی در هر مرحلهٔ زمانی و همچنین بررسی تأثیرات تعاملی مکمل و تمرین ورزشی از آزمون‌های تحلیل واریانس یکطرفه با تست تعقیبی بونفرونی استفاده شد. از آزمون Cohen's d به‌منظور برآورد اندازهٔ اثر[1] استفاده شد. اندازهٔ اثر کمتر از ۰/۲ به‌عنوان اندازهٔ اثر ناچیز، بین ۰/۲ تا ۰/۵ اندازهٔ اثر کم، بین ۰/۵ تا ۰/۸ اندازهٔ اثر متوسط و بیشتر از ۰/۸ اندازهٔ اثر زیاد ارزیابی شد. عملیات آماری با استفاده از SPSS نسخهٔ ۲۲ انجام و سطح معناداری ۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش

نتایج جدول ۱ نشان می‌دهد که چهار هفته تمرین هوازی (پنج روز در هفته) همراه با مکمل عصارهٔ هستهٔ انگور تأثیر معناداری بر شاخص HOMA-IR در زنان میانسال چاق مبتلا به دیابت نوع دو نداشت (P=۰/۰۷۷). اما در مرحلهٔ پس‌آزمون، بین گروه‌های تمرین + مکمل، ورزش + دارونما، مکمل و دارونما برای HOMA-IR تفاوت معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۰۰۱). مقایسه تعقیبی تفاوت معنی‌داری بین گروه مداخله و گروه دارونما به‌ویژه در گروه تمرین + مکمل نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). برای شاخص NO، ورزش و مصرف مکمل تأثیر معناداری داشت (P=۰/۰۰۰۱). در مرحلهٔ پس‌آزمون، بین هر چهار گروه تفاوت‌هایی مشاهده شد (P=۰/۰۰۰۱)، که در گروه‌های مداخله نسبت به دارونما (P=۰/۰۰۰۱) بهبود معناداری داشت. همچنین تأثیر معناداری تمرین هوازی و مکمل برای سطوح IL-6 مشاهده شد (P=۰/۰۲۶). تجزیه‌وتحلیل تعقیبی تفاوت معناداری را بین گروه مداخله و دارونما نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). سطح سرمی کورتیزول تحت تأثیر ورزش یا مصرف مکمل قرار نگرفت (P=۰/۱۸۵). با این حال، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در مرحلهٔ پس‌آزمون مشاهده شد (P=۰/۰۰۰۱) که مکمل هستهٔ انگور تأثیر قوی‌تری نسبت به ورزش به‌تنهایی نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). برای پروستاگلاندین E2، تفاوت معناداری بین گروه‌های مداخله و دارونما (P=۰/۰۰۱)مشاهده شد که بیشترین تغییرات در گروه تمرین + مکمل در مقایسه با دارونما (P=۰/۰۰۰۱) بود. در نهایت، سطح IL-10 با ورزش هوازی و مکمل به‌طور شایان توجهی بهبود یافت (P=۰/۰۰۰۱). مرحلهٔ پس‌آزمون بین همهٔ گروه‌ها تفاوت معناداری نشان داد (P=۰/۰۰۰۱) که بیشترین معناداری را در گروه تمرین + مکمل نسبت به دارونما داشت (P=۰/۰۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی در جدول ۲ آمده است.

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد گروه‌های مختلف تحقیق به‌همراه نتایج آزمون آماری و اختلاف درون‌گروهی و بین‌گروهی در متغیرهای تحقیق

متغیر	گروه‌ها	M±SD پیش‌آزمون	M±SD پس‌آزمون	درصد تغییرات	اختلاف درون‌گروهی	اختلاف بین گروهی
HOMA-IR	تمرین+مکمل هستهٔ انگور	۳/۱±۷۶/۳۹	۲/۰±۱۸/۴۹	-۴۲/۰۲	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*
	تمرین+دارونما	۴/۰±۴۰/۸۶	۳/۰±۰۲/۵۲	-۳۱/۳۶	۰/۰۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	۴/۱±۳۴/۸۴	۳/۱±۱۲/۰۶	-۲۸/۱۱	۰/۰۰۰۱*	
	دارونما	۴/۱±۶۳/۴۰	۴/۱±۷۱/۴۴	۱/۷۲	۰/۳۳۶	

[1]. Effect Size

(میکرومول در لیتر)	تمرین+مکمل هستهٔ انگور	۲۰/۲±۱۶/۱۲	۲۵/۱±۸۳/۰۸	۲۸/۱۲	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*
	تمرین+دارونما	۱۹/۱±۰۷/۴۲	۲۳/۱±۲۲/۷۵	۲۱/۷۶	۰/۰۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	۱۹/۱±۳۴/۶۵	۲۱/۱±۵۰/۷۴	۱۱/۱۶	۰/۰۰۰۱*	
	دارونما	۱۸/۱±۷۸/۵۷	۱۸/۱±۵۴/۴۷	-۱/۲۷	۰/۰۵۸	
IL-6 (pg/ml)	تمرین+مکمل هستهٔ انگور	۱۰/۱±۱۰/۷۹	۵/۱±۴۰/۵۹	-۴۶/۵۳	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*
	تمرین+دارونما	۱۱/۲±۶۸/۰۵	۷/۱±۸۶/۵۷	-۳۲/۷۰	۰/۰۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	۱۰/۱±۸۴/۷۸	۸/۱±۵۹/۶۳	-۲۰/۷۵	۰/۰۰۱*	
	دارونما	۱۲/۳±۳۶/۵۵	۱۲/۳±۴۴/۵۰	۰/۶۴	۰/۵۶۹	
کورتیزول سرم (نانومول بر لیتر)	تمرین+مکمل هستهٔ انگور	۱۲/۲±۹۱/۴۰	۱۰/۱±۴۲/۴۳	-۱۹/۲۸	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*
	تمرین+دارونما	۱۳/۲±۸۶/۲۱	۱۱/۱±۶۵/۹۷	-۱۵/۹۴	۰/۰۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	۱۳/۱±۲۱/۴۴	۱۱/۱±۳۴/۳۱	-۱۴/۱۵	۰/۰۰۰۱*	
	دارونما	۱۴/۲±۵۴/۵۷	۱۴/۲±۸۸/۶۹	۲/۳۳	۰/۰۸۳	
پروستاگلاندین E2 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	تمرین+مکمل هستهٔ انگور	۱۹۸/۲۵±۵۰/۳۱	۱۱۲/۲۱±۹۴/۵۳	-۴۳/۱۰	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*
	تمرین+دارونما	۲۱۵/۳۶±۱۶/۸۰	۱۴۶/۴۳±۳۸/۰۷	-۳۱/۹۶	۰/۰۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	۲۰۱/۱۶±۷۲/۸۳	۱۶۳/۲۹±۳۳/۷۸	-۱۹/۰۳	۰/۰۰۰۱*	
	دارونما	۲۲۴/۲۵±۲۲/۱۰	۲۲۸/۲۲±۶۱/۲۶	۱/۹۵	۰/۱۱۵	
IL-10 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	تمرین+مکمل هستهٔ انگور	۲/۰±۲۰/۴۵	۳/۰±۷۸/۷۲	۷۱/۸۱	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*
	تمرین+دارونما	۱/۰±۹۰/۵۳	۲/۰±۵۴/۴۹	۳۳/۶۸	۰/۰۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	۲/۰±۰۷/۶۳	۲/۰±۲۸/۶۵	۱۰/۱۴	۰/۰۰۰۱*	
	دارونما	۱/۰±۸۱/۲۹	۱/۰±۷۵/۲۲	-۳/۳۱	۰/۰۹۵	

*سطح معناداری P< ۰/۰۵

جدول ۲. نتایج آزمون تعقیبی LSD بین متغیرهای تحقیق

متغیر	گروه	گروه‌ها	گروهی مرحلهٔ پس‌آزمون بین P	بین چهار گروه P مرحلهٔ پس‌آزمون
HOMA-IR	تمرین+مکمل هستهٔ انگور	تمرین+دارونما	۰/۰۷۷	۰/۰۰۰۱*
		مکمل هستهٔ انگور	۰/۰۴۹*	
		دارونما	۰/۰۰۰۱*	
		مکمل هستهٔ انگور	۰/۸۲۸	

	تمرین+دارونما	دارونما	۰/۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	دارونما	۰/۰۰۱	
(میکرومول در لیتر)	**تمرین+مکمل هستهٔ انگور**	تمرین+دارونما	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*
		مکمل هستهٔ انگور	۰/۰۰۰۱*	
		دارونما	۰/۰۰۰۱*	
	تمرین+دارونما	مکمل هستهٔ انگور	۰/۰۲۴*	
		دارونما	۰/۰۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	دارونما	۰/۰۰۰۱*	
(IL-6 (pg/ml	**تمرین+مکمل هستهٔ انگور**	تمرین+دارونما	۰/۰۲۶*	۰/۰۰۰۱*
		مکمل هستهٔ انگور	۰/۰۰۵*	
		دارونما	۰/۰۰۰۱*	
	تمرین+دارونما	مکمل هستهٔ انگور	۰/۴۹۸	
		دارونما	۰/۰۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	دارونما	۰/۰۰۱*	
کورتیزول سرم (نانومول بر لیتر)	**تمرین+مکمل هستهٔ انگور**	تمرین+دارونما	۰/۱۸۵	۰/۰۰۰۱*
		مکمل هستهٔ انگور	۰/۳۱۹	
		دارونما	۰/۰۰۰۱*	
	تمرین+دارونما	مکمل هستهٔ انگور	۰/۷۳۵	
		دارونما	۰/۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	دارونما	۰/۰۰۰۱*	
E2پروستاگلاندین (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	**تمرین+مکمل هستهٔ انگور**	تمرین+دارونما	۰/۰۲۶*	۰/۰۰۰۱*
		مکمل هستهٔ انگور	۰/۰۰۱*	
		دارونما	۰/۰۰۰۱*	
	تمرین+دارونما	مکمل هستهٔ انگور	۰/۲۴۶	
		دارونما	۰/۰۰۰۱*	
	مکمل هستهٔ انگور	دارونما	۰/۰۰۰۱*	
IL-10 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	**تمرین+مکمل هستهٔ انگور**	تمرین+دارونما	۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۰۱*
		مکمل هستهٔ انگور	۰/۰۰۰۱*	
		دارونما	۰/۰۰۰۱*	
	تمرین+دارونما	مکمل هستهٔ انگور	۰/۳۳۹	
		دارونما	۰/۰۰۵*	
	مکمل هستهٔ انگور	دارونما	۰/۰۵۱	

بحث و نتیجه‌گیری

تحقیق حاضر در پی بررسی تأثیر تمرین هوازی و عصارهٔ هستهٔ انگور بر مقاومت به انسولین در زنان میانسال چاق مبتلا به دیابت نوع دو بود. در این زمینه نتایج نشان داد که مکمل و تمرین هوازی موجب کاهش معنادار مقاومت به انسولین در گروه‌های مکمل، تمرین و مکمل- تمرین نسبت به گروه کنترل شد. تحقیقات در مورد تأثیرات ورزش بر مقاومت به انسولین، که از طریق HOMA-IR اندازه‌گیری شده، نتایج متفاوتی به‌همراه داشته است. برخی تحقیقات بهبودهای چشمگیری در مقاومت به انسولین با مداخلات ورزشی پیدا کرده‌اند.

مروری سیستماتیک شواهد متوسطی را برای اثربخشی برنامه‌های ورزشی ساختاریافته در کاهش مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع دو گزارش کرد [۱]. تحقیقی در مقیاس بزرگ، رابطهٔ معکوسی بین سطح فعالیت بدنی و HOMA-IR در افراد غیردیابتی، مستقل از دور کمر مشاهده کرد [۲]. به‌طور مشابه، یک مطالعهٔ مقطعی با استفاده از داده‌های NHANES نشان داد که فعالیت بدنی متوسط تا شدید اندازه‌گیری‌شده به‌طور عینی با مقاومت به انسولین کمتر مرتبط است [۳]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اشکال مختلف ورزش ممکن است تأثیرات مفیدی بر مقاومت به انسولین داشته باشد، اگرچه تحقیقات بیشتری برای ایجاد نتایج قطعی مورد نیاز است. ورزش موجب تحریک انتقال GLUT4 به سطح سلول می‌شود و جذب گلوکز مستقل از انسولین را افزایش می‌دهد. تمرین‌های هوازی و مقاومتی هر دو به‌طور چشمگیری جذب و استفاده گلوکز در عضلات را افزایش می‌دهند و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشند. همچنین ورزش منظم با کاهش چربی احشایی و تأثیرات ضدالتهابی، به بهبود حساسیت به انسولین کمک می‌کند [۴]. همچنین در مورد تأثیر عصارهٔ هستهٔ انگور (GSE)، مطالعات تأثیرات متناقضی عصارهٔ هستهٔ انگور را بر مقاومت به انسولین نشان داده‌اند. در نوجوانان مبتلا به سندروم متابولیک، مکمل GSE (۱۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت هشت هفته) به‌طور شایان توجهی سطح HOMA-IR و انسولین را در مقایسه با دارونما بهبود بخشید [۵]. به‌طور مشابه، در موش‌هایی که از رژیم غذایی با فروکتوز بالا تغذیه شده بودند، GSE (۱٪) از مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو جلوگیری کرد [۶]. دوز پایین‌تر GSE (۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز به مدت ۳۰ روز) HOMA-IR را در حیوانات هیپرانسولینمیک بهبود بخشید، درحالی‌که مقادیر بیشتر کمتر مؤثر بودند [۷]. این تحقیقات نشان می‌دهد که GSE ممکن است تأثیرات مفیدی بر مقاومت به انسولین داشته باشد، اما دوز بهینه و ترکیب با سایر ترکیبات ممکن است بر اثربخشی آن تأثیر بگذارد.

عصارهٔ هستهٔ انگور (GSE) به‌دلیل محتوای غنی از پلی‌فنول‌ها، به‌ویژه پروآنتوسیانیدین‌ها، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی است. تحقیقات نشان داده‌اند که GSE می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد و حساسیت به انسولین را با کاهش التهاب و مهار سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNFα و IL-6 بهبود بخشد [۸]. همچنین GSE با بهبود پروفایل لیپیدی و افزایش انتقال GLUT4 به غشای سلولی، جذب گلوکز توسط سلول‌های عضلانی را افزایش می‌دهد و به کاهش مقاومت به انسولین کمک می‌کند [۹].

تحقیق حاضر به‌دنبال بررسی تأثیر تمرین هوازی و عصارهٔ هستهٔ انگور بر شاخص‌های التهابی (IL-10، IL-6) در زنان میانسال چاق مبتلا به دیابت نوع دو بود. در این زمینه نتایج نشان می‌دهند که تمرین هوازی موجب کاهش معنادار اینترلوکین-۶ (IL-6) در گروه‌های تمرین و مکمل- تمرین نسبت به گروه کنترل شد. همچنین اینترلوکین-۱۰ (IL-10) در گروه‌های مکمل- تمرین، تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار داشت. یافته‌های تحقیق در مورد تأثیرات ورزش بر اینترلوکین-۶ (IL-6) در افراد دیابتی متفاوت است. تمرین ورزشی طولانی‌مدت به‌طور شایان توجهی غلظت سرمی IL-6 را در افراد مبتلا به اختلال تحمل گلوکز کاهش می‌دهد [۱۰]. با این حال، یک برنامهٔ تمرینی هوازی یا همزمان هشت‌هفته‌ای تأثیر معناداری بر سطح IL-6 سرم در بیماران دیابتی نوع دو نداشت [۱۱]. دانگز[1] و همکاران (۲۰۱۰) و سیپریان[2] و همکاران (۲۰۱۵) به‌ترتیب پس از تمرین مقاومتی یا هوازی و مداخلات ورزشی حداکثر کاهش چشمگیری در IL-6 پیدا نکردند [۱۲، ۱۳]. فراتحلیلی از ۲۳ کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده نشان داد که ورزش می‌تواند به‌طور چشمگیری سطح IL-6 را در بیماران دیابتی نوع دو کاهش دهد [۱۴]. در بیماران دیابتی نوع یک، IL-6 به‌طور شایان توجهی در طول تمرین هوازی متوسط در شرایط euglycemic افزایش یافت، اما در هیپرگلیسمی افزایش نیافت [۱۵]. این نتایج متناقض نشان می‌دهد که آثار ورزش بر IL-6 در افراد دیابتی ممکن است به عوامل مختلفی از جمله استعداد ژنتیکی، مدت زمان ورزش و وضعیت گلیسمی بستگی داشته باشد. تمرینات ورزشی تأثیرات بسیاری بر نشانگرهای التهابی در بیماران دیابتی نوع دو دارد و بر عوامل پیش‌التهابی و ضدالتهابی تأثیر می‌گذارد. ورزش به کاهش بافت چربی منجر می‌شود که منبع اصلی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6 است. ورزش عملکرد عضلات و تولید مایوکاین‌ها را که تأثیرات ضدالتهابی دارند افزایش می‌دهد [۱۶]. فعالیت بدنی منظم حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد که به نوبهٔ خود به کاهش التهاب سیستمیک کمک می‌کند. ورزش می‌تواند عملکرد سیستم ایمنی را تعدیل و پروفایل سایتوکاین را متعادل‌تر کند [۱۶]. تأثیر ورزش هوازی بر سطوح اینترلوکین ۱۰ (IL-10) نتایج متفاوتی را در تحقیقات نشان می‌دهد. درحالی‌که برخی تحقیقات نشان

[1]. Donges [2]. Cipryan

می‌دهد که تمرینات هوازی IL-10 سرم را در زنان چاق افزایش می‌دهد [۱۷]، یافته‌های دیگر نشان می‌دهد که هیچ تغییر چشمگیری در سطح IL-10 در پی مداخلات ورزشی هوازی در زنان یائسه وجود ندارد. با این حال، نشان داده شده است که تمرینات هوازی دارای تأثیرات ضدسرطانی در رودهٔ بزرگ است و IL-10 نقشی محوری در این فرایند ایفا می‌کند [۱۸]. مدت زمان تمرین هوازی ممکن با هر دو برنامهٔ شش‌هفته‌ای و ۱۲ هفته‌ای افزایش بسیاری در سطوح IL-10 در مقایسه با پایه نشان داد، اگرچه تفاوت معناداری بین دو نقطهٔ زمانی مشاهده نشد [۱۷]. این پژوهش‌ها همچنین بهبود در ترکیب بدن و سایر نشانگرهای آنتروپومتریک را به‌دنبال مداخلات ورزشی هوازی گزارش می‌کنند [۱۷]. سازوکارهای متفاوتی برای تأثیر فعالیت هوازی بر IL-10 وجود دارد. ورزش هوازی فعالیت سلول‌های T تنظیمی (Tregs) و ماکروفاژها را افزایش می‌دهد که هر دو IL-10 تولید می‌کنند. این سلول‌ها به تغییر پاسخ ایمنی از حالت پیش‌التهابی به ضدالتهاب کمک می‌کنند [۱۹]. جلسات تمرین هوازی مکرر موجب سازگاری سیستمیک مانند بهبود سلامت عروق، کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد میتوکندری می‌شود که در مجموع به افزایش سطح IL-10 منجر می‌شود [۲۰]. ورزش حساسیت به انسولین و متابولیسم لیپید را بهبود می‌بخشد که با کاهش التهاب سیستمیک با درجهٔ پایین و افزایش سطح IL-10 همراه است [۲۱]. از طرف دیگر نتایج نشان می‌دهند که عصارهٔ هستهٔ انگور موجب کاهش معنادار اینترلوکین-۶ (IL-6) در گروه‌های مکمل، تمرین و مکمل- تمرین نسبت به گروه کنترل شد. همچنین اینترلوکین-۱۰ (IL-10) در گروه‌های مکمل- تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار داشت، اما در گروه مکمل تفاوت معنادار نداشته است. در این زمینه، نتایج متناقضی در مطالعات انسانی یافت شد. یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده (RCTs) هیچ اثر شایان توجهی از پلی‌فنل‌های انگور بر سطوح IL-6 گزارش نکرد [۲۲]. به‌طور مشابه، فراتحلیل دیگری از RCT ها تغییر چشمگیری در غلظت IL-6 به‌دنبال مصرف محصول انگور پیدا نکرد، درحالی‌که محصولات انگور پتانسیل کاهش سطح پروتئین واکنشی C (CRP) را نشان دادند [۲۳]، تأثیرات آنها بر سایر نشانگرهای التهابی مانند فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) و نشانگرهای استرس اکسیداتیو معنادار نبود [۲۲، ۲۳]. این نتایج ترکیبی نشان می‌دهد که تحقیقات بیشتری برای روشن شدن تأثیرات محصولات انگور بر نشانگرهای التهابی، به‌ویژه IL-6 نیاز است. مصرف GSE می‌تواند بر نشانگرهای التهابی، از جمله عوامل پیش‌التهابی مانند (IL-6) و عوامل ضدالتهابی مانند (IL-10) در بیماران دیابتی نوع دو تأثیر بگذارد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که GSE می‌تواند به‌طور چشمگیری سطح IL-6 را در بیماران دیابتی نوع دو کاهش دهد. پلی‌فنول‌های موجود در GSE مسیرهای التهابی را مهار می‌کنند و تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهند [۲۴]. GSE تأثیراتضدالتهابی خود را با تعدیل مسیرهای سیگنالینگ مانند NF-kB و کاهش استرس اکسیداتیو اعمال می‌کند که به نوبهٔ خود بیان IL-6 را کاهش می‌دهد [۸]. مصرف GSE با افزایش سطح IL-10 همراه بوده است. این به مقابله با التهاب مزمن موجود در بیماران دیابتی نوع دو کمک می‌کند. پلی‌فنول‌های موجود در GSE می‌توانند تولید IL-10 را با تأثیرگذاری بر مسیرهای سیگنالینگ مختلف و بهبود کلی محیط ضدالتهابی افزایش دهند [۲۵]. GSE سرشار از آنتی‌اکسیدان است که به کاهش استرس اکسیداتیو کمک می‌کند، عاملی که در التهاب مزمن و مقاومت به انسولین در دیابت نوع دو نقش دارد. مصرف عصارهٔ هستهٔ انگور می‌تواند به‌طور مفیدی نشانگرهای التهابی را در بیماران دیابتی نوع دو با کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6 و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 تعدیل کند [۸، ۲۵]. این تأثیرات به کنترل بهتر التهاب، بهبود مدیریت قند خون و سلامت کلی متابولیک در افراد مبتلا به دیابت نوع دو کمک می‌کند. بر اساس نتایج پژوهش‌ها GSE می‌تواند سطح گلوکز ناشتا، کلسترول تام، کلسترول LDL، تری‌گلیسرید و پروتئین واکنشگر C را به‌طور چشمگیری کاهش دهد [۲۶]. در مدل‌های موش سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، درمان GSE به کاهش چربی احشایی، LDL-C، کلسترول تام و اینترلوکین ۶ (IL-6) منجر شد [۲۷]. همچنین مشخص شده است که GSE با کاهش بیان IL-6 و MCP-1 التهاب را در سلول‌های چربی انسان و سلول‌های شبه ماکروفاژی تعدیل می‌کند و در عین حال تولید آدیپونکتین ضدالتهابی را افزایش می‌دهد [۲۸]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که GSE ممکن است تأثیرات مفیدی بر شرایط التهابی درجه پایین مانند چاقی و دیابت نوع دو داشته باشد.

تحقیق حاضر در پی بررسی تأثیر تمرین هوازی و عصارهٔ هستهٔ انگور بر اکسید نیترات (NO) در زنان میانسال چاق مبتلا به دیابت نوع دو بود. در این زمینه نتایج نشان داد که تمرین هوازی موجب افزایش معنادار NO در گروه‌های تمرین و مکمل- تمرین نسبت به گروه

کنترل شد. تحقیقات در مورد تأثیر ورزش بر سطوح NO در بیماران دیابتی نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد. اندام فوقانی نسبت به تمرینات اندام تحتانی در افزایش سطح NO در بیماران دیابتی نوع دو مؤثرتر است [۲۹]. یک جلسهٔ تمرینی می‌تواند موجب افزایش فراهمی زیستی NO و بهبود تحمل گلوکز در بیماران دیابتی شود [۳۰]. هر دو تمرین تناوبی با شدت بالا با حجم کم و تمرین مداوم با شدت متوسط به‌طور چشمگیری سطوح NO را در بیماران دیابتی نوع دو افزایش دادند [۳۱]. با این حال، تحقیقات دیگر نشان می‌دهد که پاسخ NO در افراد دیابتی در مقایسه با افراد غیردیابتی ضعیف است. نتایج تحقیقی نشان داد که بیماران دیابتی نوع دو انتشار کمتر NO، کاهش فشار خون پس از ورزش و تغییر متابولیسم برادی کینین را در مقایسه با افراد غیردیابتی در پی تمرینات هوازی با شدت متوسط نشان دادند [۳۲]. این یافته‌های متناقض نشان می‌دهد که رابطهٔ بین ورزش و NO در بیماران دیابتی پیچیده است و ممکن است به عوامل مختلفی مانند نوع ورزش، شدت و ویژگی‌های فردی بیمار بستگی داشته باشد. ورزش هوازی تولید NO را از طریق ترکیبی از سازوکارهای مکانیکی، بیوشیمیایی و مولکولی، از جمله فعال‌سازی eNOS، سازگاری‌های میتوکندریایی و بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی افزایش می‌دهد. این تأثیرات موجب افزایش سلامت عروق، کارایی متابولیک و عملکرد ورزشی می‌شود و NO را به یک واسطهٔ کلیدی برای مزایای سلامتی ناشی از ورزش تبدیل می‌کند [۲۰]. نتایج نشان می‌دهند که عصارهٔ هستهٔ انگور موجب افزایش معنادار NO در گروه‌های مکمل و مکمل- تمرین نسبت به گروه کنترل شد. تحقیقات روی سطوح عصارهٔ هستهٔ انگور (GSE) و اکسید نیتریک (NO) در دیابت نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد. بلویرانلی و همکاران (۲۰۱۲) سطوح بالاتر NO را در موش‌های دیابتی مکمل GSE در مقایسه با گروه‌های بدون مکمل دریافت کردند [۳۳]. برعکس، بلویرانلی و همکاران (۲۰۱۵) کاهش سطح NO را در موش‌های دیابتی گزارش کردند که با مکمل GSE نرمال شد. امین و همکاران (۲۰۱۸) افزایش سطح NO را با مکمل GSE در موش‌های دیابتی مشاهده کردند [۳۴]. این یافته‌های متناقض نشان می‌دهد که اثر GSE بر سطوح NO در دیابت ممکن است بسته به شرایط تحقیق متفاوت باشد [۳۵]. علاوه بر این، آسمن[1] و همکاران. (۲۰۱۶) در فراتحلیلی نشان دادند سطوح NO در بیماران دیابتی نوع یک و دو در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافته است، به‌ویژه در جمعیت‌های اروپایی و آسیایی [۳۶]. با این حال، این تحقیق به‌طور خاص تأثیرات GSE را بررسی نکرد. به‌طور کلی، درحالی‌که GSE پتانسیل را در تعدیل سطوح NO و استرس اکسیداتیو در دیابت نشان می‌دهد، تحقیقات بیشتری برای روشن شدن تأثیرات دقیق آن مورد نیاز است. عصارهٔ هستهٔ انگور (GSE) با افزایش تولید اکسید نیتریک (NO) در بیماران دیابتی نوع دو، عملکرد اندوتلیال و سنتز NO موجب بهبود می‌شود [۳۷]. این تأثیرات به‌دلیل محتوای بالای پلی‌فنول‌ها، به‌ویژه پروآنتوسیانیدین‌ها است که بیان و فعالیت آنزیم eNOS را افزایش می‌دهند. خواص آنتی‌اکسیدانی GSE به کاهش استرس اکسیداتیو و حفظ سطح NO کمک می‌کند [۲۴، ۳۷]. همچنین GSE با کاهش التهاب و افزایش اتساع عروق، جریان خون و کاهش فشار خون، به بهبود سلامت قلب و عروق در بیماران دیابتی نوع دو کمک می‌کند [۲۴]. افزایش سطح NO نیز حساسیت به انسولین و متابولیسم گلوکز را بهبود می‌بخشد و خطر عوارض مرتبط با دیابت را کاهش می‌دهد.

تحقیق حاضر به‌دنبال بررسی تأثیر تمرین هوازی و عصارهٔ هستهٔ انگور بر کورتیزول و پروستاگلاندین E2 (PGE2) در زنان میانسال چاق مبتلا به دیابت نوع دو بود. در این زمینه نتایج نشان داد که مکمل و تمرین هوازی موجب کاهش معنادار کورتیزول و پروستاگلاندین در گروه‌های مکمل، تمرین و مکمل- تمرین نسبت به گروه کنترل شد. تحقیقات روی ورزش، کورتیزول و پروستاگلاندین‌ها نتایج ثابت و متناقضی را نشان می‌دهد. ورزش موجب افزایش سطح پروستاگلاندین پلاسما، به‌ویژه PGE2، PGF2α، و keto-PGF1α-۶ می‌شود. PGE2در آزادسازی ACTH در حین ورزش نقش دارد و ورزش مزمن این پاسخ را کاهش می‌دهد. با این حال، فراتحلیلی نشان داد که ورزش بدنی به مدت شش هفته یا بیشتر موجب افزایش سطح کورتیزول سرم در افراد مبتلا به کمردرد مزمن و در عین حال کاهش سطح درد شد [۳۸، ۳۹]. جالب توجه اینکه پروستاگلاندین‌ها ممکن است به‌طور رقابتی کورتیزول را در مکان‌های اتصال گیرندهٔ گلوکوکورتیکوئید مهار کنند که نشان‌دهندهٔ تعامل پیچیده بین این مولکول‌هاست [۳۸]. این مهار رقابتی می‌تواند پیامدهایی برای درک پاسخ‌های فیزیولوژیکی به ورزش و عفونت داشته باشد. یافته‌های متنوع نیاز به تحقیقات بیشتر را برای روشن کردن روابط بین ورزش، کورتیزول و پروستاگلاندین‌ها،

[1]. Assmann

به‌ویژه در زمینه‌های مختلف مانند ورزش حاد در مقابل مزمن و در افراد سالم در مقابل افرادی که شرایط خاص دارند، برجسته می‌کند. ورزش منظم و طولانی‌مدت می‌تواند با بهبود کارایی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) به کاهش سطح پایۀ کورتیزول و تنظیم بهتر پاسخ استرس کمک کند [۴۰]. ورزش همچنین التهاب سیستمیک را کاهش می‌دهد و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد که به کاهش سطح کورتیزول کمک می‌کند. بهبود خلق‌وخو و کاهش اضطراب و افسردگی از دیگر مزایای ورزش است که به کاهش استرس روانی و تولید کورتیزول کمک می‌کند [۴۱]. در مجموع، ورزش منظم موجب بهبود کنترل قند خون، کاهش التهاب و حمایت از سلامت کلی متابولیک می‌شود و به مدیریت بهتر دیابت نوع دو کمک می‌کند. تحقیقات در خصوص تأثیر ورزش بر ترشح کورتیزول نتایج متناقضی به‌همراه داشته است. ورزش با شدت بالا و طولانی‌مدت به‌طور شایان توجهی سطح کورتیزول را افزایش می‌دهد [۴۲]، درحالی‌که ورزش با شدت کم تا متوسط تأثیر چندانی ندارد [۴۳]. شدت، مدت و زمان ورزش بر تولید کورتیزول تأثیر می‌گذارد [۴۲]. تحقیقات روی عصارۀ هستۀ انگور (GSE) در بیماران دیابتی نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد. درحالی‌که تحقیقی هیچ اثر شایان توجهی از GSE بر پروفایل لیپیدی سرم در بیماران دیابتی نوع دو نشان نداد [۴۴]، GSE دیگر ممکن است نشانگرهای خطر عروقی، استرس اکسیداتیو و التهاب را در افراد پرخطر قلبی- عروقی با نوع دو بهبود بخشد [۲۴]. پژوهشی روی رتینوپاتی دیابتی سطوح بالاتری از پروستاگلاندین E2 (PGE2) را در چشم‌های دیابتی گزارش کرد که با افزایش VEGF و سایتوکین‌های التهابی مرتبط است [۴۵]. این نشان‌دهندۀ نقش بیماری‌زای بالقوه برای PGE2 در عوارض دیابت است. در طرف دیگر عصارۀ هستۀ انگور (GSE) با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود می‌تواند به کاهش سطح کورتیزول کمک کند. این عصاره با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، ممکن است ترشح کورتیزول را تعدیل کرده و در نتیجه به بهبود حساسیت به انسولین و کنترل قند خون کمک کند [۲۴، ۴۶]. اگرچه شواهد مستقیم محدودی دربارۀ اثر GSE بر سطح کورتیزول در بیماران دیابتی نوع دو وجود دارد، تحقیقات نشان می‌دهند که GSE می‌تواند نشانگرهای استرس اکسیداتیو و التهاب را کاهش دهد که با تنظیم کورتیزول مرتبط‌اند [۲۴، ۴۶]. در نتیجه، مصرف GSE ممکن است به بهبود سلامت متابولیک و کاهش عوارض مرتبط با استرس در بیماران دیابتی نوع دو کمک کند.

دلایل مختلفی موجب تفاوت در نتایج تحقیقات گذشته در مورد فعالیت هوازی و عصارۀ هستۀ انگور بر IL-10، IL-6، کورتیزول، پروستاگلاندین و NO می‌شود. در این زمینه تکنیک‌های اندازه‌گیری نادرست یا ناسازگار ممکن است نتایج متناقضی ایجاد کند. همچنین تغییر در شدت تمرین یا دوز عصارۀ هستۀ انگور می‌تواند به نتایج متفاوتی منجر شود. در دیگر سو تفاوت‌های ژنتیکی، سبک زندگی یا سلامت پایه ممکن است بر نحوۀ پاسخ شرکت‌کنندگان تأثیر بگذارد. در کنار این عوامل، تأثیرات حاد در مقابل آثار مزمن مداخلات می‌تواند نتایج متناقضی داشته باشد. علاوه بر این، تحقیق حاضر محدودیت‌هایی داشت که در پژوهش‌های آینده می‌توان به آن توجه کرد. حجم نمونۀ تحقیق حاضر کم بود که حجم نمونۀ کوچک می‌تواند قدرت آماری پژوهش را کاهش دهد و تعمیم‌پذیری یافته‌ها را محدود کند. از طرف دیگر در این تحقیق به پژوهش روی فاکتورهای التهابی پرداخته شد که شاخص‌های التهابی، گلیسمی و قلبی- عروقی می‌توانند به‌دلیل عوامل غیرمرتبط با مداخله مانند استرس، رژیم غذایی یا سایر داروها در نوسان باشند. علاوه بر این طول مدت این تحقیق چهار هفته است و این می‌تواند بر نتایج تأثیرگذار باشد، زیرا اگر مدت تحقیق خیلی کوتاه باشد، ممکن است تأثیرات بلندمدت مداخلات بر روی شاخص‌ها را نشان ندهد.

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که ترکیب تمرین هوازی و مصرف عصارۀ هستۀ انگور رویکرد درمانی مؤثری برای بهبود وضعیت متابولیکی و کاهش التهاب در زنان میانسال چاق مبتلا به دیابت نوع دو است. سازوکار اثر این ترکیب می‌تواند از طریق کاهش مقاومت به انسولین، کاهش التهاب، کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش سطح کورتیزول باشد.

پیشنهادها برای تحقیقات آینده

- بررسی سازوکارهای دقیق مولکولی اثرگذاری این ترکیب روی متابولیسم گلوکز و التهاب؛

- تحقیق طولانی‌مدت‌تر برای ارزیابی تأثیرات پایدار این مداخله؛
- بررسی تأثیر این ترکیب بر سایر عوارض دیابت مانند بیماری قلبی- عروقی؛
- تحقیق روی جمعیت‌های مختلف با ویژگی‌های متفاوت.

تقدیر و تشکر

با تشکر از همکاران و شرکت‌کنندگانی که ما را در این پژوهش یاری کردند.

References

[1]. Kumar AS, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Annals of physical and rehabilitation medicine. 2019;62 2:98-103. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.11.001. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553010/

[2]. Yoo TK, Oh BK, Lee MY, Sung KC. Association between physical activity and insulin resistance using the homeostatic model assessment for insulin resistance independent of waist circumference. Scientific Reports. 2022;12. DOI: 10.1038/s41598-022-10032-2. https://www.nature.com/articles/s41598-022-10032-2

[3]. Nelson RK, Horowitz JF, Holleman RG, Swartz AM, Strath SJ, Kriska AM, Richardson CR. Daily physical activity predicts degree of insulin resistance: a cross-sectional observational study using the 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2013;10:10. DOI: 10.1186/1479-5868-10-10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23351329/

[4]. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle. Advances in physiology education. 2014;38 4:308-14. DOI: 10.1152/advan.00080.2014. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434013/

[5]. Mohammad A, Shahnaz T, Sorayya K. Effect of 8 weeks' supplementation grape seed extract on insulin resistance in iranian adolescents with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. Diabetes & metabolic syndrome. 2020;15 1:197-203. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.12.028 (In persian). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33385766/

[6]. Suwannaphet W, Meeprom A, Yibchok-anun S, Adisakwattana S. Preventive effect of grape seed extract against high-fructose diet-induced insulin resistance and oxidative stress in rats. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. 2010;48 7:1853-7. DOI: 10.1016/j.fct.2010.04.021. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20412828/

[7]. Montagut G, Bladé C, Blay MT, Fernández-Larrea JB, Pujadas G, Salvadó MJ, et al. Effects of a grapeseed procyanidin extract (GSPE) on insulin resistance. The Journal of nutritional biochemistry. 2010;21 10:961-7. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.08.001. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19962298/

[8]. Nallathambi R, Poulev A, Zuk JB, Raskin I. Proanthocyanidin-Rich Grape Seed Extract Reduces Inflammation and Oxidative Stress and Restores Tight Junction Barrier Function in Caco-2 Colon Cells. Nutrients. 2020;12. DOI: 10.3390/nu12061623. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492806/

[9]. Da Costa GF, Santos IB, de Bem GF, Cordeiro VSC, da Costa CA, de Carvalho LCRM, et al. The Beneficial Effect of Anthocyanidin-Rich Vitis vinifera L. Grape Skin Extract on Metabolic Changes Induced by High-Fat Diet in Mice Involves Antiinflammatory and Antioxidant Actions. Phytotherapy Research. 2017;31:1621 - 32. DOI: 10.1002/ptr.5898. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28840618/

[10]. Oberbach A, Lehmann S, Kirsch K, Krist J, Sonnabend M, Linke A, et al. Long-term exercise training decreases interleukin-6 (IL-6) serum levels in subjects with impaired glucose tolerance: effect of the -174G/C variant in IL-6 gene. European journal of endocrinology. 2008;159 2:129-36. DOI: 10.1530/EJE-

08-0220. https://cdnsciencepub.com/doi/10.1139/apnm-2023-0054

[11]. Yousefipoor P, Tadibi V, Behpoor N, Parnow A, Delbari E, Rashidi S. The Effect of 8-week Aerobic and Concurrent (aerobic- resistance) Exercise Training on Serum IL-6 Levels and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients. JSSU 2013; 21 (5) :619-63. (In persian)

[12]. Cipryan L, Švagera Z, Vala R. IL-6 and CRP response to maximal exercise intervention. The Journal of sports medicine and physical fitness. 2015;55 7-8:813-23. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25678206/

[13]. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. Medicine and science in sports and exercise. 2010;42 2:304-13. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181b117ca. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20083961/

[14]. Chen X, Sun X, Wang C, He H. Effects of Exercise on Inflammatory Cytokines in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Oxid Med Cell Longev. 2020 Dec 28. DOI: 10.1155/2020/6660557. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456672/

[15]. Jenni S, Wueest S, Konrad D, Stettler C. Response of interleukin-6 during euglycaemic and hyperglycaemic exercise in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2010 Aug;89(2):e27-9. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.04.024. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537751/

[16]. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. J Biomed Biotechnol. 2010;2010:520258. DOI: 10.1155/2010/520258. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20224659/

[17]. Eizadi M, Laleh B, Khorshidi D. THE EFFECT OF AEROBIC TRAINING WITH DIFFERENCE DURATIONS ON SERUM IL-10 IN MIDDLE-AGED OBESE FEMALES. Acta Endocrinol (Buchar). 2018 Oct-Dec;14(4):563-569. DOI: 10.4183/aeb.2018.563. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149314/

[18]. Frajacomo FT, Kannen V, Deminice R, Geraldino TH, Pereira-Da-Silva G, Uyemura SA, Jordão AA Jr, Garcia SB. Aerobic Training Activates Interleukin 10 for Colon Anticarcinogenic Effects. Med Sci Sports Exerc. 2015 Sep;47(9):1806-13. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000623.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628174/

[19]. Dorneles GP, Dos Passos AAZ, Romão PRT, Peres A. New Insights about Regulatory T Cells Distribution and Function with Exercise: The Role of Immunometabolism. Curr Pharm Des. 2020;26(9):979-990. DOI: 10.2174/1381612826666200305125210. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133958/

[20]. Zhang X, Gao F. Exercise improves vascular health: Role of mitochondria. Free Radic Biol Med. 2021 Dec;177:347-359. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.002.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34748911/

[21]. Della Guardia L, Codella R. Exercise tolls the bell for key mediators of low-grade inflammation in dysmetabolic conditions. Cytokine Growth Factor Rev. 2021 Dec;62:83-93. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.09.003. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34620559/

[22]. Haghighatdoost F, Gholami A, Hariri M. Effect of grape polyphenols on selected inflammatory mediators: A systematic review and meta-analysis randomized clinical trials. EXCLI J. 2020 Mar 2;19:251-267. DOI: 10.17179/excli2020-1011. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327953/

[23]. Ghalishourani SS, Farzollahpour F, Shirinbakhshmasoleh M, Kolahdouz S, Ghaedi E, Behrouzian M, Haghighian HK, Campbell MS, Asbaghi O, Moodi V. Effects of grape products on inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Phytother Res. 2021 Sep;35(9):4898-4912. DOI: 10.1002/ptr.7120. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33908079/

[24]. Kar P, Laight D, Rooprai HK, Shaw KM, Cummings M. Effects of grape seed extract in Type 2 diabetic subjects at high cardiovascular risk: a double blind randomized placebo controlled trial examining metabolic markers, vascular tone, inflammation, oxidative stress and insulin sensitivity. Diabet Med. 2009 May;26(5):526-31. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02727.x. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19646193/

[25]. Wang B, Yang G, Liang X, Zhu M, Du M. Grape seed extract prevents skeletal muscle wasting in interleukin 10 knockout mice. BMC Complement Altern Med. 2014 May 20;14:162. DOI: 10.1186/1472-6882-14-162. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24884473/

[26]. Asbaghi O, Nazarian B, Reiner Ž, Amirani E, Kolahdooz F, Chamani M, Asemi Z. The effects of grape seed extract on glycemic control, serum lipoproteins, inflammation, and body weight: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Phytother Res. 2020 Feb;34(2):239-253. doi: 10.1002/ptr.6518. Epub 2019 Dec 26. Erratum in: Phytother Res. 2022 Mar;36(3):1413. DOI: 10.1002/ptr.7416. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31880030/\

[27]. Salmabadi Z, Mohseni Kouchesfahani H, Parivar K, Karimzadeh L. Effect of Grape Seed Extract on Lipid Profile and Expression of Interleukin-6 in Polycystic Ovarian Syndrome Wistar Rat Model. Int J Fertil Steril. 2017 Oct;11(3):176-183. DOI: 10.22074/ijfs.2017.5007. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868839/

[28]. Chacón MR, Ceperuelo-Mallafré V, Maymó-Masip E, Mateo-Sanz JM, Arola L, Guitiérrez C, Fernandez-Real JM, Ardèvol A, Simón I, Vendrell J. Grape-seed procyanidins modulate inflammation on human differentiated adipocytes in vitro. Cytokine. 2009 Aug;47(2):137-42. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.06.001. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560935/

[29]. Elgazzar S, Elsaadany O, Obaya HE, Helmy M. Effect of Upper Versus Lower Limbs Resisted Exercise on Nitric Oxide Levels in Diabetic Patients; Type 2. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 74 (8), 2019, 1799-1803. DOI: 10.21608/ejhm.2019.28680. https://ejhm.journals.ekb.eg/article_28680.html

[30]. Asano RY, Sales MM, Browne RA, Moraes JF, Coelho Júnior HJ, Moraes MR, Simões HG. Acute effects of physical exercise in type 2 diabetes: A review. World J Diabetes. 2014 Oct 15;5(5):659-65. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.659.https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4138589/

[31]. Albady, Gohar Mohammed. "Insulin Resistance And Nitric Oxide Response To Low Volume High Intensity Interval Exercise Versus Continuous Moderate Intensity Aerobic Exercise In Type 2 Diabetes Mellitus." *International Journal of Therapies and Rehabilitation Research* 5 (2016): 15-22. DOI: 10.5455/ijtrr.000000112. http://dx.doi.org/10.5455/ijtrr.000000112

[32]. Simões HG, Asano RY, Sales MM, Browne RA, Arsa G, Motta-Santos D, Puga GM, Lima LC, Campbell CS, Franco OL. Type 2 diabetes elicits lower nitric oxide, bradykinin concentration and kallikrein activity together with higher DesArg(9)-BK and reduced post-exercise hypotension compared to non-diabetic condition. PLoS One. 2013 Nov 12;8(11):e80348. doi: 10.1371/journal.pone.0080348. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24265812/

[33]. Belviranli M, Gökbel H, Okudan N, Büyükbaş S. Oxidative stress and anti-oxidant status in diabetic rat liver: effect of plant polyphenols. Arch Physiol Biochem. 2012 Dec;118(5):237-43. doi: 10.3109/13813455.2012.702775.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22803804/

[34]. Belviranli M, Gökbel H, Okudan N, Büyükbaş S. Effects of grape seed extract on oxidative stress and antioxidant defense markers in streptozotocin-induced diabetic rats. Turk J Med Sci. 2015;45(3):489-95. doi: 10.3906/sag-1404-5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26281311/

[35]. Amin KA, Ahmed RR, Hozayen WG, Mahmoud SS, Alshehri FS, Al-Muzafar HM. Renoprotective effect of grape seed extract in diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-facilitated oxidative stress. Int J Clin Exp Med. 2018 Jan 1;11(11):12285-93.https://e-century.us/files/ijcem/11/11/ijcem0072414.pdf

[36]. Assmann TS, Brondani LA, Bouças AP, Rheinheimer J, de Souza BM, Canani LH, Bauer AC, Crispim D. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Nitric Oxide. 2016 Dec 30;61:1-9. doi: 10.1016/j.niox.2016.09.009.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677584/

[37]. Cui X, Liu X, Feng H, Zhao S, Gao H. Grape seed proanthocyanidin extracts enhance endothelial nitric oxide synthase expression through 5'-AMP activated protein kinase/Surtuin 1-Krüpple like factor 2 pathway and modulate blood pressure in ouabain induced hypertensive rats. Biol Pharm Bull. 2012;35(12):2192-7. doi: 10.1248/bpb.b12-0059838.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22987017/

[38]. Schaper CD. Competitive Inhibition of Cortisol by Prostaglandins at the Ligand Binding Domain of Glucocorticoid Receptors. bioRxiv. 2019. DOI: https://doi.org/10.1101/851501. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/851501v7

[39]. Barros Dos Santos AO, Pinto de Castro JB, Lima VP, da Silva EB, de Souza Vale RG. Effects of physical exercise on low back pain and cortisol levels: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Pain Manag. 2021 Jan;11(1):49-57. doi: 10.2217/pmt-2020-0020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33073695/

[40]. Bandara M, Rathnayake I, Somasiri KG. The effect of long term physical exercises on plasma cortisol levels. International Journal of Mathematics. 2017;5:239-42. DOI: 10.14419/ijm.v5i2.8217. https://www.researchgate.net/publication/320049429_The_effect_of_long_term_physical_exercises_on_plasma_cortisol_levels

[41]. Mikkelsen K, Stojanovska L, Polenakovic M, Bosevski M, Apostolopoulos V. Exercise and mental health. Maturitas. 2017 Dec;106:48-56. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.09.003.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150166/

[42]. The Effects of Different Exercise Intensities and Modalities on Cortisol Production in Healthy Individuals: A Review. (2021). Journal of Exercise and Nutrition, 4(4). https://doi.org/10.53520/jen2021.103108. https://www.journalofexerciseandnutrition.com/index.php/JEN/article/view/108

[43]. Jacks DE, Sowash J, Anning JH, McGloughlin T, Andres FF. Effect of Exercise at Three Exercise Intensities on Salivary Cortisol. Journal of Strength and Conditioning Research. 2002;16:286–9. DOI: 10.1519/00124278-200205000-00018. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11991783/

[44]. Abedini S, Gargari BP, Babaei H, Aliasgarzadeh A, Pourabdollahi P. Effect of Supplementation with Grape Seed Extract (Vitis vinifera) on Serum Lipid Profiles in Patient with Type 2 Diabetes. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2013;15:59-66.(In persian). https://www.internationalscholarsjournals.com/abstract/effect-of-supplementation-with-grape-seed-vitis-vinifera-extract-on-antioxidant-status-and-lipid-peroxidation-in-patient-56805.html

[45]. Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, Rezaei KA, Lalezary M, Cherney E. Increased prostaglandin E2 (PGE2) levels in proliferative diabetic retinopathy, and correlation with VEGF and inflammatory cytokines. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Aug 27;53(9):5906-11. doi: 10.1167/iovs.12-10410. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22871833/

[46]. Foshati S, Rouhani MH, Amani R. The effect of grape seed extract supplementation on oxidative stress and inflammation: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. Int J Clin Pract. 2021 Nov;75(11):e14469. doi: 10.1111/ijcp.14469. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34107109/.