

The Effect of Combined Exercises and Grape Seed Extract on Some Factors of Oxidative Stress and Antioxidant in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial

Zoliekha Rahimi¹, Saeid Shamlou Kazemi^{2*}, Ali Hemati Afif³

1. Faculty of human sciences, Danesh Alborz University, Qazvin, Iran

2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamadan, Iran

3. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Social Sciences, International Imam Khomeini University, Qazvin, Iran

Abstract

Background: Moderate and intense aerobic exercise increases the production of free radicals, and on the other hand, the use of antioxidant supplements such as grape seed extract (GSE) has been suggested as one of the ways to deal with oxidative stress. Based on this, the aim of this study was to determine the interventions effect of combined exercise and consumption of GSE on some factors of oxidative and antioxidant stress in postmenopausal women with type 2 diabetes.

Methods: The current study was conducted as a clinical trial on the 80 women with type 2 diabetes, who were randomly divided into four groups (20 people): control, exercise, GSE supplement, exercise + GSE supplement. The combined exercise protocol consisted of aerobic (20 minutes of treadmill running at an intensity of 60-70% of reserve heart rate) and strength training (at an intensity of 70% of one repetition maximum), which was performed for eight weeks (five days/week). GSE supplement was taken in the form of 200 mg capsules daily (morning and noon). Samples (five cc) were taken before and after eight weeks of interventions. In order to determine the acceptance or rejection of the null hypothesis of intragroup and intergroup changes, was used the two-way AVOVA, and then Tukey's post hoc test to determine different groups by SPSS version 25 ($P \leq 0.05$).

Results: The values of total antioxidant capacity (TAC) and serum glutathione reduction (GSH) in the GSE and exercise + GSE groups increased significantly compared to the control and exercise groups ($P = 0.001$). Serum malondialdehyde (MDA) levels in the GSE group showed a significant decrease compared to the control and exercise groups ($P = 0.001$).

Conclusion: It seems that the intervention of grape seed extract is more effective in reducing oxidative stress than combined exercise. The consumption of this extract alone, as well as with combined exercise, has a significant effect on increasing the total antioxidant capacity and reducing GSH (glutathione).

Keywords: Combined training, Grape seed extract, Antioxidant Factors, Type 2 Diabetes

Please cite this article as:

Rahimi Z, Shamlou Kazemi S, Hemati Afif A. The Effect of Combined Exercises and Grape Seed Extract on Some Factors of Oxidative Stress and Antioxidant in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *ijdl*. 2025; 25(4):308-318.

*Corresponding Author: Saeid Shamlou Kazemi; Email: saeidshamlou9092@gmail.com

Hamedan Province, Hamedan, Shahid Mostafa Ahmadi Roshan Street, Bu-Ali Sina University. Postal code: 65178-38695, Tel: +98(28) 33901748

تأثیر تمرینات ترکیبی و عصاره هسته انگور بر برخی عوامل استرس اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدانی در زنان یائسه مبتلابه دیابت نوع دو: مطالعه کارآزمایی بالینی

زلیخا رحیمی^۱، سعید شاملو کاظمی^{۲*}، علی همته عقیف^۳

۱- دانشکده علوم انسانی، دانشگاه دانش البرز، قزوین، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی سینا همدان، همدان، ایران

۳- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران

چکیده

مقدمه: ورزش هوازی متوسط و شدید تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهد، و در مقابل، استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی همچون عصاره هسته انگور (GSE) یکی از روش‌های مقابله با استرس اکسیداتیو پیشنهاد شده است. بر این اساس، هدف از پژوهش حاضر تعیین اثرات همزمان مداخلات تمرین ترکیبی و عصاره هسته انگور بر برخی عوامل استرس اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدانی زنان یائسه مبتلابه دیابت نوع دو بود.

روش‌ها: مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۸۰ نفر زن مبتلا به دیابت نوع دو اجرا گردید، که به صورت تصادفی به چهار گروه (۲۰ نفری) تقسیم شدند: کنترل، تمرین، GSE، تمرین+GSE. پروتکل تمرین ترکیبی شامل تمرین هوازی (۲۰ دقیقه دویدن بر روی نوار گردان با شدتی معادل ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره) و قدرتی (با شدتی معادل ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه) بود، که هشت هفته (پنج روز/هفته) اجرا شد. مکمل GSE در قالب کپسول‌های ۲۰۰ میلی‌گرمی به صورت روزانه (صبح و ظهر) مصرف شد. نمونه‌گیری خونی (پنج سی‌سی) پیش و پس از هشت هفته مداخلات دریافت شد. به منظور تعیین پذیرش یا رد فرضیه صفر درون‌گروهی و بین‌گروهی از آزمون آنالیز واریانس دوره‌ای، و برای تعیین گروه‌های متفاوت از تست تعقیبی توکی، توسط نسخه ۲۵ SPSS استفاده شد ($P \leq 0/05$).

یافته‌ها: مقادیر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل و گلوکاتایون احیای سرم در گروه‌های GSE و تمرین+GSE در مقایسه با گروه‌های کنترل و تمرین افزایش معناداری داشت ($P=0/001$). سطوح مالون دی‌آلدئید سرم در گروه GSE در مقایسه با گروه‌های کنترل و تمرین، کاهش معناداری نشان داد ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که مداخله عصاره هسته انگور نسبت به تمرین ترکیبی در کاهش استرس اکسیداتیو مؤثرتر است، و مصرف این عصاره به تنهایی و نیز همراه با اجرای تمرین ترکیبی بر افزایش مقادیر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و گلوکاتایون احیاء تأثیر معناداری دارد.

واژگان کلیدی: تمرینات ترکیبی، عصاره هسته انگور، عوامل آنتی‌اکسیدانی، دیابت نوع دو

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۱۶

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Rahimi Z, Shamlou Kazemi S, Hemati Afif A. The Effect of Combined Exercises and Grape Seed Extract on Some Factors of Oxidative Stress and Antioxidant in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *ijdl*. 2025; 25(4):308-318.

* نویسنده مسئول: سعید شاملو کاظمی، آدرس: همدان، خیابان شهید مصطفی احمدی روشن، دانشگاه بوعلی سینا، کد پستی: ۶۵۱۷۸-۳۸۶۹۵، تلفن: ۰۹۸۲۸۳۳۹۰۱۷۴۸+، پست الکترونیک: saeidshamlou9092@gmail.com

مقدمه

گزارش شده است که در سراسر جهان ۳۸۲ میلیون نفر از دیابت رنج می‌برند، و این رقم تا سال ۲۰۳۵، به بیش از ۵۹۲ میلیون نفر خواهد رسید، از این رو به توسعه راهبردهای غذایی جدید نیاز است، تا به طور مؤثر، اثرات منفی این بیماری مزمن را هدف قرار دهند [۱]. اخیراً گرایش به مصرف و استفاده از گیاهان دارویی افزایش یافته است، که از دلایل آن می‌توان به ارزان تر بودن، دسترسی آسان و قابلیت مصرف راحت تر نسبت به داروهای دیگر اشاره نمود [۲]. عصاره هسته انگور^۱ (GSE) به منظور کاهش استرس اکسیداتیو توسط ورزشکاران مصرف می‌گردد [۳]. اثر آنتی‌اکسیدانی قوی GSE را ناشی از خواص بسیار قوی فلاونوئیدهای آن دانسته‌اند [۴]. فلاونوئیدهای پلی فنولیک فعال از جمله پروآنتوسیانیدین‌های الیگومری هستند و به‌عنوان از بین برنده رادیکال‌های آزاد عمل می‌کنند [۵]، در این بین، پروآنتوسیانیدین‌های هسته انگور در مقایسه با ویتامین‌های E و C و بتاکاروتن، حفاظت قابل توجهی (۲۰ تا ۵۰ برابر) در مقابل رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون چربی دارند [۶، ۷].

افزایش قند خون ناشی از نقص در ترشح و عملکرد انسولین به تولید گونه‌های اکسیژن فعال^۲ (ROS) کمک می‌کند، و موجب تولید بیش تر ROS می‌شود [۸]. اما، آنتی‌اکسیدان‌ها از طریق پاک کردن رادیکال‌های آزاد نقش مهمی در پیشگیری از دیابت و عوارض آن دارند [۹]، به طوری که رت‌های درمان شده با GSE کاهش سطوح انسولین و هموگلوبین گلیکوزیله^۳ (HbA1c) سرم را در پی مصرف این مکمل داشتند [۱۰]. در پژوهش دیگری مکمل GSE موجب بهبود چهار مارکر گلیسمی (قند خون ناشتا، مقاومت به انسولین، حساسیت به انسولین، و قندخون یک‌ساعته) در افراد چاق مبتلا به دیابت نوع دو گردید [۱۱]. در مطالعه‌ای، تجویز خوراکی GSE (روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم)، اثر محافظتی بر استرس اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدانی موش‌های دیابتی داشته است [۳]. GSE قادر است که سطوح کلسترول و تری‌گلیسرید سرم را کاهش دهد، بر همین اساس، مصرف هشت هفته‌ای GSE موجب بهبود پروفایل چربی و کلسترول لیپوپروتئین کم‌چگال^۴ (LDL) بیماران مبتلا به افزایش چربی خون خفیف گردید [۱۲].

به‌دنبال اجرای فعالیت‌های ورزشی، مصرف اکسیژن ۱۰ تا ۲۰ برابر در کل بدن افزایش می‌یابد و در عضلات فعال در مقایسه با حالت استراحت به ۱۰۰ برابر نیز می‌رسد [۱۳]. مجموعه‌ای از

رادیکال‌های آزاد به‌دنبال ورزش‌های هوازی و بی‌هوازی شدید گزارش شده است، و تحت شرایط فیزیولوژیکی نرمال، شدت‌ها و مدت‌های مختلف ورزش هوازی، منابع اصلی تولید رادیکال‌های آزاد به‌دنبال افزایش مصرف اکسیژن هستند [۱۴]. در مقابل، استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی طبیعی با منشأ گیاهی مانند GSE یکی از راهکارهایی است که برای مقابله و کاهش اثرات نامطلوب استرس اکسیداتیو پیشنهاد شده است [۱۵]. افزون بر این، تانن موجود در GSE به‌طور مؤثری سطح گلوکوتاتیون احیا^۵ (GSH) خون را بازیابی نموده و پراکسیداسیون چربی را کاهش می‌دهد [۱۶]. گزارش شده است که مصرف GSE، محتوای GSH را افزایش می‌دهد، که منجر به کاهش غلظت و سطوح مالون‌دی‌آلدئید^۶ (MDA) پلاسمای خون موش‌ها می‌گردد [۱۷]. همچنین، مصرف خوراکی مکمل GSE منجر به افزایش فعالیت دو آنزیم آنتی‌اکسیدانی سوپراکسیددیسموتاز^۷ (SOD) و گلوکوتاتیون در هر دو گروه تمرین حاد و مزمن می‌شود [۱۸]. همان‌طور که ذکر گردید، GSE دارای اثر آنتی‌اکسیدانی است، اما نتایج کمتری در رابطه با تأثیر ورزش هوازی هم‌زمان با مکمل GSE به‌دست آمده است. علاوه بر این، برگزیدن شیوه تمرینی مناسب، که بیشترین تأثیر را بر وضعیت استرس اکسایشی بیماران دیابتی داشته باشد ضروری به‌نظر می‌رسد. از آنجاکه خواص آنتی‌اکسیدانی GSE اثبات شده است [۱۹]، مطالعات محدودی اثرات عصاره هسته انگور را بر شرایط اکسیدان و آنتی‌اکسیدانی بیماران دیابتی در کنار ورزش بررسی کرده‌اند، اما هیچ مطالعه‌ای اثرات مکمل خوراکی GSE را بر وضعیت شاخص‌های چربی و استرس اکسیداتیو پس از ورزش ترکیبی (استقامتی - مقاومتی) در زنان مبتلا به دیابت نوع دو بررسی نکرده است. بر این اساس، پیش‌بینی می‌شود که نتایج پژوهش حاضر از پتانسیل آنتی‌اکسیدانی GSE همراه با تمرین ترکیبی، در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از بیماری دیابت نوع دو پشتیبانی کند.

روش‌ها

تحقیق حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی و مقطعی چهار گروهی (یک گروه کنترل و سه گروه تجربی)، با مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون است. پس از کسب مجوز از کمیته اخلاق پژوهشگاه علوم ورزشی (IR.SSRI.REC.1402.061) و ثبت در سایت کارآزمایی بالینی (IRCT20221120056548N9)،

⁵ Glutathione⁶ Malondialdehyde⁷ Superoxide dismutase¹ Grape Seed Extract² Reactive Oxygen Species³ Hemoglobin A1c⁴ Low density lipoprotein

روزانه (همراه با وعده صبحانه و ناهار) توسط گروه‌های مکمل مصرف می‌شد (هیچ‌گونه عوارض جانبی پس از مصرف کپسول‌ها گزارش نشده است). کپسول‌های GSE در آزمایشگاه داروسازی باریج اسانس به روش طیف‌سنجی گاز کروماتوگرافی^۱ (GC) آنالیز گردید، و مشخص شد که حاوی فلاونوئیدها، اسیدلینولئیک، پروسیانیدین‌های فنولیک و ویتامین‌های E و C هستند [۲۱].

اجرای تمرینات ورزشی

به‌منظور آشنایی آزمودنی‌ها با حرکات و دستگاه‌های ورزشی، آزمودنی‌ها یک روز پیش از شروع تمرینات در سالن ورزشی حضور یافته، سپس برنامه‌های ورزشی (استقامتی و قدرتی) توسط مربی ورزش به آنها آموزش داده شد و در تمام طول اجرای تمرینات هشت هفته‌ای تحت نظارت مربی ورزش مورد اجرا قرار گرفت. برنامه تمرین ورزشی توسط گروه‌های تمرینی، به‌مدت هشت هفته، سه روز در هفته، و هر جلسه به‌مدت ۶۰ دقیقه اجرا گردید. پروتکل‌های بهداشتی، داشتن بیمه ورزشی، و کارت واکسن کرونا الزامی بود.

روش اجرای پروتکل تمرین ترکیبی

برنامه تمرین برای هر دو گروه تمرین ترکیبی و گروه تمرین به‌همراه مکمل، شامل سه روز تمرین در هفته به‌مدت هشت هفته بود که در بین هر جلسه آزمودنی‌ها ۴۸ ساعت فرصت استراحت داشتند. جلسات تمرین با ده دقیقه گرم کردن آغاز و به‌دنبال آن افراد پس از اتمام تمرینات به سرد کردن پرداختند. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن روی نوار گردان به‌مدت ۲۰ دقیقه با شدتی معادل ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره بود، و تمرینات مقاومتی با شدت معادل ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه همراه با ده تکرار در هر حرکت برای دو ست متوالی با زمان استراحت ۳۰ ثانیه بین هر حرکت و در مجموع دودقیقه‌ای بین هر دور در نظر گرفته شد. تمرینات مقاومتی شامل ده حرکت بود که به‌ترتیب شامل فلکشن ساق، اکستنشن ساق، پرس پا، اسکات، کشش زیر بغل، پرس سینه، حرکت صلیب با دمبل، جلو بازو، پشت بازو و دراز نشست بودند. شدت تمرینات در حین اجرای تمرین با استفاده از ضربان سنج پولار ساخت فنلاند (در محدوده ± 5 ضربه خطا از ضربان قلب محاسبه شده) کنترل شد. ضربان قلب ذخیره^۲ نیز حاصل تفریق ضربان قلب بیشینه از ضربان قلب استراحتی (HRR = HRmax - HRrest) به‌دست آمد. هر چهار هفته یک‌بار

در تابستان ۱۴۰۲، با مراجعه به مرکز دیابت بعثت واقع در شهر همدان، تعداد ۸۰ نفر زن یائسه در دامنه سنی ۵۰ تا ۶۵ سال انتخاب شدند و پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه، بر مبنای نرم‌افزار G-Power با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ و $\text{Power } (1-\beta) = 0/8$ و Effect size = 0/5 این تعداد افراد در در لیست آزمودنی‌های پژوهش قرار گرفتند [۸]. معیارهای ورود به پژوهش، یائسه بودن، قند خون بالای ۹۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر، عدم مصرف دخانیات و الکلی، نداشتن بیماری‌های جسمی یا ذهنی، عدم داشتن رژیم غذایی و عدم حساسیت به داروهای گیاهی بود. معیارهای خروج از مطالعه، علائم حساسیت به گیاهان دارویی، عدم شرکت در تمرینات ورزشی، وجود اضطراب شدید در طول پژوهش، و مصرف هر گونه داروی دیگر بود. پس از تکمیل و امضای رضایت‌نامه و فرم اطلاعات فردی، از آزمودنی‌ها خواسته شد تا پیش از اجرای پژوهش، الگوی خواب طبیعی (حداقل هشت ساعت)، الگوی فعالیت روزانه و رژیم غذایی (ممنوعات غذایی) را رعایت کنند. پیش از خون‌گیری، حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت عدم فعالیت بدنی شدید، عدم مصرف مکمل غذایی و مصرف دارو، قهوه، دخانیات، و کاکائو را رعایت کنند. نمونه‌گیری به روش تصادفی ساده و با روش همگن‌سازی براساس سن، وزن و میزان قند خون انجام گردید، و به‌طور تصادفی در چهار گروه ۲۰ نفری کنترل، GSE، تمرین ترکیبی (استقامتی - مقاومتی)، و تمرین ترکیبی + GSE قرار گرفتند.

اندازه‌گیری اطلاعات عمومی

سن آزمودنی‌ها (سال) براساس شناسنامه آنها ثبت شد. وزن بدن (کیلوگرم) توسط ترازوی دیجیتال مدل Seca (ساخت هامبورگ، آلمان) با حساسیت ۰/۱، و پس از سه ساعت از مصرف وعده غذایی، و با حداقل لباس اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری قد (سانتی‌متر) توسط قد سنج مدل Seca (ساخت هامبورگ، آلمان)، با حساسیت ۰/۰۱ سانتی‌متر و به‌صورت صاف و پشت به دیوار (پاشنه، کفل، و پشت در تماس با دیوار) ثبت گردید، سپس براساس قد و وزن اندازه‌گیری شده، نمایه توده بدنی هر آزمودنی محاسبه گردید [۲۰].

مکمل

مکمل عصاره انگور در قالب کپسول‌های ۲۰۰ میلی‌گرمی توسط بخش فرمولاسیون مرکز تحقیقات گیاهان دارویی باریج (باریج اسانس دارویی، کاشان، ایران) تهیه گردید، و به‌مدت هشت هفته و

¹ Gas chromatography

² Reserved heart rate

یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای تن سنجی شامل سن، وزن، قد و نمایه توده بدنی آزمودنی‌های چهار گروه پژوهش حاضر در جدول ۱ ارائه شده است، همچنین پس از مقایسه درون‌گروهی، نتایج پیش و پس‌آزمون مقادیر قند خون ناشتا، کلسترول، تری‌گلیسرید و لیپوپروتئین‌های کم و پُرچگال نشان داد که در هر چهار شاخص تفاوت معنی‌داری در مقایسه با پس از مداخلات هشت هفته‌ای (تمرین و عصاره هسته انگور) وجود دارد ($P=0/001$) (جدول ۲).

نتایج مقایسه درون‌گروهی نشان داد که مقادیر پس‌آزمون شاخص‌های TAC، GSH و MDA در هر سه گروه تجربی (تمرین، عصاره هسته انگور، و تمرین + عصاره هسته انگور) در مقایسه با پیش‌آزمون تفاوت معنی‌داری دارد، به طوری که پس از هشت هفته اجرای تمرین ورزشی با و بدون عصاره هسته انگور، مقادیر آنتی‌اکسیدانی تام و گلوکاتایون افزایش یافته، و مقادیر مالون‌دی‌آلدئید کاهش پیدا کرده است ($P=0/001$) (جدول ۳). پس از مقایسه بین‌گروهی نیز تفاوت معناداری مشاهده گردید که (پس از اجرای تست تعقیبی توکی) ملاحظه شد که مقادیر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (Total antioxidant capacity) TAC و GSH در گروه GSE در مقایسه با سه گروه دیگر (کنترل، تمرین، تمرین + GSE) و در گروه تمرین + GSE در مقایسه با گروه‌های کنترل و تمرین، افزایش معنی‌داری داشته است ($P=0/001$) (شکل ۱ و ۲). در رابطه با سطوح MDA مشاهده شد که مصرف هشت هفته قرص ۲۰۰ میلی‌گرمی GSE منجر به کاهش سطوح شاخص پراکسیداسیون چربی در مقایسه با گروه‌های کنترل و تمرین شده است ($P=0/001$) (شکل ۳).

از آزمودنی‌ها مجدداً تست یک تکرار بیشینه گرفته شد، و شدت تمرینات مجدداً براساس یک تکرار بیشینه جدید اعمال گردید [۲۲]. قدرت عضلانی با آزمون یک تکرار بیشینه برای تمام تمرینات موجود در مطالعه ارزیابی شد. یک تکرار بیشینه در هر حرکت با استفاده از فرمول برزیکی (Brzycki formula) محاسبه شد [۸].

$$1RM = \frac{\text{وزنه (KG)}}{0.0278 \times (\text{تعداد تکرارها}) - 1.0278}$$

اندازه‌گیری شاخص‌های مورد نظر

خون‌گیری از آزمودنی‌ها در دو مرحله پیش‌آزمون (قبل از اجرای پروتکل تمرین) و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین (در پایان هفته هشتم) به عمل آمد، به طوری که از هر آزمودنی در حالت ناشتایی ۱۲ ساعت در هر نوبت حدود پنج سی‌سی خون از ورید بازویی گرفته شد و به لوله‌های آزمایش منتقل گردید، سپس نمونه‌ها به مدت ۲۰ دقیقه و ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم هر نمونه جدا و درون میکروتیوب‌ها جمع‌آوری شدند و جهت بررسی‌های آزمایشگاهی در دمای ۲۰- درجه فریز و نگه‌داری شدند. شاخص‌های استرس اکسیداتیو [ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل^۱ (TAC) و MDA و GSH در آزمایشگاه تخصصی به روش الیزا با استفاده از کیت‌های شرکت Zell Bio ساخت کشور آلمان با حساسیت ۰/۰۳ (u/ml) اندازه‌گیری شد. به منظور بررسی متغیرهای نیم‌رخ چربی خون آزمایشی را در لوله‌های EDTA ریخته و غلظت کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و HDL به صورت آنزیمی توسط کیت پارس آزمون اندازه‌گیری گردید [۲۲].

روش‌های آماری

برای توصیف داده‌های پژوهش از آمار توصیفی نظیر میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. پس از اطمینان از نرمال بودن متغیرها که توسط آزمون شاپیروویلیک حاصل شد، به منظور تعیین پذیرش یا رد فرضیه صفر درون‌گروهی و بین‌گروهی از آزمون تحلیل واریانس دوراهه (ANCOVA)، و برای تعیین گروه‌های متفاوت از تست تعقیبی توکی، توسط نسخه ۲۵ SPSS استفاده شد ($P \leq 0/05$).

^۱ Total antioxidant capacity

جدول ۱- ویژگی‌های تن سنجی (قد، وزن، و نمایه توده بدن)، پس از شروع مداخله‌های تمرین و عصاره

در گروه‌های کنترل و تجربی

کنترل	تمرین ترکیبی	عصاره	تمرین ترکیبی + عصاره هسته انگور	
۵۵/۳۶ ± ۲/۷۶	۵۷/۰۱ ± ۲/۵۱	۵۹/۷۵ ± ۲/۳۶	۵۸/۲۳ ± ۲/۲۵	سن (سال)
۱۶۹/۸۷ ± ۳/۱۷	۱۵۹/۳۳ ± ۳/۴	۱۶۱/۲ ± ۳/۲	۱۵۹/۸۷ ± ۳/۱	قد (سانتی‌متر)
۷۸/۲ ± ۱/۳۶	۷۱/۵۵ ± ۱/۱۸	۷۱/۷۵ ± ۱/۷۳	۷۰/۶۱ ± ۱/۲۲	وزن (کیلوگرم)
۷۹/۸۸ ± ۴/۳۲	۶۸/۴۱ ± ۲/۴۴	۷۱/۴۱ ± ۴/۹۹	۶۸/۱۶ ± ۳/۹۵	پیش
۲۷/۱۰ ± ۰/۷۸	۲۸/۲۰ ± ۰/۶۱	۲۷/۶۶ ± ۰/۲۷	۲۷/۷۰ ± ۰/۴۸	پس
				نمایه توده بدن (وزن/مجدور قد)

اطلاعات به صورت انحراف استاندارد ± میانگین ارائه شده است

*: معنی‌داری در مقایسه با پیش از مداخلات (P=۰/۰۰۱)

جدول ۲- مقایسه درون‌گروهی مقادیر قند خون ناشتا، کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین پُرچگال و کم‌چگال، پس از مداخله‌های تمرین و

عصاره هسته انگور در گروه‌های کنترل و تجربی

کنترل	تمرین ترکیبی	عصاره هسته انگور	تمرین ترکیبی + عصاره هسته انگور	
۱۹۴/۷۴ ± ۸/۹۲	۱۹۶/۶۶ ± ۷/۹۱	۱۹۲/۵ ± ۷/۵۳	۱۸۹/۲۳ ± ۸/۶۶	پیش
۱۸۵/۶۶ ± ۱۱/۵۷	۱۳۸/۵۸ ± ۶/۱۴	۱۴۲/۱۶ ± ۶/۰۷	۱۲۵/۶۶ ± ۴/۵۷	پس *
۲۱۵/۱۶ ± ۱۴/۰۷	۲۱۱/۲۵ ± ۶/۴۱	۲۰۸/۶۶ ± ۹/۳۸	۲۱۲/۵ ± ۱۰/۶۸	پیش
۲۱۲/۵۸ ± ۱۴/۹۲	۱۹۲/۷۵ ± ۵/۹۱	۲۰۶/۴۱ ± ۸/۹۹	۱۹۵/۲۵ ± ۱۷/۴	پس *
۲۲۲/۴۱ ± ۱۵/۸۸	۲۲۱/۳۳ ± ۹/۷۸	۲۱۷/۸۳ ± ۹/۶۸	۲۲۱/۵۸ ± ۱۰/۶۲	پیش
۲۲۲/۷۵ ± ۱۲/۴۱	۲۰۶/۳۶ ± ۹/۶۹	۲۱۴/۵ ± ۱۰/۹۵	۲۰۰/۱۶ ± ۸/۴۸	پس *
۴۷/۸۳ ± ۲/۷۹	۴۵/۶۶ ± ۲/۵۷	۴۶/۵ ± ۱/۵۶	۴۶/۹۱ ± ۲/۵۷	پیش
۴۷/۳۳ ± ۲/۱۴	۴۸/۵۸ ± ۳/۲۶	۴۷/۲۵ ± ۲/۰۹	۵۰/۲۵ ± ۲/۸۹	پس *
۱۲۲/۴۱ ± ۱۸/۸۷	۱۱۷/۹۱ ± ۲۲/۰۴	۱۱۵/۱۶ ± ۹/۴۸	۱۲۲/۴۱ ± ۱۸/۸۷	پیش
۱۲۵/۹۱ ± ۱۹/۷	۸۹/۵ ± ۱۴/۵۱	۹۵/۶۶ ± ۹	۱۰۴/۲۵ ± ۱۸/۶۶	پس *

اطلاعات به صورت انحراف استاندارد ± میانگین ارائه شده است

*: معنی‌داری در مقایسه با پیش از مداخلات (P=۰/۰۰۱)

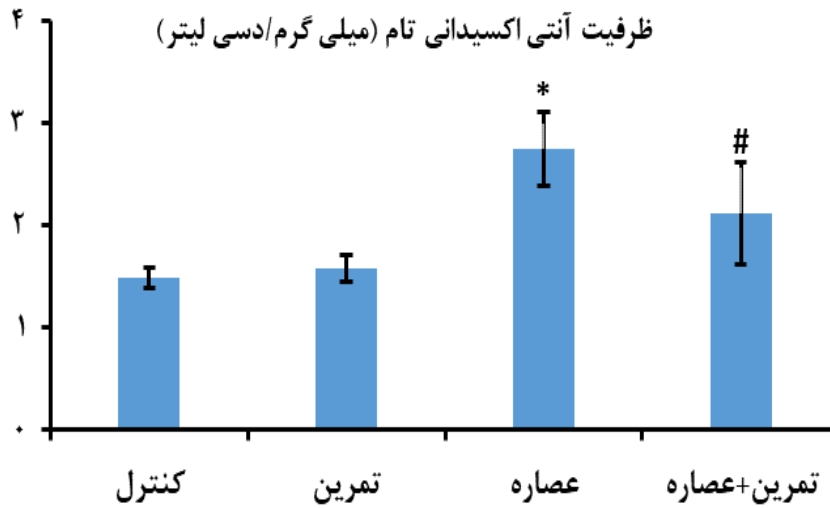
جدول ۳- مقایسه درون‌گروهی مقادیر شاخص‌های استرس اکسیداتیو (ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام: TAC، گلوتاتیون احیاء: GSH، و

مالون‌دی‌آلدئید: MDA) در گروه‌های کنترل و تجربی

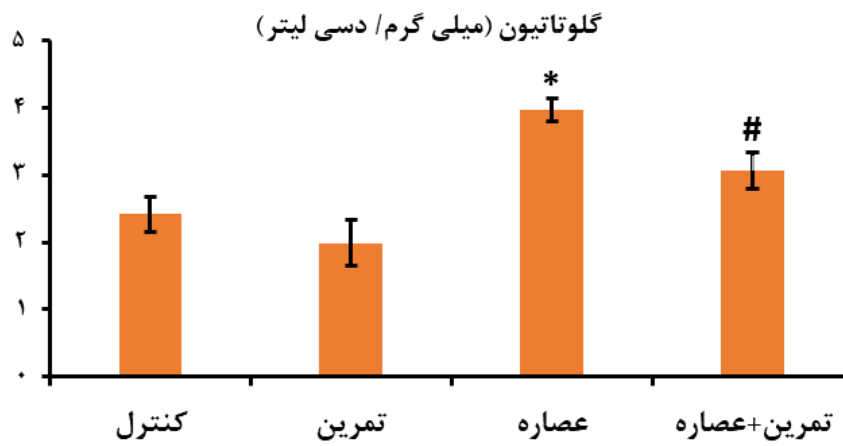
کنترل	ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	گلوتاتیون (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	مالون‌دی‌آلدئید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
۱/۴۸ ± ۰/۱	۱/۵۸ ± ۰/۱۳*	۲/۴۲ ± ۰/۲۶	۵/۹۷ ± ۰/۷
۲/۷۵ ± ۰/۳۶*	۱/۹۹ ± ۰/۳۵*	۳/۷۹ ± ۰/۱۸*	۶/۰۴ ± ۰/۳۸
۲/۱۱ ± ۰/۵*	۳/۷۹ ± ۰/۱۸*	۳/۰۷ ± ۰/۲۷*	۵/۰۶ ± ۰/۴۲*
	۲/۱۱ ± ۰/۵*	۳/۰۷ ± ۰/۲۷*	۵/۵۶ ± ۰/۵۲*

اطلاعات به صورت انحراف استاندارد ± میانگین ارائه شده است

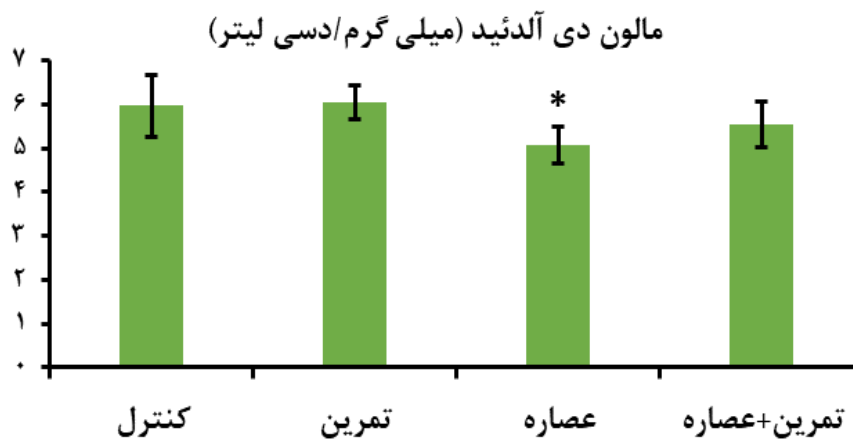
*: معنی‌داری در مقایسه با پیش از مداخلات (P=۰/۰۰۱)



شکل ۱- نتایج میانگین ± انحراف استاندارد پس از ۴ هفته تمرین و عصاره هسته انکور بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
*: افزایش معنی‌دار در مقایسه با سه گروه دیگر، #: افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه‌های کنترل و تمرین، P= ۰/۰۰۱



شکل ۲- نتایج میانگین ± انحراف استاندارد پس از ۴ هفته تمرین و عصاره هسته انکور بر مقادیر گلوکوتایون احیاء (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
*: افزایش معنی‌دار در مقایسه با سه گروه دیگر، #: افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه‌های کنترل و تمرین، P= ۰/۰۰۱



شکل ۳- نتایج میانگین ± انحراف استاندارد پس از ۴ هفته تمرین و عصاره هسته انکور بر مقادیر مالون‌دی‌آلدئید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)
*: کاهش معنی‌دار در مقایسه با گروه‌های کنترل و تمرین، P= ۰/۰۰۱

بحث

با اجرای ورزش حاد و مزمن به دلیل افزایش نیاز به انرژی و مصرف اکسیژن بالا، تولید رادیکال‌های آزاد و هیدروپراکسیدهای چربی و سپس استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد که با تغییراتی در غلظت آنتی‌اکسیدانی خون همراه است؛ همچنین، با افزایش مصرف اکسیژن، تولید گونه‌های فعال اکسیژن فراتر می‌رود و سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی در بافت‌های هدف و خون مختل می‌گردد [۲۳]. بر این اساس، در یافته‌های پژوهش حاضر، افزایش هفت درصدی سطوح MDA در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل ملاحظه شد، که هر چند از نظر آماری معنی‌دار نبود اما می‌تواند نشان دهنده تولید گونه‌های فعال اکسیژنی ناشی از شدت پروتکل تمرین ورزشی باشد و در موازات با این رخداد، کاهش سطوح آنزیم‌های GSH و TAC در این گروه مشاهده گردید. هر چند در مطالعه‌ای متناقض با یافته پیش‌رو، عنوان شد که ۱۴ هفته تمرین ترکیبی (هوازی-قدرتی) مقادیر MDA سرم مردان سالمند غیرفعال را کاهش می‌دهد [۲۴]، که علاوه بر تفاوت آزمونی‌ها، این تناقض را می‌توان به طول مدت زمان تمرین آنها نسبت داد، که به نظر می‌رسد فعالیت ۱۴ هفته‌ای موجب سازگاری آنتی‌اکسیدانی و بهبود سطوح MDA شده است، در حالی که هشت هفته تمرین در پژوهش حاضر برای سازگاری کافی نبوده است، در همین راستا، نتایج دو پژوهش نشان داده‌اند که اجرای ۱۲ و ۱۴ هفته تمرین ترکیبی متوسط، مقادیر MDA مردان غیر ورزشکار را کاهش می‌دهد که عنوان شد ممکن است به دلیل افزایش ذخایر آنتی‌اکسیدانی و مقابله با اکسیدان‌ها باشد [۲۵، ۲۶].

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی منجر به جلوگیری از آسیب اکسیداتیو ناشی از ورزش شدید در موش‌ها می‌شوند [۲۷]؛ بنابراین ممکن است که با بهینه‌سازی تغذیه، به‌ویژه با افزایش محتوای آنتی‌اکسیدانی رژیم غذایی، از آسیب اکسیداتیو ناشی از ورزش جلوگیری شود [۲۳]. در راستای این یافته‌ها، در پژوهش حاضر نیز مصرف هشت‌هفته‌ای GSE در کنار تمرین ترکیبی موجب افزایش مقادیر TAC و GSH شده است. در سال‌های اخیر، علاقه زیادی به پتانسیل‌های آنتی‌اکسیدانی مواد گیاهی همچون چای سبز، جنسینگ و عصاره هسته انگور وجود داشته است، و نتایج چند مطالعه در رابطه با اثرات آنتی‌اکسیدانی در آزمودنی‌های انسانی و موش صحرایی، افزایش تأثیر GSE را بر

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ورزشکاران نشان داده‌اند [۲۸، ۲۹]. نتایج مطالعه حاضر نیز حاکی از افزایش معنی‌دار سطوح TAC و GSH و کاهش معنی‌دار سطوح MDA در گروه عصاره در مقایسه با سه گروه دیگر (کنترل، تمرین و تمرین + عصاره) بود. بیان شده است هنگامی که عصاره هسته انگور همراه و بدون اجرای فعالیت ورزشی باشد، همچنان نقش مهمی در ختنی‌سازی رادیکال‌های آزاد و مهار استرس اکسیداتیو دارد [۳۰]. بر همین اساس، نتایج مطالعه‌ای نشان داد که GSE دارای پتانسیل آنتی‌اکسیدانی قوی است، آسیب اکسیداتیو ناشی از ورزش را کاهش می‌دهد و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را نیز ارتقاء می‌بخشد [۱۸]. در واقع فلاونوئیدهای موجود در GSE حاوی سطوح بالای پروآنتوسیانیدین‌هایی هستند که از طریق اهدای الکترون به اکسیدان‌ها و پاک کردن رادیکال‌های آزاد قادر به افزایش GSH و کاهش سطوح MDA پلاسما هستند [۳۱]. افزایش کمتر مشاهده شده در فعالیت آنتی‌اکسیدانی (TAC و GSH) در گروه تمرین + GSE در مقایسه با گروه GSE، ممکن است منعکس کننده کاهش آلوستریک آنزیم‌ها علاوه بر غیرفعال شدن آنها باشد که به استرس اکسیداتیو بالای ناشی از اجرای هشت هفته ورزش ترکیبی نسبت داده می‌شود [۱۸]. با این حال، برخی از مطالعات به این مطلب پرداخته‌اند که احتمالاً استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش هنوز هم به دلیل سطوح مختلف تمرین، شرایط محیطی، رژیم‌های غذایی و زمان‌بندی نمونه‌گیری یکسان و سازگار نیستند و اساساً می‌توان نتیجه گرفت که افزایش استرس اکسیداتیو پاسخی عادی به ورزش است [۳۲]، که احتمالاً شدت استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش ترکیبی (استقامتی-مقاومتی) در پژوهش حاضر، اثرات قوی آنتی‌اکسیدانی GSE را در گروه تمرین + GSE کمرنگ‌تر کرده است، به طوری که یافته‌های Muaz نشان داد که مکمل GSE فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی را به‌ویژه در موش‌های با فعالیت حاد و مزمن ورزشی تنظیم می‌کند [۳].

در راستای تأثیرات مثبت GSE بر شاخص‌های چربی ناشی از دیابت در این بیماران، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مصرف (هشت هفته‌ای) قرص‌های حاوی GSE در مقایسه با پیش از مصرف، منجر به کاهش معنی‌دار قند خون ناشتا، کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL، و نیز افزایش سطوح HDL سرم گردید. در مطالعات مرتبط با تأثیر مصرف GSE بر شاخص‌های چربی بیان شده است که، عصاره هسته انگور آنزیم‌های لیپاز و استراز را فعال می‌کند [۳۳] و از این طرق،

سلول‌های حساس به انسولین و کاهش هیپرگلیسمی، مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهند [۳۹].

در نتایج پژوهش حاضر، با توجه به بهبود سطوح گلوکز خون ناشتا و نیمرخ چربی در گروه تمرین در مقایسه با پیش از اجرای هشت هفته تمرین ترکیبی، بیان شده است که فعالیت ورزشی از طریق مسیرهای مختلف موجب کاهش گلوکز خون و بهبود مقاومت به انسولین می‌گردد، به طوری که میزان جذب گلوکز در عضلات اسکلتی به دنبال اجرای تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد، و همچنین سبب افزایش محتوی ناقل غشایی گلوکز (GLUT4) و افزایش حساسیت به انسولین به دنبال تخلیه گلیکوژن درون عضلانی، افزایش دانسیته مویرگی و افزایش گلیکوژن سنتتاز می‌گردد [۴۰]. همسو با این تغییرات بیوشیمیایی، گزارش شده است که اجرای تمرین قدرتی قادر است سطوح HbA1c را در مردان دیابتی کاهش دهد [۴۱، ۴۲].

بهبود در ظرفیت اکسیداسیون اسیدهای چرب و نیمرخ لیپیدی را پس اجرای تمرینات ورزشی، به عواملی همچون افزایش بیان آنزیم‌های متابولیکی کلیدی درون میتوکندری و عضلات اسکلتی (مانند افزایش بیان آنزیم ۳-هیدروکسی آسپیل کوآ دهیدروناز، سیتراز، بتا-هیدروکسی آسپیل کوآ دهیدروناز عضلانی، و پروتئین متصل به اسید چرب عضلانی) نسبت داده‌اند [۲۲].

محدودیت‌های پژوهش

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به محدودیت‌هایی از قبیل عدم کنترل هیجان و اضطراب حین اجرای تمرین ورزشی، عدم کنترل دقیق تغذیه آزمودنی‌ها، فعالیت خارج از برنامه تمرینی، و تفاوت‌های ژنتیکی اشاره کرد، و همچنین به دلیل مقطعی بودن و عدم ثبت میزان دریافت غذایی آزمودنی‌ها، به منظور توصیه قطعی نیاز به مطالعات بیشتری است. از این رو، توصیه می‌شود در پژوهش‌های آینده موارد مذکور مورد توجه قرار گیرند و همچنین محققین تأثیر سایر انواع برنامه‌های تمرینی و مکمل‌های غذایی را مورد بررسی قرار دهند.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان عنوان داشت که مصرف هشت هفته‌ای و روزانه دو نوبت قرص ۲۰۰ میلی‌گرمی GSE می‌تواند منجر به

کلیسترو و تری‌گلیسیرید سرم را کاهش می‌دهد [۶]. به علاوه، تغییرات مثبت در پروفایل چربی ناشی از مصرف GSE ممکن است از طریق افزایش لیپولیز تری‌گلیسیرید، بهبود نسبت اکسیدان/آنتی‌اکسیدان، و تغییر سنتز LDL یا میزان حذف LDL از پلاسما توسط بافت‌ها رخ دهد [۳۴]. پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد توسط آنتی‌اکسیدان‌ها، به تخریب کلیسترو و هدایت آن به سمت سنتز اسید صفراوی کمک می‌کند، و بدین طریق نقش مؤثری در کاهش عوارض ناشی از دیابت دارند [۳۴]. علاوه بر این، رژیم‌های غنی از ترکیبات فنولی ممکن است برای افزایش سطوح پلی‌فنول‌های متصل به لیپوپروتئین‌ها استفاده شود، در نتیجه حفاظت طولانی‌مدتی برای کسر چربی سرم در برابر استرس اکسیداتیو داشته باشد، همسو با این یافته‌ها بیان شده است که تجویز GSE، از طریق کاهش سطوح پروفایل چربی (کلیسترو و LDL) افزایش چربی خون خفیف را بهبود می‌بخشد [۳۱]. همسو با این نتایج، Razavi و همکاران عنوان کرده‌اند از آنجا که پلی‌فنول موجود در عصاره هسته انگور دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و کاهنده چربی خون است، مصرف این عصاره می‌تواند موجب کاهش کلیسترو و تری‌گلیسیرید گردد که با نتایج (مقایسه درون‌گروهی) مطالعه حاضر هم‌راستا است [۳۵]. بر خلاف این یافته‌ها؛ پژوهش Abedini و همکاران نشان داد مصرف عصاره هسته انگور تأثیری بر پروفایل چربی بیماران مبتلا به دیابت ندارد که از دلایل احتمالی این تناقض می‌توان به میزان دوز مصرفی و تفاوت در نمونه‌های دریافت‌کننده اشاره نمود [۳۶].

نتایج پژوهش پیش رو نشان داد که مصرف عصاره هسته انگور موجب بهبود سطح قند خون می‌شود که با نتایج González و همکاران [۳۷]، و همچنین با نتایج پژوهش Suh و همکاران مبنی بر بهبود سطح قند خون به دنبال اجرای تمرینات ورزشی هم‌راستا بود [۳۸]. پژوهشگران، مقاومت به انسولین را پاسخ ناقص گلوکز به میزان خاصی از انسولین تعریف می‌کنند. به علاوه، مصرف عصاره هسته انگور سرشار از پروسیانیدین می‌تواند بر فعالیت اندوتلیال تأثیر بگذارد و موجب بهبود عملکرد سلول‌های بتای کبد شود، همچنین پروسیانیدین‌های موجود در GSE می‌توانند فعالیت سوپراکسید دیسموتاز کبد را افزایش دهند و قند خون را از طریق ترشح پپتید-۱ شبه گلوکاگون و مهار فعالیت دی پپتیدیل-پپتیداز ۴ داخلی روده (که به نوبه خود ممکن است باعث ترشح انسولین شود) بهبود بخشند، از طرفی گزارش شده است که پروسیانیدین‌های موجود در GSE با تحریک جذب گلوکز در

¹ Glucose Transporter

همتی عقیف، جمع‌آوری داده‌ها: دکتر سعید شاملو کاظمی و زلیخا رحیمی، آنالیز و تفسیر نتایج: دکتر سعید شاملو کاظمی و زلیخا رحیمی، نسخه اولیه مقاله: همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تأیید نمودند.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از تمام شرکت‌کنندگان در این پژوهش سپاسگزاری می‌شود. این مقاله مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد در دانشگاه دانش البرز قزوین است که مراتب تقدیر خود را از مسئولین و آزمودنی‌های تحقیق اعلام می‌داریم.

افزایش سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر TAC و GSH، و کاهش سطوح استرس اکسیداتیو ناشی از فعالیت ورزش ترکیبی در سرم زنان مبتلا به دیابت نوع دو گردد و زمانی که مصرف این عصاره با اجرای فعالیت ورزشی (ترکیبی) هم‌زمان شود، ممکن است این منافع کاهش پیدا کنند. همچنین، به‌دنبال هشت هفته مصرف قرص‌های GSE و ورزش ترکیبی در مقایسه با پیش از این دو مداخله، کاهش سطوح قند خون، کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و افزایش HDL در این بیماران مشاهده گردید.

مشارکت و نقش نویسندگان

ایده و طرح مطالعه: دکتر سعید شاملو کاظمی، دکتر علی

References

1. Firouzyar, F., S. Shamlou Kazemi, and A. Hemmati Afif, The Effect of High-Intensity Interval Training on Antioxidant Factors in Women with Type 2 Diabetes. *Journal of Exercise and Health Science*, 2022. 2(3): p. 1-14.
2. Samiei, Z., S. Shamlou-Kazemi, and A. Hemmati-Afif, The Effect of Eight Weeks of High-intensity Interval Training, Resistance Training, and Artichoke Extract Consumption on Sirtuin 1 Levels and Some Liver Enzymes in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Clinical Trial Study. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2025. 27(1): p. 1-12.
3. Belviranlı 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.
4. Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK. Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise. *FASEB J*. 2003; 17(14):2166-8.
5. Bagchi D, Sen CK, Ray SD, Das DK, Bagchi M, Preuss HG, Vinson JA. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutat Res*. 2003; 523-524:87-97.
6. Bryer SC, Goldfarb AH. Effect of high dose vitamin C supplementation on muscle soreness, damage, function, and oxidative stress to eccentric exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2006; 16(3):270-80.
7. Dabaghzadeh F, Rahimpour M, Karami-Mohajeri S. Effect of vitamin D administration on blood oxidative stress factors in university students: A randomized double-blind clinical trial. *koomesh*. 2021; 23(6):e153304.
8. Firuzyar F, Shamlou Kazemi S, Hemati Afif A. The Effect of 8 Weeks of Resistance Training and Consumption of Flaxseed Oil on Some Antioxidant Factors (Catalase and Superoxide Dismutase) in Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2023; 33(2):49-60.
9. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Impact of weight reduction on insulin resistance, adhesive molecules and adipokines dysregulation among obese type 2 diabetic patients. *Afr Health Sci*. 2018; 18(4):873-883.
10. Bao L, Zhang Z, Dai X, Ding Y, Jiang Y, Li Y, Li Y. Effects of grape seed proanthocyanidin extract on renal injury in type 2 diabetic rats. *Mol Med Rep*. 2015; 11(1):645-52.
11. 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; 26(5):526-31.
12. O. Asbaghi, B. Nazarian, Ž. Reiner, E. Amirani, F. Kolahdooz, M. Chamani, et al. 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. *Phytotherapy Research*, 2020. 34(2): p. 239-253.
13. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? *J Sport Health Sci*. 2020; 9(5):415-425.
14. Zolfi H, Sari-sarraf V, Babaei H, Vatankhah A. The Effects of Grape Seed Extract Supplementation on Exercise-Induced Oxidative Stress in Young Untrained Males. *Iran J Health Sci*. 2021; 9 (4):46-57.
15. Pourghassem-Gargari B, Abedini S, Babaei H, Aliasgarzadeh A and Pourabdollahi P. Effect of supplementation with grape seed (*Vitis vinifera*) extract on antioxidant status and lipid peroxidation in patient with type II diabetes. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011; 5(10):2029-2034.
16. Tebib K, Besançon P, Rouanet JM. Dietary grape seed tannins affect lipoproteins, lipoprotein lipases and tissue lipids in rats fed hypercholesterolemic diets. *J Nutr*. 1994; 124(12):2451-7.
17. El-Ashmawy IM, Saleh A, Salama OM. Effects of marjoram volatile oil and grape seed extract on

- ethanol toxicity in male rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007; 101(5):320-7.
18. Belviranl M, Gökbel H, Okudan N, Başaral K. Effects of grape seed extract supplementation on exercise-induced oxidative stress in rats. *Br J Nutr.* 2012; 108(2):249-56.
 19. Sehirli O, Ozel Y, Dulundu E, Topaloglu U, Ercan F, Sener G. Grape seed extract treatment reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Phytother Res.* 2008; 22(1):43-8.
 20. Naderifar H, Mohammad khani Gangeh M, Mehri F, Shamloo Kazemi S. Effects of High Intensity Interval Training and Consumption of Matcha Green Tea on Malondialdehyde and Glutathione Peroxidase Levels in women. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2022; 32(212):42-53
 21. Taghizadeh M, Malekian E, Memarzadeh MR, Mohammadi AA, Asemi Z. Grape Seed Extract Supplementation and the Effects on the Biomarkers of Oxidative Stress and Metabolic Profiles in Female Volleyball Players: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2016; 18(9):e31314.
 22. Kazemi S S, Heidarianpour A, Naddaf H, Mehri F, Naderifar H. Effect of Combined Exercise Training and Curcumin Supplementation on Metabolic Indices and Serum Levels of Sirtuin 1 in Men with Metabolic Syndrome. *Avicenna J Clin Med.* 2023; 30(1):21-29.
 23. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44(2):126-31.
 24. Atashak S, Azizbeigi K. Effects of concurrent exercise training on the oxidative stress biomarkers concentration in elderly men. *koomesh.* 2017; 19(1):e151107.
 25. Park JH, Miyashita M, Takahashi M, Kawanishi N, Bae SR, Kim HS, Suzuki K, Nakamura Y. Effects of low-volume walking programme and vitamin E supplementation on oxidative damage and health-related variables in healthy older adults. *Nutr Metab (Lond).* 2013; 10(1):38.
 26. Goon JA, Aini AH, Musalmah M, Anum MY, Nazaimoon WM, Ngah WZ. Effect of Tai Chi exercise on DNA damage, antioxidant enzymes, and oxidative stress in middle-age adults. *J Phys Act Health.* 2009; 6(1):43-54.
 27. Atalay M, Laaksonen DE, Khanna S, Kaliste-Korhonen E, Hänninen O, Sen CK. Vitamin E regulates changes in tissue antioxidants induced by fish oil and acute exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32(3):601-7.
 28. Panza VS, Wazlawik E, Ricardo Schütz G, Comin L, Hecht KC, da Silva EL. Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men. *Nutrition.* 2008; 24(5):433-42.
 29. Alessio HM, Hagerman AE, Romanello M, Carando S, Threlkeld MS, Rogers J, Dimitrova Y, Muhammed S, Wiley RL. Consumption of green tea protects rats from exercise-induced oxidative stress in kidney and liver. *Nutrition Research.* 2002; 22(10):1177-1188.
 30. Khaki E, Jalali Dehkodi Kh, Taghian F and Hosseini SA. Interactive Effect of Grape Seed Nanoparticle Extract and Resistance Training on Antioxidant System Function in Myocardial Infarction Rat Model. *Gene Cell Tissue.* 2023; 10(1):e123703
 31. Stoclet JC, Chataigneau T, Ndiaye M, Oak MH, El Bedoui J, Chataigneau M, Schini-Kerth VB. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol.* 2004; 500(1-3):299-313.
 32. Valentina K, Irena C, Tatjana R, Olivera V. Effects of rose-hip and grapeseed dietary supplementation on serum oxidative stress parameters in dogs before and after physical exercise. 2015; 65(3):404-416.
 33. Kotzé RC, Ariëns RA, de Lange Z, Pieters M. CVD risk factors are related to plasma fibrin clot properties independent of total and or γ' fibrinogen concentration. *Thromb Res.* 2014; 134(5):963-9.
 34. Saedmochesi S. The effect of grape seed extract and aerobic activity on lipid profile in obese elderly women. *J Bas Res Med Sci* 2014; 1(2):8-14.
 35. Razavi SM, Gholamin S, Eskandari A, Mohsenian N, Ghorbanhaghjo A, Delazar A, Rashtchizadeh N, Keshtkar-Jahromi M, Argani H. Red grape seed extract improves lipid profiles and decreases oxidized low-density lipoprotein in patients with mild hyperlipidemia. *J Med Food.* 2013; 16(3):255-8.
 36. Abedini S, Poorghasem B, Babaei H, Aliasgarzadeh A, Poorabdollahi 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(1):59-66.
 37. González-Abuín N, Martínez-Micaelo N, Margalef M, Blay M, Arola-Arnal A, Muguerza B, Ardévol A, Pinent M. A grape seed extract increases active glucagon-like peptide-1 levels after an oral glucose load in rats. *Food Funct.* 2014; 5(9):2357-64.
 38. Suh S, Jeong IK, Kim MY, Kim YS, Shin S, Kim SS, Kim JH. Effects of resistance training and aerobic exercise on insulin sensitivity in overweight korean adolescents: a controlled randomized trial. *Diabetes Metab J.* 2011; 35(4):418-26.
 39. 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 Metab Syndr.* 2021; 15(1):197-203.
 40. Meuffels FM, Isenmann E, Strube M, Lesch A, Oberste M, Brinkmann C. Exercise Interventions Combined With Dietary Supplements in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-A Systematic Review of Relevant Health Outcomes. *Front Nutr.* 2022; 9:817724.
 41. Mohammadi H, Avandi S M, Jamshidi M, Gooya M. Effect of eight weeks resistance training and ginger supplementation on glycosylated hemoglobin index in type 2 diabetes patients. *koomesh.* 2017; 19(4):e152933.
 42. Miri M, Gholami F, Mokaberian M. Effect of resistance training on general health, happiness and its correlation with glycemic control in diabetic men with peripheral neuropathy. *koomesh.* 2021; 23(4):e153271.