

Research Paper

The effect of progressive aerobic exercise and synbiotic supplementation on arterial stiffness and C-reactive protein in postmenopausal women with type II diabetes

  
Zahra Yavarpanah¹, Ali Hasani^{2*}, Masoumeh Ghorbani³

Received: Jan 07, 2024

Revised: Apr 24, 2024

Accepted: Apr 25, 2024

Article info

1. MSc Student in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran.
2. Associate Professor at Departeman of Exrecise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Shahrood University of technology, Shahrood, Iran.
3. Instructor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Shahrood University of technology, Shahrood, Iran.

***Corresponding Author Address:**
Departeman of Exrecise Physiology,
Faculty of Physical Education and
Sports Sciences, Shahrood University
of technology, Shahrood, Iran;
Email: hassani_3@shahroodut.ac.ir

Extended Abstract

Background and Aim: Type II diabetes is characterized by several pathophysiological components, including insulin resistance, defective insulin secretion, obesity, increased glucagon secretion, and dyslipidemia. Multiple complications of diabetes, especially peripheral and central arterial stiffness, are concerning for diabetic patients. Various methods are used to measure arterial stiffness the cardio-ankle vascular index (CAVI) is a new metric that estimates the stiffness of the entire artery from the aortic origin to the ankle and is able to indicate the risk of atherosclerosis. Research has shown that CAVI increases linearly with aging in healthy individuals, and this index has been reported to be higher in diabetic patients compared to healthy counterparts. The ankle-brachial index (ABI) is another index used to assess peripheral arterial stiffness. C-reactive protein (CRP), as an inflammatory marker, can directly affect the pathogenesis of atherosclerosis. This protein is recognized as the most sensitive and strongest inflammatory indicator and predictor of cardiovascular disease in diabetics. Since the use of supplements and exercise training to improve arterial stiffness, eliminate metabolic disorders, and treat diabetes has become widespread, the aim of the present study was to investigate the effect of aerobic exercise and synbiotic supplementation on arterial stiffness and CRP levels in postmenopausal women with type II diabetes.

Materials and Methods: The present study was a semi-experimental, single-blind study with a pre-test and post-test design. In this semi-experimental study, 39 women

Cite this article:

Yavarpanah Z, Hasani A, Ghorbani M. The effect of progressive aerobic exercise and synbiotic supplementation on arterial stiffness and C-reactive protein in postmenopausal women with type II diabetes. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2025;13(33): 78-91. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.7139.1848>

with type II diabetes were randomly divided into three groups: aerobic exercise + placebo, aerobic exercise + synbiotic supplement, and synbiotic supplement. The exercise program was performed with an intensity of 40 to 70 heart rate reserve, progressively increasing over 12 weeks. The subjects in the supplement group consumed one capsule of the synbiotic Bacant (1×10^9 CFU) one hour after lunch. The research indicators including CAVI, ABI, CRP, fasting blood sugar, plasma insulin level, insulin resistance index (HOMA-IR), body mass index (BMI), and body fat percentage were measured 48 hours before and after the intervention. For anthropometric measurements and body composition (weight, BMI, body fat percentage), the In Body 230 body composition measuring device made in Korea was used. The height of the subjects was measured in centimeters using a height gauge. Blood samples for measuring CRP, fasting blood sugar, and plasma insulin levels were collected after at least 10 hours of fasting. A five cc blood sample was drawn from the brachial vein while the subjects were seated, by a laboratory expert. Then, the samples were placed at room temperature for 20 minutes allow clotting. Subsequently, the tubes containing the samples were centrifuged for 20 minutes at 3000 rpm, and the separated serum was stored in a separate microtube at a temperature of -80 degrees celsius. CRP levels were measured using an ELISA method with a special kit from Monobind company, made in China, with a sensitivity of 0.2 $\mu\text{g/ml}$. Plasma insulin levels were measured by sandwich ELISA using an ELISA reader manufactured in the United States. Blood sugar levels were calculated using an enzymatic-calorimetric method, employing the glucose oxidase enzyme method using a kit from Pars Azmoun company and using a biochemistry autoanalyzer. Additionally, the arterial stiffness test was performed under standard conditions (room temperature 22°C with minimizing stimuli) using the Vasera-VS-2000 system (Fukuda Denshi Company, Japan) between 9 am and 12 AM. A paired t-test was used for intragroup comparison, while one-way analysis of variance was used to compare changes between-group at a significance level of $p < 0.05$.

Findings: After the intervention, ABI significantly increased in both the aerobic exercise + placebo group ($p = 0.03$) and the aerobic exercise + synbiotic supplement group ($p = 0.02$) compared to the pre-test. Additionally, the CAVI showed significant decrease in the aerobic exercise + placebo group ($p = 0.002$) and the aerobic exercise + synbiotic supplement group ($p = 0.02$). CRP levels decreased significantly in all three groups: aerobic exercise + placebo ($p = 0.001$), aerobic exercise + synbiotic supplement ($p = 0.0001$), and the synbiotic supplement group ($p = 0.002$). However, the levels of fasting serum glucose, insulin, insulin resistance index, body mass index and body fat percentage did not change significantly among the three groups ($p < 0.05$). Furthermore, ABI ($p = 0.29$), CAVI ($p = 0.30$), CRP ($p = 0.48$), and insulin ($p = 0.73$) indices did not differ significantly between the groups.

Conclusion: The most important findings of the present study are the lack of significant differences in CRP index between the groups in the between-group comparison, alongside a significant decrease in: aerobic exercise + placebo, aerobic exercise + synbiotic supplement, and synbiotic supplement groups in the within-group comparison. According to the results of this study, 12 weeks of aerobic exercise combined with synbiotic supplement consumption can improve arterial stiffness indices such as ABI and CAVI, as well as the inflammatory index CRP. Given these findings, it is recommended that patients with type II diabetes engage in aerobic exercise combined with synbiotic supplement consumption. Considering the known effects of these two interventions separately, their simultaneous effectiveness on the inflammatory status of patients with type II diabetes can be important from a therapeutic and medical perspective, highlighting the need for further future research in these fields. Additionally, it appears that aerobic exercise and synbiotic consumption may effectively improve arterial stiffness and CRP indices in postmenopausal women with type II diabetes.

Keywords: Aerobic exercise, Synbiotic supplement, Type II diabetes, Arterial stiffness and C-reactive protein.

Ethical Considerations: All ethical principles in this research were meticulously adhered to by the researchers .

Compliance with ethical guideline: To conduct the research, the consent form was completed by the participants after they were fully informed about the research process, including its risks and benefits.

Funding: The authors of this article declare that they have not received any financial support from any organization.

Conflicts of interest: The authors report no conflicts of interest in relation to this manuscript.



مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی فزاینده و مکمل سین بیوتیک بر سختی شریانی و پروتئین واکنشی C در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو

زهرا یاورپناه^۱، علی حسینی^{۲*}، معصومه قربانی^۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۶

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۱۷

چکیده

مقدمه و هدف: استفاده از مکمل‌ها و تمرینات ورزشی جهت رفع اختلالات متابولیک و درمان بیماری‌ها رواج یافته است؛ هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین هوازی فزاینده و مکمل سین بیوتیک بر سختی شریانی و پروتئین واکنشی C (CRP) در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو بود. **روش تحقیق:** در این پژوهش نیمه تجربی، ۳۹ زن مبتلا به دیابت نوع دو به‌طور تصادفی به سه گروه تمرین هوازی+دارونما، تمرین هوازی+مکمل سین بیوتیک و مکمل سین بیوتیک تقسیم شدند. برنامه تمرینی با شدت ۴۰ تا ۷۰ ضربان قلب ذخیره به‌صورت فزاینده در ۱۲ هفته اجرا شد. آزمودنی‌های گروه مکمل، یک ساعت پس از صرف ناهار، یک عدد کپسول سین بیوتیک باکانت (1×10^9 CFU) را مصرف کردند. برای سنجش CRP، قندخون ناشتا، سطح انسولین پلازما پس از حداقل ۱۰ ساعت ناشتایی، به میزان پنج سی‌سی خون از سیاهرگ بازویی اخذ گردید و به روش الایزا و با کیت‌های مخصوص اندازه‌گیری شد. از آزمون t زوجی برای مقایسه درون گروهی و از روش تحلیل واریانس یک‌راهه برای مقایسه تغییرات بین گروهی در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ استفاده شد. **یافته‌ها:** پس از مداخله شاخص پای‌بازویی (ABI) در گروه تمرین هوازی+دارونما ($p = 0.03$) و تمرین هوازی+مکمل سین بیوتیک ($p = 0.02$) به‌طور معنی‌داری نسبت به پیش آزمون افزایش یافت. همچنین شاخص قلبی-عروقی مج‌پایی (CAVI) در گروه تمرین هوازی+دارونما ($p = 0.02$) و تمرین هوازی+مکمل سین بیوتیک ($p = 0.02$)؛ و CRP در هر سه گروه تمرین هوازی+دارونما ($p = 0.01$)، تمرین هوازی+مکمل سین بیوتیک ($p = 0.001$)، و گروه مکمل سین بیوتیک ($p = 0.02$)؛ کاهش معنی‌داری را نشان داد. با این حال، سطوح سرمی گلوکز ناشتا، انسولین، شاخص مقاومت به انسولین، شاخص توده بدن و درصد چربی بدن در سه گروه تغییر معنی‌داری نکرد ($p > 0.05$). همچنین، شاخص‌های ABI ($p = 0.29$)، CAVI ($p = 0.30$)، CRP ($p = 0.48$)، و انسولین ($p = 0.73$)؛ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها نداشت. **نتیجه‌گیری:** به‌نظر می‌رسد تمرین هوازی و مصرف سین بیوتیک در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو، می‌تواند بر روند بهبود شاخص‌های سختی شریانی و CRP مؤثر باشد. **واژه‌های کلیدی:** تمرین هوازی، مکمل سین بیوتیک، دیابت نوع دو، سختی شریانی، پروتئین واکنشی C.

اطلاعات مقاله

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران.
۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران.
۳. مربی گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران.

* آدرس نویسنده مسئول:
شاهرود، دانشگاه صنعتی شاهرود، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی؛
پست الکترونیک:
hassani_3@shahroodut.ac.ir

مقدمه

شیوع دیابت نوع دو در بسیاری از نقاط جهان رو به افزایش است؛ روندی که با توسعه سبک زندگی کم تحرک و چاقی ارتباط دارد (۱). دیابت نوع دو با چندین مؤلفه پاتوفیزیولوژیک مشخص می شود که شامل مقاومت به انسولین، ترشح معیوب انسولین، چاقی، افزایش ترشح گلوکاگون و دیس لیپیدمی است (۲). فدراسیون بین المللی دیابت اعلام کرده است که ۴۵۱ میلیون نفر در سراسر جهان در سال ۲۰۱۷ به دیابت نوع دو مبتلا بودند و پیش بینی می شود که این آمار تا سال ۲۰۴۵ به ۶۹۳ میلیون نفر افزایش یابد (۳). عوارض متعدد دیابت، به ویژه بیماری های مرتبط با اختلالات عروقی مانند میکروواسکولار^۱ و ماکروواسکولار^۲ مهم ترین نگرانی در بیماران دیابتی است (۴). علاوه بر این، در مطالعات پیشین گزارش شده است که جنسیت در ابتلا به دیابت و عوارض آن، یکی از عوامل تأثیرگذار است. به صورتی که شیوع دیابت در سنین یائسگی چهار تا هشت درصد گزارش شده که با خطر سه برابری یا بیشتر بیماری کرونری قلب، همراه است (۵). علاوه بر این، با افزایش سن، یائسگی و دیابت نیز موجب افزایش شدت سختی شریانی می شود (۶). در واقع، وضعیت ساختاری و عملکردی شریان ها، بازتاب تأثیر عوامل خطر قلبی-عروقی است و سختی شریان ها، قبل از حوادث قلبی-عروقی بروز می کند (۶). بین قند خون ناشتا و سختی شریانی در افراد غیر دیابتی نیز ارتباط خطی وجود دارد (۷). مطالعات اپیدمیولوژیک تایید کرده اند که افزایش قندخون مهم ترین عامل در شیوع و پیشرفت عوارض عروقی است و این موضوع در هر دو نوع دیابت یک و دو مشاهده می شود (۸). برای اندازه گیری سختی شریانی (محیطی و مرکزی) روش های مختلفی مورد استفاده قرار می گیرد؛ شاخص عروقی قلبی-مچ پای^۳ (CAVI) یک شاخص جدید است که سختی کل شریان از مبدا آئورت تا مچ پا را برآورد می کند و قادر به نشان دادن خطر آترواسکلروزیس می باشد. نشان داده شده است که CAVI در افراد سالم به طور خطی با پیری افزایش می یابد (۹). همچنین، میزان این شاخص در بیماران دیابتی نسبت به هم تایان سالم، بالاتر گزارش شده است (۹). شاخص

مچ پای بازویی^۴ (ABI) نیز شاخص دیگری است که برای اندازه گیری سختی شریانی محیطی مورد استفاده قرار می گیرد (۹). همچنین گزارش شده افزایش فراسنج های لیپیدی، اختلال در متابولیسم انسولین، افزایش التهاب و نشانگرهای التهابی نظیر پروتئین واکنشی C^۵ (CRP) که منجر به پیشرفت دیابت نوع دو می شود؛ می تواند نقش مهمی در پاتوژنز عروق کوچک و بزرگ داشته باشد (۱۰). عامل CRP به عنوان یک عامل التهابی، مستقیماً می تواند در پاتوژنز آترواسکلروز موثر باشد. این پروتئین، حساس ترین و قوی ترین شاخص التهابی و پیشگویی کننده بروز بیماری های قلبی-عروقی معرفی شده و در هنگام پاسخ به آسیب، استرس و بیماری؛ افزایش می یابد و موجب افزایش خطر دو تا پنج برابری حوادث قلبی-عروقی می شود (۱۱). پژوهش های گذشته همبستگی مثبتی بین اجزای سندرم مقاومت به انسولین و نشانگرهای پاسخ مرحله حاد مانند CRP و فیبروز را گزارش کرده اند، از جمله این که سطح CRP سرم با سطح گلوکز تام و کلسترول ارتباط نزدیکی دارد (۱۲). بنابراین، در صورت کاهش این شاخص التهابی، به احتمال زیاد بیماری های قلبی-عروقی و مقاومت به انسولین نیز کاهش خواهد یافت (۱۳). در همین راستا، محققین گزارش کرده اند که افزایش سطح فعالیت های بدنی در کاهش برخی متغیرهای بیوشیمیایی که موجب بروز التهاب در بدن می شود، تأثیرگذار است (۱۴). به عنوان مثال، حسینی و دیگران (۲۰۲۲) نشان دادند که تمرینات هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب^۶ (HR_{max})، سطوح سرمی CRP با حساسیت بالا^۷ (hs-CRP) را کاهش می دهد (۱۵). ثاقب جو و دیگران (۲۰۱۸) نیز پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی کاهش معنی دار سطوح سرمی hs-CRP را نشان داده اند (۱۶). علاوه بر این، مادن^۸ و دیگران (۲۰۰۹) ضمن بررسی تأثیر سه ماه تمرین هوازی بر ۳۶ فرد مسن مبتلا به دیابت نوع دو، نشان دادند که تمرین هوازی در افراد مسن می تواند شاخص CAVI مرتبط با سختی شریان را کاهش دهد (۱۷).

با توجه به اثرات مفید پروبیوتیک ها (باکتری های سودمند فلور میکروبی دستگاه گوارش) و سین بیوتیک ها (ترکیبی از پروبیوتیک ها و پری بیوتیک ها) بر شاخص های

1. Microvascular

2. Macrovascular

3. Ankle-cardio vascular index

4. Ankle-brachial index

5. C-reactive protein

6. Maximum heart rate

7. High-sensitivity C-reactive protein

8. Madden

دیابت شهرستان شاهرود بودند که از بین آنها، تعداد ۴۵ نفر داوطلب و واجد شرایط به عنوان نمونه انتخاب شدند. معیارهای ورود به پژوهش شامل قند خون ناشتای بالای ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر، هموگلوبین گلیکوزیله^۷ (HbA1c) بیشتر از ۶/۴ درصد، شاخص توده بدنی ۲۶ تا ۳۰ کیلوگرم/مترمربع، عدم وابستگی به انسولین، یائسگی، گذشتن بیش از پنج سال از شروع دیابت طبق تشخیص پزشک متخصص، عدم مصرف پروبیوتیک و یا سین بیوتیک در سه ماه گذشته، عدم استفاده از کورتیکواستروئیدها، نداشتن هر گونه بیماری مزمن کلیوی، کبدی، نفروپاتی، نوروپاتی و رتینوپاتی؛ عدم فعالیت ورزشی منظم در شش ماه اخیر و معیارهای خروج نیز شامل هرگونه حساسیت تغذیه ای، غیبت بیش از سه جلسه در تمرین، عدم مصرف سین بیوتیک یا دارونما بیش از سه روز و مصرف درمانی آنتی بیوتیک در طول مدت مطالعه بود.

قبل از دریافت رضایت نامه از آزمودنی ها، اطلاعات لازم در خصوص ماهیت، نحوه اجرای تحقیق، خطرات احتمالی و نکاتی که می بایست شرکت کنندگان در این پژوهش رعایت کنند، در اختیار آنان قرار گرفت و به ایشان توضیح داده شد که شرکت در مطالعه اختیاری است. پس از توجیه کامل شرکت کنندگان، فرم رضایت نامه از آنان اخذ و پرسشنامه آمادگی برای فعالیت بدنی^۸ (PAR-Q) تکمیل گردید. آزمودنی ها به وسیله قندخون که در ابتدا اندازه گیری شد، همتاسازی و به طور تصادفی به سه گروه مساوی (۱۵ نفر) تمرین هوازی+دارونما، تمرین هوازی+سین بیوتیک و گروه مکمل سین بیوتیک تقسیم شدند.

آزمودنی های گروه تمرین هوازی+سین بیوتیک و گروه مکمل سین بیوتیک، یک ساعت پس از صرف وعده غذایی روزانه (ناهار)، یک عدد کپسول لاکتوکر^۹ با کانت (CFU10⁹×1) محصول شرکت زیست تخمیر تهران را به مدت ۱۲ هفته مصرف کردند (۲۲).

برنامه تمرینات هوازی نیز به مدت ۱۲ هفته و هر هفته سه جلسه برای گروه های تمرینی دنبال شد. هر جلسه شامل سه بخش گرم کردن، مرحله اصلی و سرد کردن بود. در گرم کردن از حرکات کششی، دویدن آرام و نرمشی

متابولیک در مدل های حیوانی و بیماران غیر دیابتی، امروزه تمایل زیادی به استفاده از این مکمل ها ایجاد شده است. اخیراً گزارش شده است که مصرف غذاهای سین بیوتیک ممکن است به کنترل پروفایل متابولیک و نشانگرهای التهابی کمک کند (۱۸). در یک مطالعه گزارش شد که مصرف نان سین بیوتیک در مقایسه با پروبیوتیک و گروه کنترل، اثر معنی داری بر کاهش تری گلیسرید، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم^۱ (VLDL) و افزایش سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا^۲ (HDL) در بیماران دیابتی نوع دو دارد، اما بر سایر عوامل لیپیدی مانند کلسترول و لیپوپروتئین با چگالی کم^۳ (LDL) تأثیری نداشت (۱۹). سین بیوتیک ها ممکن است از طریق تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر^۴ (SCFA)، دی سولفید کربن^۵ (CS₂) و متیل استات^۶ (MeAC)، موجب افزایش اثرات مفید فعالیت لیپولیتیکی شوند (۲۰). اثرات مستقیم بر سیستم ایمنی و همچنین تنظیم کاهشی ژن های دخیل در مسیر گیرنده های ایجاد کننده التهاب، ممکن است اثرات مفید آنها را توجیه کند (۲۱).

با توجه به این که تفاوت های زیادی در مورد شدت و مدت تمرینات هوازی بر سختی شریانی و نشانگرهای التهابی وجود دارد و با توجه به ناهمسوئی های موجود در مطالعات پیشین و همچنین با توجه این که تاکنون مطالعه ای به بررسی مکمل سین بیوتیک به همراه تمرین هوازی بر سختی شریانی و نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نپرداخته است؛ مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تمرین هوازی و مکمل سین بیوتیک بر سختی شریانی و CRP در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو به اجرا درآمد.

روش تحقیق

مطالعه حاضر، مطالعه ای نیمه تجربی یک سوکور با طرح پیش آزمون و پس آزمون است که پس از دریافت تأییدیه کد اخلاق (IR.SHAHROODUT.REC.1402.006) از کمیته اخلاق دانشگاه صنعتی شاهرود انجام شد. جامعه آماری پژوهش حاضر شامل زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو مراجعه کننده به واحد دیابت پلی کلینیک تخصصی و فوق تخصصی بیمارستان امام حسین (ع) و انجمن

1. Very-low-density lipoprotein

2. High-density lipoprotein

3. Low-density lipoprotein

4. Short-chain fatty acids

5. Carbon disulfide

6. Methyl acetate

7. Glycosylated hemoglobin or HbA1C

8. Physical activity readiness questionnaire

9. LactoCare

10. Colony forming units

کردن نیز شامل نرمش و کشش بود (۲۳). شدت تمرینات هوازی براساس حداکثر ضربان قلب هدف تعیین شد که با فرمول کاروونن^۱ محاسبه شد.

به مدت ۱۰ دقیقه استفاده شد. مرحله اصلی در جلسه اول شامل ۲۵ دقیقه فعالیت با شدت ۴۰ تا ۴۵ درصد ضربان قلب ذخیره بود و هر دو هفته، پنج دقیقه به مدت زمان و پنج درصد به شدت فعالیت اضافه می شد. مرحله سرد

(ضربان قلب استراحت + درصد شدت مورد نظر) × (ضربان قلب بیشینه - ضربان قلب استراحت) = ضربان قلب هدف

دمای اتاق جهت لخته شدن قرار داده شدند و لوله های حاوی نمونه برای مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در هر دقیقه سانتیفریوژ گردیده و سرم جداسازی شده در میکروتیوپ مجزا در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی گراد نگهداری شد. سطوح CRP با روش الیزا و کیت مخصوص مربوط به شرکت مونوبایند^۴ ساخت چین با حساسیت ۰/۲ میکروگرم بر میلی لیتر و سطح انسولین پلاسما نیز به روش الیزای ساندویچی و با استفاده از دستگاه الیزا ریدر مدل تکنولوژی اورنس^۵ ساخت کشور آمریکا اندازه گیری شد. قندخون به روش آنزیمی-کالریمتری با به کارگیری روش آنزیم گلوکز اکسیداز^۶ با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون و به وسیله دستگاه اتوآنالایزر بیوشیمی و شاخص مقاومت به انسولین نیز با فرمول زیر محاسبه شد (۱):

$$HOMA-IR = \frac{4.05}{(دسی لیتر/میلی گرم) \times گلوکز ناشتا \times (میلی لیتر / میکروواحد) انسولین ناشتا}$$

اسمیرنوف^۹ استفاده شد. از آزمون t زوجی برای ارزیابی تفاوت های درون گروهی و از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی بونفرونی^{۱۰} برای ارزیابی تفاوت بین گروهی استفاده گردید. تمام آنالیزها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ در سطح معنی داری ۰/۰۵ < p صورت گرفت.

یافته ها

در جدول شماره یک، ویژگی فردی آزمودنی ها در سطح پایه ارائه شده است.

سنجش شاخص های تحقیق شامل CRP، ABI، CAVI، قندخون ناشتا، سطح انسولین پلاسما، شاخص مقاومت به انسولین^۲ (HOMA-IR) شاخص توده بدن^۳ (BMI) و درصد چربی بدن ۴۸ ساعت قبل و بعد از مداخله انجام شد. جهت اندازه گیری های آنترپومتریک و ترکیب بدن (وزن، شاخص توده بدن، درصد چربی بدن) از دستگاه اندازه گیری ترکیب بدن In Body 230 ساخت کشور کره استفاده شد. قد افراد نیز با استفاده از دستگاه قدسنج، بر حسب سانتی متر تعیین شد. خونگیری نیز برای سنجش CRP، قندخون ناشتا، سطح انسولین پلاسما پس از حداقل ۱۰ ساعت ناشتایی به میزان پنج سی سی خون از سیاهرگ بازویی، در حالت نشسته، توسط کارشناس آزمایشگاه انجام گرفت. سپس، نمونه ها برای ۲۰ دقیقه در

همچنین آزمون سختی شریان ها تحت شرایط استاندارد (درجه حرارت اتاق ۲۲ درجه سانتی گراد با به حداقل رساندن محرک ها) با استفاده از سیستم واسرا-وی اس-۲۰۰۰^۷ (شرکت فوکودا دنتشی^۸ ژاپن) بین ساعات ۹-۱۲ صبح انجام شد. قبل از انجام آزمایش، شرکت کنندگان برای جلوگیری از اثر بالقوه استرس، در وضعیت خوابیده به پشت به مدت ۱۵ دقیقه استراحت کردند.

برای محاسبه شاخص های مرکزی و پراکندگی از آمار توصیفی و برای بررسی طبیعی توزیع داده ها، از آزمون کولموگروف-

جدول ۱. توصیف (میانگین ± انحراف استاندارد) و مقایسه ویژگی های فردی و آنترپومتریک گروه های مورد مطالعه در مرحله پیش آزمون

ویژگی های فردی	میانگین ± انحراف معیار	
	تمرین هوازی + دارونما	تمرین هوازی + مکمل
سن (سال)	۵۷/۶۱ ± ۴/۰۹	۵۵/۴۶ ± ۷/۷۹
وزن (کیلوگرم)	۷۳/۶۵ ± ۹/۷۲	۷۲/۷۶ ± ۸/۹۲
هموگلوبین A1C (درصد)	۶/۷۹ ± ۰/۶۹	۷/۹۴ ± ۲/۱۸

1. Karvonen

2. Homeostatic model assessment for insulin resistance

3. Body mass index

4. Monobind

5. Awareness technology

6. Oxidase glucose

7. VaSera-VS-2000

8. Fukuka Denshi

9. Kolmogorov-Smirnov

10. Bonferroni

سین بیوتیک ($p=0/001$) و مکمل سین بیوتیک ($p=0/002$)؛ به طور معنی داری کاهش یافت. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که اختلاف معنی داری در شاخص های ABI ($p=0/29$)، CAVI ($p=0/30$)، CRP ($p=0/48$)، انسولین ($p=0/73$)، گلوکز ($p=0/34$) و مقاومت به انسولین ($p=0/66$) بین گروه ها وجود ندارد.

با توجه به جدول شماره دو و نتایج آزمون t زوجی، در گروه تمرین هوازی+دارونما ($p=0/03$) و تمرین هوازی+مکمل سین بیوتیک ($p=0/02$) به طور معنی داری افزایش یافت. همچنین شاخص قلبی-عروقی CAVI در گروه تمرین هوازی+دارونما ($p=0/002$) و تمرین هوازی+مکمل سین بیوتیک ($p=0/02$)، CRP در هر سه گروه تمرین هوازی+ دارونما ($p=0/001$)، تمرین هوازی+مکمل

جدول ۲. توصیف و مقایسه میانگین تغییرات پس از ۱۲ هفته در گروه های تحقیق

متغیرها	گروه ها	میانگین $\pm$ انحراف معیار		سطح معنی داری	
		پیش آزمون	پس آزمون	درون گروهی	
				بین گروهی	
				p	F
CAVI	تمرین هوازی+ دارونما	۷/۹۶ $\pm$ ۰/۵۴	۷/۵۲ $\pm$ ۰/۶۷	۰/۰۳*	۱/۲۳
	تمرین هوازی+ مکمل	۸/۰۶ $\pm$ ۰/۷۲	۷/۴۸ $\pm$ ۰/۶۰	۰/۰۳*	
	مکمل	۷/۸۸ $\pm$ ۰/۷۵	۷/۶۷ $\pm$ ۰/۷۲	۰/۱۹	
ABI	تمرین هوازی+ دارونما	۱/۰۱ $\pm$ ۰/۱۰	۱/۰۷ $\pm$ ۰/۰۹	۰/۰۳*	۱/۲۷
	تمرین هوازی+ مکمل	۰/۹۸ $\pm$ ۰/۰۸	۱/۰۹ $\pm$ ۰/۱۳	۰/۰۳*	
	مکمل	۱/۰۳ $\pm$ ۰/۱۱	۱/۰۵ $\pm$ ۰/۱۴	۰/۷۸	
CRP (میلی گرم / لیتر)	تمرین هوازی+ دارونما	۴/۴۲ $\pm$ ۰/۸۷	۲/۹۸ $\pm$ ۰/۹۶	۰/۰۰۱*	۰/۷۴
	تمرین هوازی+ مکمل	۴/۵۶ $\pm$ ۱/۲۴	۲/۶۷ $\pm$ ۰/۹۱	۰/۰۰۰۱*	
	مکمل	۴/۰۹ $\pm$ ۰/۸۱	۲/۶۹ $\pm$ ۰/۹۰	۰/۰۰۳*	
گلوکز ناشتا (میلی گرم / دسی لیتر)	تمرین هوازی+ دارونما	۱۷۵/۰۷ $\pm$ ۶۷/۹۲	۱۷۲/۵۳ $\pm$ ۶۹/۶۲	۰/۷۶	۱/۱۱
	تمرین هوازی+ مکمل	۱۷۷/۲۳ $\pm$ ۲۸/۴۱	۱۶۵/۸۴ $\pm$ ۴۱/۴۷	۰/۲۵	
	مکمل	۱۷۶/۴۶ $\pm$ ۴۲/۴۵	۱۵۳/۹۲ $\pm$ ۳۴/۹۹	۰/۰۵	
انسولین پلازما (واحد/میلی گرم)	تمرین هوازی+ دارونما	۷/۶۹ $\pm$ ۳/۳۳	۷/۰۱ $\pm$ ۴/۹۴	۰/۵۷	۰/۳۱
	تمرین هوازی+ مکمل	۶/۱۸ $\pm$ ۳/۳۵	۵/۱۶ $\pm$ ۲/۵۹	۰/۲۸	
	مکمل	۷/۶۰ $\pm$ ۵/۱۱	۷/۶۵ $\pm$ ۴/۸۸	۰/۹۵	
شاخص مقاومت به انسولین	تمرین هوازی+ دارونما	۳/۶۵ $\pm$ ۳/۱۴	۳/۷۹ $\pm$ ۴/۴۰	۰/۸۸	۰/۴۱
	تمرین هوازی+ مکمل	۲/۵۷ $\pm$ ۱/۱۷	۲/۰۳ $\pm$ ۰/۹۵	۰/۱۸	
	مکمل	۳/۳۱ $\pm$ ۲/۴۳	۲/۶۹ $\pm$ ۱/۴۲	۰/۲۳	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع)	تمرین هوازی+ دارونما	۳۰/۴۳ $\pm$ ۳/۵۸	۳۰/۰۸ $\pm$ ۳/۳۴	۰/۰۷	۰/۰۱
	تمرین هوازی+ مکمل	۳۲/۷۲ $\pm$ ۵/۸۶	۳۲/۴۱ $\pm$ ۵/۶۱	۰/۲۱	
	مکمل	۲۹/۵۷ $\pm$ ۳/۰۸	۲۹/۲۶ $\pm$ ۳/۱۱	۰/۰۷	
جربی بدن (درصد)	تمرین هوازی+دارونما	۴۴/۴۳ $\pm$ ۵/۳۶	۴۴/۲۹ $\pm$ ۵/۲۷	۰/۶۰	۰/۷۰
	تمرین هوازی+ مکمل	۴۵/۷۶ $\pm$ ۴/۵۳	۴۵/۳۳ $\pm$ ۴/۳۷	۰/۱۲	
	مکمل	۴۲/۶۳ $\pm$ ۴/۰۶	۴۲/۶۶ $\pm$ ۴/۰۱	۰/۹۰	

* نشانه تفاوت معنی دار با پیش آزمون در سطح $p \leq 0/05$.

بحث

هوازی+دارونما، تمرین هوازی+مکمل سین بیوتیک و مکمل سین بیوتیک در مقایسه درون گروهی می باشد. همسو با نتایج پژوهش حاضر، السانمی اوپلر^۱ و دیگران (۲۰۲۱) در مطالعه اثرات مکمل سین بیوتیک (پروبیوتیک+پری بیوتیک)

مهم ترین یافته های پژوهش حاضر، عدم تفاوت معنی دار شاخص CRP بین گروه های تحقیق در مقایسه بین گروهی و کاهش معنی دار این شاخص در هر سه گروه تمرین

کوتاه و نهایتاً منجر به کاهش بیان ژن‌های التهابی از قبیل اینترلوکین-۶^۴، اینتر لوکین-۸، سیکلواکسیژناز-۲^۵ (COX-2) و اینترلوکین-۱ آلفا می‌شود (۲۹). تنظیم افزایشی بیان پروتئین اینترلوکین-۱۸ نیز توسط این محصولات نشان داده شده است که متعاقباً سبب کاهش سنتز آنزیمی CRP در کبد می‌شود (۲۰). به علاوه، افزایش تولید خانواده متیل کتون‌ها (۱- پروپانون^۶، ۲- بوتانون^۷، ۳- پنتانون^۸ و ۴- بوتانیدیون^۹) در روده به دنبال دریافت سین بیوتیک ممکن است منجر به اثرات ضد التهابی شود (۲۰). ۳- پنتانون یک ترکیب طبیعی در میوه‌ها، سبزیجات و غذاهای تخمیری است که مانع تولید پروستاگلاندین و کاهش بیان پروتئین COX-2 می‌شود (۳۰).

تمرین ورزشی با کاهش عوامل اختلال در عملکرد اندوتلیال (پرفشارخونی، دیابت، غلظت هموسیستئین، LDL و رادیکال‌های آزاد)، منجر به بهبود عملکرد اندوتلیال می‌شود (۳۱). همچنین، تمرین ورزشی با افزایش ترشح نیتریک اکساید، عملکرد اندوتلیال را بهبود می‌بخشد؛ با بهبود عملکرد اندوتلیال، التهاب کاهش می‌یابد و در مجموع، تمرین ورزشی به پیشگیری از آسیب اندوتلیال و التهاب کمک بیشتری می‌کند (۳۱). از دیگر سازوکارها این است که تمرین ورزشی با افزایش سنتز پروتئین و تولید و رهایش مایوکاین‌ها، منجر به کاهش بیان ژنی سایتوکاین‌ها در بافت عضلانی می‌شود، یا با کاهش بیان ژنی سایتوکاین‌های پیش التهابی (به واسطه تولید رادیکال‌های آزاد)، موجب تقویت سیستم قلبی-عروقی شده و تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی از سلول‌های تک‌هسته‌ای را کاهش می‌دهد (۳۲). یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از آن است که انجام تمرین هوازی در کنار مصرف مکمل سین بیوتیک می‌تواند برای بیماران دیابتی مفید باشد. در واقع، سین بیوتیک‌ها با تخریب و یا غیرفعال کردن عامل هسته‌ای کاپا B^{۱۰} سبب کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شوند (۳۳). همچنین، سین بیوتیک‌ها با افزایش تعداد سلول‌های T کشنده طبیعی، می‌توانند در کنترل التهاب سیستمیک مفید باشند (۳۴).

با و بدون تمرین ورزشی بر شاخص‌های التهابی زنان یائسه، عدم تفاوت معنی‌دار این شاخص‌ها بین گروه‌های پژوهش را گزارش کردند (۲۴)، حسینی و دیگران (۲۰۲۲) با بررسی تأثیر هشت هفته‌ای تمرینات هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب در ۴۸ مرد دیابتی نوع دو، کاهش CRP را در اثر تمرینات هوازی نشان دادند (۱۵). علاوه بر این، در خصوص مکمل سین بیوتیک، ساگوارا^۱ و دیگران (۲۰۰۶) اثرات مفید یک رژیم غذایی منظم و دو هفته مصرف سین بیوتیک بر کاهش سطح سرمی CRP در ۱۰۱ نفر بیماران مبتلا به قطع مجرای کبدی-صفرای در گروه B نسبت به A فقط مصرف سین بیوتیک پس از عمل و B هم قبل از عمل و هم بعد از عمل مصرف سین بیوتیک) را گزارش کردند (۲۵). اما ناهمسو با نتایج تحقیق حاضر، مهپاترو^۲ و دیگران (۲۰۲۳) عدم تفاوت معنی‌داری نشانگرهای التهابی، از جمله CRP را در بین گروه‌های سین بیوتیک و دارونما نشان دادند و بیان داشتند سین بیوتیک‌ها اثرات امیدوارکننده‌ای بر این شاخص‌ها ندارند (۲۶). این پژوهشگران در مطالعه خود از بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی استفاده کردند که احتمالاً می‌تواند یکی از دلایل ناهمسویی با یافته‌های مطالعه حاضر باشد. علیجانی و دیگران (۲۰۱۸) نیز اثر هشت هفته تمرین پیلاتس به همراه مکمل پروبیوتیک بر CRP در زنان دارای اضافه وزن را بررسی کردند و تفاوت معنی‌داری را در بین گروه‌های پژوهش نشان دادند (۲۷). همچنین ویلجانن^۳ و دیگران (۲۰۰۵) اعلام کردند که مصرف پروبیوتیک در کودکان مبتلا به آگزما، میزان CRP سرمی را افزایش داد (۲۸). تفاوت در شرایط آزمودنی‌های دو مطالعه (دارای اضافه وزن و مبتلا به آگزما) و مکمل مصرفی متفاوت پروبیوتیک؛ می‌تواند از دلایل ناهمسویی مطالعات فوق با نتایج پژوهش حاضر باشد.

مکانیسم‌های متعددی می‌تواند بر اثرگذاری مکمل سین بیوتیک در کاهش سطح سرمی CRP دخیل باشد. دریافت سین بیوتیک ممکن است منجر به تغییرات معنی‌دار در فعالیت فلور میکروبی روده شود (۲۰). تخمیر اینولین در روده سبب افزایش تولید اسیدهای چرب زنجیره

1. Sugawara
2. Mahapatro
3. Viljanen
4. Interleukin-6

5. Cyclooxygenase
6. 1-Propanone
7. 2-Butanone
8. 3-Pentanone

9. 4-Butanedione
10. Nuclear factor kappa B

(۳۹، ۴۰). همچنین تمرینات ورزشی با افزایش جریان خون، تحریک مکانیکی را در عروق موجب شده و در صورت سالم بودن اندوتلیال، منجر به به افزایش تولید و رهایش نیتریک اکساید و در نهایت، موجب کاهش سختی شریانی می‌شوند (۳۹). هر چند در این تحقیق سطح اندوتلین-۱ و نیتریک اکساید مورد بررسی قرار نگرفتند، اما با توجه به پیشینه موجود احتمالاً کاهش شاخص CAVI پس از فعالیت هوازی، تغییر این دو شاخص بوده است و این می‌تواند به‌عنوان یک مکانیزم احتمالی مطرح باشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، ۱۲ هفته تمرین هوازی همراه با مصرف مکمل سین‌بیوتیک می‌تواند سبب بهبود شاخص سختی شریانی مانند ABI و CAVI و شاخص التهابی CRP گردد. با توجه به تأثیرات شناخته شده این دو مداخله به‌صورت مجزا، اثربخشی آنها به‌طور همزمان بر وضعیت التهابی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو از لحاظ درمانی و پزشکی می‌تواند حائز اهمیت باشد. این موضوع نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه را ضروری می‌سازد.

تعارض منافع

پژوهش حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد دانشگاه صنعتی شاهرود بوده و هیچ‌گونه تضاد منافع برای نویسندگان وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

در پایان از بانوان محترم انجمن دیابت شاهرود که دواطلبانه در این تحقیق شرکت کردند و کمال همکاری را به‌جا آوردند، صمیمانه سپاسگزاریم.

از دیگر یافته‌های پژوهش حاضر عدم تفاوت معنی‌دار شاخص ABI و CAVI در بین گروه‌های تحقیق می‌باشد. با این حال، ۱۲ هفته مداخله سبب افزایش معنی‌دار شاخص ABI و کاهش معنی‌دار شاخص CAVI گردید. درحالی‌که، هیچ اثر معنی‌داری بر سطوح قندخون ناشتا و انسولین پلاسما و شاخص مقاومت به انسولین در سه گروه مشاهده نشد. دانلی^۱ و دیگران (۲۰۱۴) همسو با نتایج تحقیق حاضر اعلام کردند تمرینات هوازی باعث کاهش سختی شریانی و عدم تغییر سطوح گلوکز ناشتا در افراد مبتلا به سندرم متابولیک می‌شود (۳۵). در این خصوص، مائدا^۲ (۲۰۱۰) نشان داد که تمرینات هوازی از طریق کاهش در اندوتلین-۱^۲ و افزایش نیتریک اکساید باعث کاهش سختی شریان‌ها می‌شوند (۳۶). به‌نظر می‌رسد در تحقیق حاضر تمرینات هوازی طی سه ماه اجرا توانسته شاخص CAVI را به شکل چشمگیری کاهش دهد. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تمرینات هوازی برای بهبود آمادگی قلبی عروقی، عملکرد اندوتلیال، مارکرهای فعالیت سمپاتیکی، سختی شریانی، لیپوپروتئین‌ها و گلوکز خون در افراد دیابتی مؤثر است (۳۷، ۳۸). در این خصوص تحقیقات عوامل مختلفی را دلیل اثرات مثبت ورزش و به‌ویژه ورزش هوازی بر عملکرد عروقی دانسته‌اند (۳۹). یکی از مکانیسم‌های تأثیرگذار ورزش بر سختی شریانی، کاهش سطح اندوتلین-۱ به‌عنوان یک عامل انقباض عروق می‌باشد. در خصوص تأثیرات ورزش بر اندوتلین-۱ و سختی شریانی مطالعاتی صورت گرفته است که بیشتر این تحقیقات نشان‌دهنده اثرات مثبت ورزش بر کاهش اندوتلین-۱ و به دنبال آن، کاهش سختی شریانی هستند.

منابع

1. Koroni R, Yonesyan A, Donyaei A. Comparison of the effect of 8 weeks of different exercises (endurance, resistance and combined) on serum levels of nesfatin-1 and insulin resistance index in women with type 2 diabetes. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2023;10(1):83-96. [In Persian]. <https://doi.org/10.22049/jahssp.2023.27986.1495>
2. De Block C, Bailey C, Wysham C, Hemmingway A, Allen SE, Peleshok J. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: an endocrine perspective. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2023;25(1):3-17. <https://doi.org/10.1111/dom.14831>

3. Zaki S, Sharma S, Vats H. Effectiveness of concurrent exercise training in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2024;40(9):2094-115. <https://doi.org/10.1080/09593985.2023.2225717>
4. Taherkhani M, Safi M. Evaluation of correlation between microvascular complications and coronary disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Research in Medicine*. 2014;38(3):167-72. [In Persian]. <http://pejouhesh.sbmu.ac.ir/article-1-1391-en.html>
5. Moosavi SJ, Habibian M, Farzanegi P. The effect of regular aerobic exercise on plasma levels of 25-hydroxy vitamin D and insulin resistance in hypertensive postmenopausal women with type 2 diabetes. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2016;22(12):80-90. [In Persian]. <http://rjms.iums.ac.ir/article-1-3402-fa.html>
6. Matsubara T, Miyaki A, Akazawa N, Choi Y, Ra S-G, Tanahashi K, et al. Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014;306(3):H348-H55. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00429.2013>
7. Shin JY, Lee HR, Lee DC. Increased arterial stiffness in healthy subjects with high-normal glucose levels and in subjects with pre-diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:1-5. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-30>
8. Jakuš V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiological Research*. 2004;53(2):131-42. <https://doi.org/10.33549/physiolres.930430>
9. Gómez-Marcos MÁ, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gómez-Sánchez L, Gomez-Sanchez M, et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14:1-10. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0167-y>
10. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2006;29(2):329-33. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1700>
11. Kubota Y, Moriyama Y, Yamagishi K, Tanigawa T, Noda H, Yokota K, et al. Serum vitamin C concentration and hs-CRP level in middle-aged Japanese men and women. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):496-500. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.052>
12. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer H-Gn, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-42. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.2.237>
13. Mendall M, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield T. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *British Medical Journal*. 1996;312(7038):1061-5. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7038.1061>
14. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007;39(10):1714-9. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31811ece1c>

15. Hoseini R, Rahim HA, Ahmed JK. Concurrent alteration in inflammatory biomarker gene expression and oxidative stress: how aerobic training and vitamin D improve T2DM. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2022;22(1):165. <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03645-7>
16. Saghebjo M, Nezamdoost Z, Ahmadabadi F, Saffari I, Hamidi A. The effect of 12 weeks of aerobic training on serum levels high sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, lipid profile and anthropometric characteristics in middle-age women patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018;12(2):163-8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.008>
17. Madden KM, Lockhart C, Cuff D, Potter TF, Meneilly GS. Short-term aerobic exercise reduces arterial stiffness in older adults with type 2 diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1531-5. <https://doi.org/10.2337/dc09-0149>
18. Mazruei Arani n, Baghaei H, Khorrami Rad A, Asemi Z, Alizadeh S, Esmaeilzadeh A. Effect of Synbiotic Gaz Consumption on Insulin Resistance, Inflammatory Factor and Parameters of Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2013;16(6):72-81. [In Persian].
19. Shakeri H, Hadaegh H, Abedi F, Tajabadi-Ebrahimi M, Mazroii N, Ghandi Y, et al. Consumption of synbiotic bread decreases triacylglycerol and VLDL levels while increasing HDL levels in serum from patients with type-2 diabetes. *Lipids*. 2014;49(7):695-701. <https://doi.org/10.1007/s11745-014-3901-z>
20. Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, Carnevali P, Candela M, Guerzoni ME, et al. Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *BMC Microbiology*. 2010;10:1-13. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-4>
21. Giamarellos-Bourboulis EJ, Bengmark S, Kanellakopoulou K, Kotzampassi K. Pro-and synbiotics to control inflammation and infection in patients with multiple injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;67(4):815-21. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e31819d979e>
22. Grom L, Rocha R, Balthazar C, Guimarães J, Coutinho N, Barros C, et al. Postprandial glycemia in healthy subjects: Which probiotic dairy food is more adequate? *Journal of Dairy Science*. 2020;103(2):1110-9. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17401>
23. Aminilari Z, Daryanoosh F, Koshkie Jahromi M, Mohammadi M. The effect of 12 weeks aerobic exercise on the apelin, omentin and glucose in obese older women with diabetes type 2. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2014;17(4):1-10. [In Persian].
24. Ilesanmi-Oyelere BL, Roy NC, Kruger MC. Modulation of bone and joint biomarkers, gut microbiota, and inflammation status by synbiotic supplementation and weight-bearing exercise: human study protocol for a randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research, Research Protocols*. 2021;10(10):e30131. <https://doi.org/10.2196/30131>
25. Sugawara G, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Takagi K, Asahara T, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Annals of Surgery*. 2006;244(5):706-14. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000219039.20924.88>

26. Mahapatro A, Bawna F, Kumar V, Daryagasht AA, Gupta S, Raghuma N, et al. Anti-inflammatory effects of probiotics and synbiotics on patients with non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella study on meta-analyses. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2023;57:475-86. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.07.087>
27. Alijani, Seyfi, Baghaiee. Investigating the Effect of Eight Weeks of Pilates Training in Combination with Probiotic Supplementation on some Inflammatory Markers in Overweight Women. *Complementary Medicine Journal*. 2018;8(1):2153-66. [In Persian]. <http://cmja.arakmu.ac.ir/article-1-549-en.html>
28. Viljanen M, Pohjavuori E, Haahtela T, Korpela R, Kuitunen M, Sarnesto A, et al. Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema–dermatitis syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1254-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.03.047>
29. Voltolini C, Battersby S, Etherington SL, Petraglia F, Norman JE, Jabbour HN. A novel antiinflammatory role for the short-chain fatty acids in human labor. *Endocrinology*. 2012;153(1):395-403. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1457>
30. Kalina U, Koyama N, Hosoda T, Nuernberger H, Sato K, Hoelzer D, et al. Enhanced production of IL-18 in butyrate-treated intestinal epithelium by stimulation of the proximal promoter region. *European Journal of Immunology*. 2002;32(9):2635-43. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200209\)32:9<2635::aid-immu2635>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200209)32:9<2635::aid-immu2635>3.0.co;2-n)
31. Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(5):861-8. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00848-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00848-9)
32. Heidarianpour A, Keshvari M. Effects of Three Types of Exercise aerobic, resistance and concurrent on plasma CRP concentration in type II diabetes patients. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2016;23(6):916-25. [In Persian]. https://jsums.medsab.ac.ir/article_937.html?lang=en
33. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *Journal of Hepatology*. 2008;49(5):821-30. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.05.025>
34. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000133317.49796.0e>
35. Donley DA, Fournier SB, Reger BL, DeVallance E, Bonner DE, Olfert IM, et al. Aerobic exercise training reduces arterial stiffness in metabolic syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 2014;116(11):1396-404. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00151.2014>
36. Maeda S. Influence of regular exercise on arterial stiffness and endothelium. *Advances in Exercise and Sports Physiology*. 2010;15(4):115-9.
37. Pescatello LS. Effects of exercise on hypertension: from cells to physiological systems: Springer; 2015.
38. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Mathers JC. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One*. 2014;9(10):e110034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110034>

39. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sciences*. 2001;69(9):1005-16. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01192-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01192-4)
40. Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, et al. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *Journal of Applied Physiology*. 2003;95(1):336-41. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01016.2002>