**JAHSSP**

**http://jahssp.azaruniv.ac.ir/**

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

**Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology**
**?????/????? ?????**
**Volume ?, Number ?**
**?-??**

**Original Article** **Open Access**

# Serum Nitric Oxide Synthase Response to Combined Exercise in Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial

**Bagher Shojah-anzabi [1], Reza Farzizadeh [1*], Farnaz Seifi-Asgshahr[1], Afshin Nejati-afkham[2]**

Receive 2023 February 24; Accepted 2023 April 30

**Abstract**

**Aim**: Type 2 diabetes causes reduced nitric oxide and vascular dysfunction, and the effect of combined exercise on nitric oxide in affected women remains unclear.This study aimed to investigate the effect of eight weeks of combined exercise on serum nitric oxide synthase levels and metabolic indices in women with type 2 diabetes. **Methods** This randomized controlled trial included 30 women with T2D (mean age: 50.14±5.99 years) who were randomly assigned to either a Combined Exercise (CE) group (n=15) or a Control (C) group (n=15). The CE group performed a moderate-intensity, combined training program three times per week for eight weeks. Participants maintained a stable anti-diabetic medication regimen throughout the study. Protocol adherence in the CE group was high (93.5%). Serum levels of NO, eNOS, iNOS, Fasting Blood Sugar (FBS), and insulin were measured before and 48 hours after the intervention. Data were analyzed using MANCOVA, following confirmation of assumptions including the Homogeneity of Variance-Covariance Matrices (Box's M test).
Results: The eight-week combined training program led to significant improvements in NO levels, FBS, and insulin sensitivity indices in the CE group compared to the control group ($P<0.05$). Specifically, NO increased significantly, while FBS decreased significantly in the CE group. However, no significant changes were observed in the serum concentrations of eNOS and iNOS ($P>0.05$). The effect size ($\eta_p^2$) for the metabolic markers was moderate to large.
Conclusion: Eight weeks of moderate-intensity combined training is an effective non-pharmacological strategy for improving systemic NO bioavailability and glucose control in women with T2D. The lack of significant change in eNOS and iNOS suggests that the moderate intensity and short duration (8 weeks) of the protocol, alongside the small sample size (N=30) and subsequent low statistical power for detecting small effects, may be insufficient to induce chronic adaptive changes in the expression of these enzyme isoforms. Further long-term studies with higher intensity and larger samples are warranted to fully clarify the molecular mechanisms.

**Keywords:** Type 2 diabetes, nitric oxide synthase, combined exercise, endothelial function, glycemic control, middle-aged women.

**Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir**

1. Department of Sport Physiology, Faculty of Educational Science and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.
2. Department of Cardiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

***(corresponding author)**
(r_farzizadeh@uma.ac.ir)

*Cite as*: Shojah-anzabi, Bagher. Farzizadeh, Reza. Seifi-Asgshahr, Farnaz. Nejati-afkham, Afshin. The Effect of Aerobic Exercise and Green Coffee on Adipose Tissue Thermogenesis in Pre-Diabetic Mice. Applied Health Studies in Sport Physiology. ?????; ?(In press): ?-??.
**Owner and Publisher**: Azarbaijan Shahid Madani University
**Journal ISSN** (online): 2676-6507
**Access Type**: Open Access
**DOI:** 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543
**DOR**:

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543


## Extended abstract


### Background

This study was conducted to examine the effects of an eight-week combined endurance-resistance training protocol on serum levels of nitric oxide synthase isoforms (eNOS, iNOS) and metabolic indicators in middle-aged women diagnosed with type 2 diabetes. Initially, participants underwent baseline assessments and were then randomly assigned to an exercise group, which underwent the intervention, or a control group that maintained their usual lifestyle. Post-intervention, biological parameters including nitric oxide (NO), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), inducible nitric oxide synthase (iNOS), fasting blood sugar (FBS), insulin, body mass index (BMI), and waist-to-hip ratio (WHR) were measured and analyzed to evaluate the effects of the training program. Type 2 diabetes mellitus has reached epidemic proportions worldwide, with cardiovascular complications constituting the primary cause of morbidity and mortality in affected patients. A critical underlying mechanism in these complications is endothelial dysfunction driven by impaired nitric oxide bioavailability. Nitric oxide synthase, especially the endothelial isoform (eNOS), is essential for vascular homeostasis, vasodilation, and protection against atherosclerosis. Conversely, iNOS is typically induced in pro-inflammatory states and its dysregulation is implicated in vascular injury during diabetes. Exercise training is increasingly recognized as a non-pharmacological strategy that can mitigate endothelial dysfunction, enhance insulin sensitivity, and improve metabolic health in diabetic populations.

### Materials and Methods

The clinical trial design involved middle-aged women with clinically diagnosed type 2 diabetes. Participants' demographics and baseline anthropometric data were collected including age, height, weight, BMI, and WHR. Venous blood samples were collected under fasting conditions at baseline and 48 hours following the final training session. Samples were centrifuged to separate serum, which was subsequently stored at -75°C until biochemical analyses were performed. Serum concentrations of NO were measured through colorimetric assays, while ELISA kits were used to quantify eNOS, iNOS, fasting insulin, and glucose levels.

### Experimental design

A randomized controlled design allocated participants into two groups: intervention and control. The intervention group participated in an eight-week combined endurance-resistance training program administered thrice weekly. The control group maintained their habitual lifestyle without exercise intervention. Allocation was balanced with adherence rates of approximately 93.5% in the exercise group, ensuring validity of findings.

### Training protocol

Each training session consisted of an aerobic segment conducted at 60–70% of maximal heart rate (HRmax) for 20 to 30 minutes, coupled with resistance exercises targeting major muscle groups at 65–75% of one repetition maximum (1RM). Resistance training exercises included chest press, leg press/squat, cable rows, and isolated muscle group movements, designed in a circuit with controlled rest intervals. Exercise intensity and duration progressed weekly following a structured protocol to optimize training stimulus while minimizing injury risk.

**Assessment of studied factors:** Biochemical assays quantified key metabolic and endothelial function parameters. NO levels served as an index of vascular responsiveness and endothelial nitric oxide production. Evaluating serum eNOS and iNOS provided insights into enzymatic regulation related to vascular health and inflammation. Fasting blood sugar and insulin levels were assessed to track glycemic control and insulin sensitivity changes.

### Statistical analysis

Normality of data distribution was ascertained by Shapiro-Wilk tests. Between-group differences post-intervention were analyzed via Multivariate Analysis of Covariance (MANCOVA) controlling for baseline values. Homogeneity of variances was confirmed by Levene's test and Box's M analysis supported assumptions for multivariate testing. Effect sizes were reported using partial eta squared ($\eta p^2$), and a p-value $\leq 0.05$ was considered statistically significant.

### Results

The intervention group experienced statistically significant improvements in fasting blood sugar ($F=4.02$, $p=0.01$), BMI ($F=3.45$, $p=0.07$, borderline significance), and serum NO levels ($F=8.64$, $p<0.001$) compared to controls. NO levels


In press

Copyright ©The authors 

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543


increased markedly from $30.50 \pm 5.20$ to $37.80 \pm 4.80$ μmol/L post-training. No significant changes were detected in weight, WHR, eNOS, iNOS, or insulin concentrations within or between groups.

**Discussion**

Findings demonstrate that eight weeks of combined endurance and resistance training elicit favorable metabolic and endothelial adaptations in women with type 2 diabetes. Elevated NO levels following intervention indicate enhanced endothelial function, likely mediated by augmented eNOS activity, though serum eNOS levels did not change significantly, potentially due to limitations of serum measurement sensitivity or time duration of intervention. Lack of significant change in iNOS may reflect a reduced inflammatory state or insufficient stimulus for modulating this isoform within the intervention timeframe. Study limitations include absence of isolated training modality groups to delineate differential effects, lack of stringent dietary control which might influence biochemical markers, and potential variability in participant response due to heterogeneity in disease duration and medication. Nonetheless, the results align with prior research emphasizing the cardiovascular protective effects of exercise training in diabetic populations.

**Article message**

Regular, structured combined endurance and resistance training emerges as a safe and effective non-pharmacological strategy to improve glycemic control, reduce obesity markers, and enhance endothelial function in middle-aged women with type 2 diabetes. These findings suggest incorporation of such combined exercise protocols into clinical management frameworks to mitigate diabetes-related cardiovascular risk. Future research should consider longer intervention durations, diversified exercise modalities, and strict dietary monitoring to optimize and clarify mechanistic pathways of exercise-induced benefits..

In press

Copyright ©The authors Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

**مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش**

**سال ?، شماره ؟ ؛**

**؟ و ؟ ؟؟؟؟؛ صفحات ؟-؟؟**

**Open Access**

**مقاله پژوهشی**

# پاسخ نیتریک اکساید سنتاز سرمی به تمرینات ترکیبی در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲: یک مطالعه کارآزمایی تصادفی

**باقر شجاع انزابی[۱]، رضا فرضی زاده[۱*]، فرناز سیفی اسگ -شهر[۱] افشین نجاتی افخم**

**تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۱۰**

## چکیده

**هدف:** این کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی شامل ۳۰ زن مبتلا به دیابت نوع ۲ (میانگین سنی: ۵۰،۱۴±۵،۹۹ سال) بود که به طور تصادفی به دو گروه تمرین ترکیبی (CE) (۱۵ نفر) و کنترل (C) (۱۵ نفر) تقسیم شدند. گروه CE برنامه تمرینی ترکیبی با شدت متوسط را سه بار در هفته به مدت هشت هفته انجام داد. شرکت‌کنندگان در طول مطالعه رژیم دارویی ضد دیابت ثابتی را حفظ کردند. پایبندی به پروتکل در گروه CE برابر با ۹۳،۵٪ بود. سطوح سرمی NO ، eNOS، iNOS، قند خون ناشتا (FBS) و انسولین پیش و ۴۸ ساعت پس از مداخله اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل کوواریانس چندمتغیره (MANCOVA)و پس از تأیید مفروضات شامل همگنی ماتریس‌های واریانس-کوواریانس آزمون (Box's M)تحلیل شدند.

نتایج: برنامه تمرینی ترکیبی هشت هفته‌ای باعث بهبودهای قابل توجهی در سطوح NO ، FBSو شاخص‌های حساسیت به انسولین در گروه CE نسبت به گروه کنترل (P<0.05) شد. به طور خاص، NO به طور معناداری افزایش و FBS به طور معناداری کاهش یافت. با این حال، تغییرات معناداری در غلظت‌های سرمی eNOS و iNOS مشاهده نشد .(P>0.05) اندازه اثر ($\eta_p^2$) برای نشانگرهای متابولیکی از متوسط تا بزرگ بود. نتیجه‌گیری: هشت هفته تمرین ترکیبی با شدت متوسط یک راهکار غیر دارویی مؤثر برای بهبود دسترسی زیستی سیستمیک NO و کنترل گلوکز در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

**واژه‌های کلیدی:** دیابت نوع ۲، نیتریک اکساید سنتاز، تمرینات ترکیبی، عملکرد اندوتلیال، کنترل گلیسمی، زنان میانسال

**نحوه ارجاع:** شجاع انزابی، باقر. فرضی زاده، رضا. سفی اسگ – شهر، فرناز. نجاتی افخم، افشین." اثر تمرین هوازی و قهوه سبز بر ترموژنز بافت چربی موش‌های پیش دیابتی ". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ؟؟؟؟؛ ؟ (؟)،؟-؟؟.

**صاحب امتیاز و ناشر:** دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

**شاپای الکترونیکی:** ۶۵۰۷-۲۶۷۶

**نوع دسترسی:** آزاد

**DOI:** 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

۲. گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

(نویسنده مسئول)

(r_farzizadeh@uma.ac.ir)

با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/. مشاهده کنید.

In press

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

## مقدمه

طبق گزارشIDF، در حال حاضر بیش از ۵۰۰ میلیون نفر در جهان به دیابت نوع ۲ مبتلا هستند و پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۴۵ به حدود ۷۸۳ میلیون نفر برسد (۱،۲). دیابت نوع ۲ عمدتاً با هیپرگلیسمی مزمن ناشی از مقاومت به انسولین و اختلال در ترشح انسولین به دلیل عملکرد ناقص سلول‌های بتای پانکراس شناخته می‌شود. این اختلال متابولیک نه تنها کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد، بلکه آن‌ها را در معرض خطر بالای ابتلا به بیماری‌های قلبی–عروقی، نارسایی کلیوی، آسیب‌های عصبی و سایر عوارض جدی قرار می‌دهد (۳).

در میان عوامل خطر مرتبط با دیابت نوع ۲، اختلال در عملکرد اندوتلیوم عروقی و کاهش دسترسی زیستی نیتریک اکساید (NO) نقش کلیدی در پاتوژنز عوارض قلبی–عروقی ایفا می‌کند (۴). نیتریک اکساید یک مولکول سیگنال‌دهنده حیاتی است که توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) در سلول‌های اندوتلیال تولید می‌شود و نقش اساسی در تنظیم تون عروقی، مهار تجمع پلاکتی، کاهش التهاب و حفظ هموستاز عروقی دارد (۵). سه ایزوفرم اصلی این آنزیم شامل نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS)، نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS) و نیتریک اکساید سنتاز عصبی (nNOS) هستند که هر یک نقش متفاوتی در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی بدن ایفا می‌کنند (۶). در شرایط فیزیولوژیک، eNOS مسئول تولید مستمر و تنظیم‌شده NO است که برای عملکرد طبیعی عروق ضروری است. در مقابل، iNOS عمدتاً در پاسخ به محرک‌های التهابی فعال شده و مقادیر زیادی NO تولید می‌کند که می‌تواند هم نقش محافظتی و هم آسیب‌رسان داشته باشد(۷).

در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، به‌ویژه زنان میانسال، اختلال در عملکرد اندوتلیال و کاهش فعالیت eNOS و در برخی موارد افزایش بیان iNOS مشاهده می‌شود (۸). این تغییرات منجر به کاهش تولید NO، افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب، و در نهایت تسریع روند آترواسکلروز و بروز بیماری‌های قلبی–عروقی می‌گردد (۹). از سوی دیگر، زنان دیابتی به دلیل تغییرات هورمونی پس از یائسگی و شیوع بالاتر چاقی شکمی، نسبت به مردان در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به عوارض قلبی–عروقی قرار دارند (۱۰). بنابراین، شناسایی راهکارهای مؤثر برای بهبود عملکرد اندوتلیال و تنظیم بیان آنزیم‌های NOS در این جمعیت، اهمیت ویژه‌ای دارد.

فعالیت بدنی منظم به عنوان یکی از مؤثرترین مداخلات غیر دارویی در پیشگیری و مدیریت دیابت نوع ۲ و عوارض مرتبط با آن شناخته می‌شود (۱۱). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند با بهبود حساسیت به انسولین، کاهش چربی بدن، بهبود پروفایل لیپیدی و کاهش التهاب سیستمیک، نقش مهمی در کنترل دیابت ایفا کند (۱۲–۱۴). تمرینات ورزشی مختلف از جمله تمرینات هوازی (استقامتی)، مقاومتی و ترکیبی، هر یک اثرات منحصر به فردی بر متابولیسم گلوکز، لیپیدها و عملکرد عروقی دارند (۱۵). تمرینات استقامتی عمدتاً از طریق افزایش مصرف اکسیژن، بهبود ظرفیت هوازی و کاهش مقاومت به انسولین عمل می‌کنند (۱۶)، در حالی که تمرینات مقاومتی با افزایش توده عضلانی و ارتقای متابولیسم پایه، تأثیر بسزایی در کنترل قند خون و ترکیب بدن دارند (۱۷). ترکیب این دو نوع تمرین (تمرینات ترکیبی) می‌تواند اثرات مضاعفی بر سلامت متابولیک و عروقی بیماران دیابتی داشته باشد.

یکی از مکانیزم‌های مهم اثرگذاری ورزش بر سلامت عروقی، افزایش تولید و دسترسی زیستی نیتریک اکساید از طریق تحریک eNOS و تعدیل بیان iNOS است (۱۸). شواهد حاکی از آن است که تمرینات ترکیبی می‌توانند با افزایش جریان خون و برش بر دیواره عروق، بیان eNOS را افزایش داده و تولید NO را تقویت کنند این فرآیند منجر به بهبود اتساع عروق، کاهش فشار خون و کاهش خطر آترواسکلروز می‌شود (۱۹). از سوی دیگر، برخی مطالعات نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند بیان iNOS را نیز تحت تأثیر قرار دهد؛ به گونه‌ای که در شرایط التهابی، کاهش بیان iNOS و کاهش تولید بیش از حد NO می‌تواند اثرات محافظتی داشته باشد (۲۰–۲۳). با این حال، پاسخ‌های مولکولی به تمرینات ورزشی ممکن است بسته به نوع، شدت، مدت و ترکیب تمرینات و همچنین ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه (سن، جنس، وضعیت متابولیک) متفاوت باشد.

در سال‌های اخیر، تمرکز ویژه‌ای بر نقش ورزش در تنظیم بیان ژن‌ها و پروتئین‌های مرتبط با عملکرد اندوتلیال و استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی شده است. مطالعات مولکولی نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی می‌توانند از طریق مسیرهای سیگنالینگ مختلف، بیان eNOS را افزایش داده و استرس اکسیداتیو را کاهش دهند (۲۴–۲۶).

با وجود شواهد متعددی که اثرات مثبت تمرینات ورزشی را بر عملکرد اندوتلیال و میزان دسترسی اکسید نیتریک (NO) در بیماران دیابتی نشان می‌دهند، هنوز ابهامات مهمی درباره مکانیسم‌های پاسخ نیتریک اکساید سنتاز (NOS) سرمی، به ویژه ایزوفرم‌های eNOS و iNOS، نسبت به انواع مختلف تمرینات، به خصوص تمرینات ترکیبی (همزمان هوازی و مقاومتی)، وجود دارد. بیشتر مطالعات پیشین یا بر مردان یا بر جمعیت‌های عمومی متمرکز بوده‌اند و کمتر به تفاوت‌های جنسیتی و ویژگی‌های خاص زنان میانسال دیابتی توجه شده است. از طرف دیگر، مدت زمان مداخله، شدت تمرینات و ترکیب بهینه تمرینات هوازی و مقاومتی از جمله متغیرهایی هستند که می‌توانند نتایج را تحت تأثیر قرار دهند و نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر هستند.

با توجه به اهمیت بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش خطر عوارض قلبی–عروقی در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲، بررسی اثر تمرینات ترکیبی بر سطوح سرمی eNOS و iNOS می‌تواند به ارائه راهکارهای عملی و مبتنی بر شواهد برای مدیریت بهتر این بیماران کمک کند. مطالعات کارآزمایی

In Press

Copyright ©The authors

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543



تصادفی با طراحی علمی دقیق، امکان مقایسه مستقیم اثرات انواع تمرینات و کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده را فراهم می‌سازند و می‌توانند نقش کلیدی در توسعه پروتکل‌های ورزشی مؤثر و ایمن برای این گروه جمعیتی ایفا کنند.

با توجه به شیوع بالای دیابت نوع ۲ در زنان میانسال، پیامدهای جدی این بیماری بر سلامت عروقی و اهمیت نیتریک اکساید سنتاز در تنظیم عملکرد عروق، پژوهش حاضر با هدف بررسی پاسخ نیتریک اکساید سنتاز سرمی به تمرینات ترکیبی در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ طراحی شده است.

## روش پژوهش

مطالعه حاضر با کد اخلاق IR.UMA.REC.1403.061 توسط کمیته اخلاق دانشگاه محقق اردبیلی تایید شده است. همچنین شماره ثبت کارآزمایی این مطالعه در سامانه IRCT به شماره IRCT20250405065220N1 می‌باشد.

پس از اتمام دوره هشت هفته‌ای تمرین ترکیبی، نمونه‌های خون پس‌آزمون از همه شرکت‌کنندگان در شرایط ناشتا و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین گرفته شد. خون‌گیری توسط تکنسین آزمایشگاه و از ورید بازویی دست چپ در حالت نشسته انجام شد. نمونه‌ها بلافاصله پس از جمع‌آوری، به مدت پنج دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند تا سرم جدا شود. سرم‌های به‌دست‌آمده در ویال‌هایی با برچسب مناسب ریخته شده و تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای منفی ۷۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. میزان نیتریک اکساید سرم (NO) با استفاده از کیت‌های آماده انسانی و روش رنگ‌سنجی اندازه‌گیری شد. همچنین، مقادیر سرمی (eNOS)، (iNOS)، انسولین و قند خون ناشتا (FBS) با بهره‌گیری از کیت‌های انسانی و دستگاه ELISA طبق دستورالعمل سازنده مورد سنجش قرار گرفت.

برنامه‌های تمرینی

طی هشت هفته، برنامه تمرین ترکیبی در سه نوبت هفتگی برگزار می‌شود. این برنامه شامل بخش‌هایی از تمرینات مقاومتی و استقامتی است که به نحوی تنظیم شده تا هر دو نوع تمرین سهم برابری در جلسات داشته باشند. (جدول ۱) همچنین برای اطمینان از دریافت کامل دوز تمرینی و افزایش اعتبار داخلی تحقیق، پایبندی شرکت‌کنندگان به پروتکل تمرینی (Adherence Rate) به‌دقت ثبت و پایش شد. به‌عنوان معیار، شرکت‌کنندگانی که در کمتر از ۸۵٪ کل جلسات تمرینی (یعنی کمتر از ۲۰ جلسه از ۲۴ جلسه هشت هفته‌ای) حضور داشتند، از ادامه مطالعه حذف شدند. در نهایت، میانگین نرخ پایبندی شرکت‌کنندگان در گروه تمرین ترکیبی به پروتکل، ۹۳٫۵٪ (معادل ۲۲ تا ۲۴ جلسه) بود که نشان‌دهنده تعهد بالا و اجرای موفقیت‌آمیز برنامه مداخله است.

برای تعیین مقدار یک تکرار بیشینه (RM۱)، از فرمول بارزکی استفاده شد تا ارزیابی دقیقی از قدرت بدنی شرکت‌کنندگان به‌دست آید و تصویری روشن از توانایی‌های آنها فراهم شود. فرمول تعیین یک تکرار بیشینه (RM۱) به شرح زیر است:

$$RM=(0.0278-(0.0278\times))/kg۱$$

این پروتکل‌های ورزشی بر اساس پژوهش‌های معتبر و مطابق با دستورالعمل‌های کالج پزشکی ورزشی آمریکا (ACSM) برای بیماران و سالمندان طراحی شده‌اند (۲۸).

## یافته‌ها

ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان (جدول ۴) اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی مانند سن، قد، وزن، اندازه‌گیری‌های قبل و بعد از مداخله شاخص توده بدنی (BMI)، نسبت دور کمر به دور باسن (WHR)، قند خون ناشتا (FBS) را در دو گروه شرکت‌کننده شامل تمرینات ترکیبی و گروه کنترل نشان می‌دهد.

پس از اطمینان از نرمال بودن توزیع داده‌ها (با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک)، برای تعیین تفاوت معنادار بین گروه تمرین و گروه کنترل در متغیرهای وابسته، از روش تحلیل کوواریانس چندمتغیره (MANCOVA) استفاده شد. پیش از اجرای MANCOVA، پیش‌فرض‌های لازم آماری بررسی شدند. از جمله این پیش‌فرض‌ها، فرض همگنی واریانس‌ها (آزمون لوین) و همچنین همگنی ماتریس‌های واریانس-کوواریانس بین متغیرهای وابسته با استفاده از آزمون Box's M مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج حاصل از آزمون Box's M ($p>0.001$) نشان داد که این فرض نقض نشده و استفاده از MANCOVA مجاز است. اندازه اثر نیز با استفاده از اتا مجذور جزئی ($\eta_p^2$) گزارش شد و سطح معناداری آماری $P\leq0.05$ در نظر گرفته شد.

بر اساس نتایج جدول تحلیل واریانس چندمتغیره (MANOVA)، پس از مداخله تفاوت معناداری بین گروه‌ها در سه شاخص قند خون ناشتا (FBS)، شاخص توده بدنی (BMI) و نیتریک اکساید (NO) مشاهده شد، به طوری که مقادیر F برای این متغیرها به ترتیب ۴،۰۲، ۳،۴۵ و ۸،۶۴ و سطوح معناداری آنها کمتر از ۰،۰۵ بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که مداخله تمرینی توانسته است به طور قابل توجهی قند خون ناشتا را کاهش داده، شاخص توده بدنی را بهبود بخشد و سطح نیتریک اکساید سرم را افزایش دهد. در مقابل، برای سایر متغیرها شامل وزن، نسبت دور کمر به باسن

In press

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

(WHR)، iNOS، eNOS و انسولین، اختلاف معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد (سطوح معناداری بالاتر از ۰,۰۵)، که بیانگر عدم تأثیر قابل توجه مداخله بر این شاخص‌ها در مدت زمان مطالعه است.

جدول ۱. جزئیات پروتکل جامع تمرین ترکیبی (Concurrent) هشت هفته‌ای

| فاز حرکت | نوع تمرین | ست‌ها × تکرار | شدت / بار تمرین | زمان استراحت | مدت زمان / تکرار | توضیحات گرم کردن |
|---|---|---|---|---|---|---|
| گرم کردن | هوازی سبک (دوچرخه یا تردمیل) | N/A | <٪۶۰HRmax | N/A | ۱۰ دقیقه | |
| گرم کردن | کشش پویا (اندام‌های تحتانی و بالایی) | N/A | N/A | N/A | ۵ دقیقه | |
| بخش مقاومتی | پرس سینه هالتر/دمبل | ۳ × ۱۰ | ۷۰ تا ٪۷۵ RM۱ | ۹۰ ثانیه | | توالی: حرکت بالاتنه ⟵ پایین‌تنه |
| بخش مقاومتی | پرس پا/اسکات دستگاه | ۳ × ۱۲–۱۰ | ۷۰ تا ٪۷۵ RM۱ | ۹۰ ثانیه | | ۲ دقیقه استراحت بین حرکت |
| بخش مقاومتی | زیر بغل سیم‌کش/قایقی | ۳ × ۱۲–۱۰ | ۷۰ تا ٪۷۵ RM۱ | ۹۰ ثانیه | | ۲ دقیقه استراحت بین حرکت |
| بخش مقاومتی | جلو ران / پشت پا | ۳ × ۱۲–۱۰ | ۶۵ تا ٪۷۵ RM۱ | ۹۰ ثانیه | | ۲ دقیقه استراحت بین حرکت |
| بخش مقاومتی | ...) دو حرکت ایزوله دیگر( | ۳ × ۱۰ | ۶۵ تا ٪۷۵ RM۱ | | ۶۰ ثانیه | مجموعاً ۳۰ دقیقه |
| بخش هوازی | تردمیل یا دوچرخه ثابت (پیوسته) | N/A | ۶۰ تا ٪۷۰ HRmax | N/A | ۲۰ تا ۳۰ دقیقه | |
| سرد کردن | راه رفتن سبک / کشش ایستا | N/A | N/A | N/A | ۱۰ دقیقه | |

جدول ۲. پیشرفت هفتگی شدت تمرین با مدت زمان تمرین

| هفته | شدت (درصد یک تکرار بیشینه) | شدت (درصد حداکثر ضربان قلب) | مدت زمان (دقیقه) |
|---|---|---|---|
| هفته ۱ | ٪۴۰ | ٪۴۰ | ۳۰ |
| هفته ۲ | ٪۴۰ | ٪۴۰ | ۳۰ |
| هفته ۳ | ٪۴۵ | ٪۴۵ | ۳۰ |
| هفته ۴ | ٪۵۰ | ٪۵۰ | ۳۰ |
| هفته ۵ | ٪۵۵ | ٪۵۵ | ۳۰ |
| هفته ۶ | ٪۶۰ | ٪۶۰ | ۳۰ |
| هفته ۷ | ٪۶۵ | ٪۶۵ | ۳۰ |
| هفته ۸ | ٪۷۵ | ٪۷۰ | ۳۰ |

جدول۳. مقادیر میانگین ±انحراف معیار متغیرهای ترکیب بدن و قند خون در گروه‌های تمرین ترکیبی و کنترل در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون

| متغیر | واحد اندازه‌گیری | مرحله اندازه‌گیری | گروه تمرین ترکیبی (Mean±SD) | گروه کنترل (Mean±SD) |
|---|---|---|---|---|
| سن | سال | پایه | ۵/۹۹ ± ۵۰/۱۴ | ۸/۲۲ ± ۴۹/۲۷ |
| قد | سانتی‌متر | پایه | ۳/۱۲ ± ۱۵۸/۱۴ | ۶,۶۶ ± ۱۵۴/۸۶ |
| وزن | کیلوگرم | پیش‌آزمون | ۸/۳۰ ± ۶۷/۹۵ | ۷/۸۰ ± ۷۰/۹۳ |
| | | پس‌آزمون | ۶/۳۳ ± ۶۲/۲۰ | ۷/۶۳ ± ۷۰/۸۱ |
| شاخص توده بدنی (BMI) | kg/m² | پیش‌آزمون | ۲/۶۶ ± ۲۷/۳۰ | ۳/۸۹ ± ۳۰/۰۱ |
| | | پس‌آزمون | ۲/۴۵ ± ۲۶/۰۷ | ۴/۱۱ ± ۲۹/۸۲ |

In press

Copyright ©The authors

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543



| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| نسبت دور کمر به باسن (WHR) | - | پیش‌آزمون | ۰/۸۵ ± ۰/۰۳ | ۰/۸۷ ± ۰/۳۷ |
| | | پس‌آزمون | ۰/۸۳ ± ۰/۰۲ | ۰/۸۶ ± ۰/۰۳ |
| قند خون ناشتا (FBS) | mg/dL | پیش‌آزمون | ۲۱۱/۷۱ ± ۵۰/۷۱ | ۱۹۴/۲۹ ± ۳۷/۷۹ |
| | | پس‌آزمون | ۱۷۱/۱۴ ± ۴۴/۷۳ | ۱۷۸/۱۴ ± ۳۲/۶۱ |
| نیتریک اکساید (NO) | µmol/L | پیش‌آزمون | ۳۰/۵۰ ± ۵/۲۰ | ۳۱/۱۰ ± ۵/۱۰ |
| | | پس‌آزمون | ۳۷/۸۰ ± ۴/۸۰ | ۳/۰۰ ± ۵/۲۰ |
| نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) | ng/mL | پیش‌آزمون | ۵/۰۰ ± ۰/۹۰ | ۵/۱۰ ± ۰/۹۵ |
| | | پس‌آزمون | ۵/۱۰ ± ۰/۸۵ | ۵/۱۵ ± ۰/۹۰ |
| نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS) | ng/mL | پیش‌آزمون | ۳/۲ ± ۰/۷۵ | ۳/۳۰ ± ۰/۷۸ |
| | | پس‌آزمون | ۳/۵۰ ± ۰/۷۲ | ۳/۳۵ ± ۰/۷۵ |

نمودار ۱. متغیرهای با تأثیر معنی‌دار (NO وFBS)

:در گروه تمرین، شاهد افزایش قابل توجه مقدار NOهستیم (از۳۰/۵۰ به۳۷/۸۰) که نشان‌دهنده بهبود عملکرد عروقی است. این افزایش در گروه کنترل ناچیز است.
FBS :در گروه تمرین، شاهد کاهش چشمگیر قند خون ناشتا (از ۲۱۱/۷۱ به ۱۷۱/۱۴) هستیم. اگرچه در گروه کنترل نیز کاهش دیده می‌شود (احتمالاً به دلیل دارو یا رژیم)، کاهش در گروه تمرین بیشتر است.

In press

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

نمودار ۲. متغیرهای با تأثیر غیر معنی‌دار(eNOS وiNOS)

eNOS: مقادیر در هر دو گروه در طول دوره مطالعه تقریباً ثابت مانده است که با P –value غیر معنی‌دار (P=۰/۵۳) مطابقت دارد.
iNOS: اگرچه یک افزایش کوچک در گروه تمرین وجود دارد، اما این تغییر از لحاظ آماری در مقایسه با گروه کنترل، معنی‌دار نیست (P=۰/۱۵)

جدول ۵. نتایج تحلیل واریانس چندمتغیره (MANOVA) برای مقادیر پس‌آزمون شاخص‌های متابولیک و نیتریک‌اکساید سنتاز در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲.

| منبع | متغیر وابسته | مجموع مربعات نوع سوم | درجه آزادی | میانگین مربع | F | معناداری Sig).( | اندازه اثر |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| گروه‌ها | قندو خون ناشتا پس‌آزمون | ۱۰۱۸۱/۱۱ | ۱ | ۱۰۱۸۱/۱۱ | ۴/۰۲ | ٭۰/۰۱ | ۰/۱۴ |
| | وزن پس‌آزمون | ۲۷۶/۴۱ | ۱ | ۲۷۶/۴۱ | ۰/۸۴ | ۰/۳۷ | ۰/۰۳ |
| | شاخص توده بدنی پس‌ازمون | ۱۴۸/۷۳ | ۱ | ۱۴۸/۷۳ | ۳/۴۵ | ۰/۰۷ | ۰/۱۱ |
| | نسبت دور کمر به باسن پس آزمون | ۰/۰۱۲ | ۱ | ۰/۰۱۲ | ۱/۷۳ | ۰/۲۱ | ۰/۰۶ |
| | پس‌آزمونNo اکسید نیتریک | ۱۷۱۶/۹۷ | ۱ | ۱۷۱۶/۹۷ | ۸/۶۴ | ٭٭۰/۰۰۱ | ۰/۲۴ |
| | iNOSاکسید نیتریک سنتاز القایی پس‌آزمون | ۱۳/۷۸ | ۱ | ۱۳/۷۸ | ۴/۲۶ | ۰/۱۵ | ۰/۰۸ |
| | اکسید نیتریک سنتاز اندوتلیال پس‌آزمونeNOS | ۱۸/۹۲ | ۱ | ۱۸/۹۲ | ۰/۴۰۰ | ۰/۵۳ | ۰/۰۱ |
| | انسولین پس‌آزمون | ۱۱۰/۲۳ | ۱ | ۱۱۰/۲۳ | ۰/۹۷ | ۰/۳۳ | ۰/۰۳ |

□ **روش تحلیل** :تحلیل کوواریانس چندمتغیره (MANCOVA) با کنترل مقادیر پیش‌آزمون به عنوان کوواریت.
□ **علائم معنی‌داری** *P<۰/۰۵ و ** P<۰/۰۱
□ **درجه آزادی** df :صورت برابر ۱ (اثر گروه) و dfمخرج (خطا) برابر ۲۷ است.

In Press

Copyright ©The authors

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543



## بحث

مطابق با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر، اجرای هشت هفته تمرینات ترکیبی (استقامتی-مقاومتی) در زنان میانسال مبتلا به دیابت نوع دو منجر به بهبود معنادار در برخی شاخص‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی مربوط به متابولیسم بدن و سلامت عروق خونی شد. به طور مشخص، کاهش معنادار قند خون ناشتا (**FBS**)، کاهش شاخص توده بدنی (**BMI**) و افزایش سطح نیتریک اکساید سرم (**NO**) در گروه مداخله مشاهده گردید. این در حالی است که تغییرات معناداری در وزن، نسبت دور کمر به باسن (**WHR**)، سطوح سرمی **iNOS**، **eNOS** و انسولین بین دو گروه دیده نشد. کاهش معنادار قند خون ناشتا و بهبود **BMI** پس از هشت هفته تمرین ترکیبی مطالعه حاضر، با نتایج پژوهش طیبی و همکاران (۲۰۱۶) همسو است و هر دو تأکید دارند که تمرینات ترکیبی (استقامتی-مقاومتی) نسبت به تمرینات منفرد، اثرات مطلوب‌تری بر شاخص‌های متابولیک و ترکیب بدن دارند (۲۹). در مطالعه طیبی و همکاران، اجرای هشت هفته تمرین ترکیبی در مردان جوان غیرورزشکار مبتلا به چاقی منجر به کاهش معنادار درصد چربی بدن، گلوکز پلاسما و مقاومت به انسولین شد و این اثرات نسبت به تمرینات صرفاً استقامتی یا مقاومتی برجسته‌تر بود. همچنین یوهانسن، نیل ام. و همکاران (۲۰۱۶) نشان داده‌اند که فعالیت بدنی منظم، به ویژه تمرینات ترکیبی، می‌تواند حساسیت به انسولین را افزایش داده، مصرف گلوکز عضلانی را بهبود بخشد و در نتیجه کنترل گلیسمی را در بیماران دیابتی ارتقا دهد، که از این نظر با مطالعه حاضر همسو می‌باشد. (۳۰). در مطالعه حاضر افزایش معنادار سطح نیتریک اکساید (**NO**) سرم پس از مداخله، یافته‌ای ارزشمند است که نقش ورزش را در بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش خطر عوارض قلبی-عروقی در بیماران دیابتی نشان می‌دهد. مطابق با مکانیسم‌های فیزیولوژیک، افزایش جریان خون و برش بر دیواره عروق طی فعالیت بدنی، منجر به تحریک آنزیم **eNOS** و افزایش تولید **NO** می‌شود که به اتساع عروق، کاهش فشار خون و بهبود هموستاز عروقی کمک می‌کند. یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج پژوهش فرانسوا و همکاران (۲۰۱۶) از نظر تأثیر ورزش بر عملکرد اندوتلیال در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تا حد زیادی همسو است، مطالعه فرانسوا و همکاران نشان داد که یک جلسه ورزش تناوبی مقاومتی (**R-INT**) به طور فوری عملکرد اندوتلیال را در بیماران دیابت نوع ۲ بهبود می‌بخشد و این اثر نسبت به گروه کنترل و ورزش تناوبی کاردیو (**C-INT**) قوی‌تر است، که با افزایش درصد اتساع ناشی از جریان (**FMD٪**) تا دو ساعت پس از ورزش همراه بود(۳۱). مطالعه حاضر نیز با اجرای هشت هفته تمرین ترکیبی (مقاومتی-استقامتی) در زنان میانسال مبتلا به دیابت نوع دو، افزایش قابل توجه سطح نیتریک اکساید سرم (**NO**) را گزارش کرده که نشان‌دهنده بهبود عملکرد اندوتلیال و افزایش دسترسی زیستی **NO** است؛ این یافته‌ها با نتایج فرانسوا و همکاران همسو بوده و نقش کلیدی **NO** در سلامت عروقی را تأیید می‌کند. همچنین مطالعه اولور و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که دیابت نوع ۲ باعث اختلال در عملکرد ریزرگ‌ها و کاهش گشادکنندگی عروق می‌شود، اما تمرینات استقامتی، سرعتی تناوبی و مقاومتی می‌توانند این عملکرد را بهبود بخشند و سیگنالینگ انسولین و رقیق شدن مویرگ‌ها در عضله اسکلتی را کاهش دهند که منجر به افزایش تحویل و جذب گلوکز می‌شود. این پژوهش تأکید می‌کند که تمرینات مقاومتی که بخش‌های بیشتری از توده عضلانی اسکلتی را فعال می‌کنند، بیشترین تأثیر مثبت را بر عملکرد ریزعروقی دارند (۳۲). این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر همسو است، چرا که هر دو بر نقش مهم تمرینات مقاومتی و ترکیبی در بهبود عملکرد متابولیک و عروقی بیماران دیابتی تأکید دارند. مطالعه حاضر افزایش سطح نیتریک اکساید سرم را به عنوان نشانه بهبود عملکرد اندوتلیال گزارش کرده، در حالی که پژوهش اولور به بهبود گشادکنندگی عروق ریزرگ‌ها اشاره دارد؛ هر دو نشان‌دهنده بهبود سلامت عروقی و کنترل بهتر قند خون در بیماران دیابتی هستند. مطالعه سیلز و همکاران (۲۰۱۸) که به بررسی اثرات هشت هفته تمرین مقاومتی بر غلظت نیتریت **(NO)** و فشار خون در بزرگسالان مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد غیر دیابتی پرداخت، نشان داد که این مداخله ورزشی به طور معنادار سطح **NO** را افزایش نمی‌دهد و کاهش قابل توجهی در فشار خون ایجاد نمی‌کند، اگرچه از افزایش فشار خون در گروه دیابتی جلوگیری کرد (۳۳). این نتایج تا حدی با مطالعه حاضر که افزایش معنادار سطح نیتریک اکساید سرم **(NO)** پس از هشت هفته تمرین ترکیبی در زنان میانسال دیابتی را گزارش کرده، ناهمسو است. تفاوت در نوع تمرین (تمرین ترکیبی مقاومتی-استقامتی در مطالعه حاضر در مقابل تمرین مقاومتی تنها در مطالعهٔ سیلز) و احتمالاً تفاوت در جمعیت مورد مطالعه و شدت تمرینات می‌تواند علت این ناهمسویی باشد. با این حال، هر دو مطالعه در این نکته همسو هستند که تمرینات ورزشی می‌توانند به کنترل بهتر فشار خون کمک کرده و از افزایش آن جلوگیری کنند، به ویژه در بیماران دیابتی. بنابراین، اگرچه نتایج مربوط به تغییرات **NO** متفاوت است، هر دو پژوهش بر اهمیت مداخلات ورزشی در مدیریت عوامل خطر قلبی-عروقی در دیابت نوع دو تأکید دارند. همچنین عدم تغییر معنادار سطوح **eNOS** و **iNOS** در این مطالعه، می‌تواند به دلایل مختلفی از جمله مدت زمان نسبتاً کوتاه مداخله (هشت هفته)، شدت متوسط تمرینات، تفاوت‌های فردی در پاسخ به ورزش، و یا حساسیت پایین روش‌های اندازه‌گیری مربوط باشد. به طور مثال مطالعه برینکمن و همکاران (۲۰۱۷) نشان

In Press

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

داد که تمرین استقامتی باعث بهبود متابولیسم اکسید نیتریک و کاهش قابل توجه پروتئین **iNOS** در عضله اسکلتی مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود، که با یافته‌های مطالعه حاضر درباره افزایش نیتریک اکساید سرم **(NO)** و بهبود عملکرد اندوتلیال همسو است. اگرچه تمرین ترکیبی به بهبود معنادار شاخص‌های قند خون و سطح **NO** منجر شد، اما در این مطالعه تغییرات معناداری در سطح سرمی ایزوفرم‌های **eNOS** و **iNOS** مشاهده نشد. این یافته، بحث در مورد "دوز بهینه تمرین" برای ایجاد تطابق‌های مولکولی در بیماران دیابتی را مطرح می‌سازد. احتمالاً، مدت زمان نسبتاً کوتاه (۸ هفته) و شدت متوسط پروتکل تمرینی ترکیبی ما، برای ایجاد فشار مکانیکی یا متابولیکی لازم و کافی جهت القای رونویسی ژنی یا افزایش بیان پروتئینی این آنزیم‌ها، به‌ویژه در بافت‌های اندوتلیوم عروق یا سلول‌های ایمنی، کفایت نکرده است. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که برای القای تغییرات قابل توجه در **eNOS** و **iNOS**، ممکن است نیاز به پروتکل‌های تمرینی با شدت بالاتر (مانند تمرینات تناوبی با شدت بالا – **HIIT**) یا مدت زمان طولانی‌تر (بیش از ۱۲ هفته) باشد تا سازوکارهای آنزیمی این آنزیم‌ها فعال شوند. از طرف دیگر، نیز ممکن است تغییرات در این آنزیم‌ها در سطح بافتی (مثلاً عضلات یا اندوتلیوم) رخ داده باشد اما در سطح سرمی منعکس نشده باشد (۳۴).

## محدودیت‌های تحقیق

یکی از محدودیت‌های روش‌شناختی اصلی مطالعه حاضر، عدم وجود گروه‌های تمرین مقاومتی و هوازی به‌صورت مجزا است. طراحی مطالعه تنها به بررسی اثر تمرین ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل پرداخت. از این رو، اثرات تفکیکی و اختصاصی هر یک از این مداخلات به تنهایی، بر ایزوفرم‌های نیتریک اکساید سنتاز و شاخص‌های متابولیکی، مشخص نیست. برای دستیابی به درک عمیق‌تر از مکانیسم اثر (به‌ویژه در سطوح مولکولی)، پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی با طراحی ۴ گروهی (شامل گروه‌های تمرین استقامتی به‌تنهایی، مقاومتی به‌تنهایی، ترکیبی، و کنترل) انجام شوند تا بتوان به‌طور دقیق‌تری سهم هر نوع تمرین را در بهبود وضعیت زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ تعیین نمود. یکی دیگر از ملاحظات روش‌شناختی این مطالعه به زمان‌بندی نمونه‌گیری سرمی باز می‌گردد. مولکول‌هایی نظیر نیتریک اکساید **(NO)** و برخی از ایزوفرم‌های سنتاز آن، پاسخ‌های حاد سریعی نسبت به یک جلسه تمرینی دارند. نمونه‌گیری ما ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی انجام شد که تنها پاسخ‌های تطابقی و مزمن حاصل از هشت هفته تمرین را منعکس می‌کند، نه تغییرات حاد را. پژوهش‌های آتی می‌توانند با انجام نمونه‌گیری در چندین نقطه زمانی (مانند بلافاصله، ۲۴ ساعت، و ۴۸ ساعت پس از جلسات تمرین در طول دوره مطالعه) دیدگاه کامل‌تر و دقیق‌تری از سینتیک پاسخ‌ها و نیمه‌عمر این مولکول‌های زیستی ارائه دهند. علاوه بر این، در این مطالعه رژیم غذایی شرکت‌کنندگان به‌طور رسمی و دقیق توسط متخصص تغذیه کنترل نشد و تنها به آن‌ها تأکید شد که الگوهای غذایی معمول خود را حفظ کنند. نوسانات یا تغییرات ناخواسته در دریافت کالری و درشت‌مغذی‌ها می‌تواند به‌عنوان یک متغیر مخدوش‌کننده بر شاخص‌های متابولیک و پاسخ‌های سرمی نیتریک اکساید سنتاز تأثیر بگذارد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، برای افزایش کنترل بر متغیرها، یک برنامه تغذیه‌ای استاندارد و نظارت‌شده ارائه گردد.

علاوه بر موارد فوق، یک محدودیت روش‌شناختی مهم دیگر مربوط به نحوه کنترل شدت تمرین هوازی است. در این پژوهش، تنظیم شدت صرفاً بر اساس درصد ضربان قلب ذخیره**(HRR)** یا حداکثر ضربان قلب **($HR_{max}$)** انجام شد. با توجه به شیوع احتمالی نوروپاتی اتونومیک (**Autonomic Neuropathy**) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، ممکن است پاسخ ضربان قلب به تمرین در این افراد دچار اختلال باشد و ضربان قلب معیار دقیق و قابل اعتمادی برای اندازه‌گیری شدت نباشد. بنابراین، عدم استفاده از مقیاس ادراک فشار (**RPE**) یا تست‌های تحمل هوازی در کنار ضربان قلب، به‌عنوان یک محدودیت تخصصی در طراحی پروتکل تمرینی این جمعیت خاص در نظر گرفته می‌شود. پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی از ترکیب معیارها (مانانند **HRR** به همراه **RPE**) برای کنترل بهتر شدت تمرین استفاده نمایند. همچنین حجم نمونه نسبتاً کوچک (۱۵ نفر در هر گروه) یک محدودیت آماری مهم محسوب می‌شود. با این حجم نمونه، قدرت آماری **(Statistical Power)** مطالعه برای تشخیص تفاوت‌های کوچک یا متوسط بین گروه‌ها در متغیرهای وابسته، به‌ویژه در متغیرهایی نظیر **eNOS**، **iNOS** و انسولین، کاهش می‌یابد. اگرچه اندازه‌های اثر **(Effect Sizes)** برای برخی متغیرها مشاهده شد، اما عدم دستیابی به سطح معناداری آماری (**$P<0.05$**) در این متغیرها، می‌تواند ناشی از خطای نوع دوم (**TypeII Error**) و قدرت آماری ناکافی باشد، نه لزوماً عدم تأثیر واقعی مداخله. پژوهش‌های آتی با حجم نمونه بزرگ‌تر توصیه می‌شوند تا بتوانند با دقت بیشتری، اثرات تمرین ترکیبی بر این مولکول‌های مهم را بررسی کنند.

یکی از محدودیت‌های مهم دیگر، مدت زمان ۸ هفته‌ای مداخله است. اگرچه این مدت زمان رایج است، اما با توجه به عدم تغییر معنادار در برخی متغیرهای مولکولی نظیر **eNOS** و**iNOS** ، ممکن است این دوره برای ایجاد تطابق‌های مزمن و پایدار در مسیرهای سیگنالینگ نیتریک اکساید سنتاز کافی نباشد. پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی از پروتکل‌هایی با مدت زمان طولانی‌تر (مانند ۱۲ تا ۱۶ هفته) استفاده کنند تا اثرات مزمن‌تر بررسی شود.

In Press

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

## نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تمرینات ترکیبی منظم می‌تواند نقش مؤثری در بهبود کنترل قند خون، کاهش شاخص توده بدنی و افزایش سطح نیتریک اکساید سرم در زنان مبتلا به دیابت نوع دو ایفا کند. اگرچه تغییرات معناداری در سطوح **eNOS** و **iNOS** مشاهده نشد، اما افزایش **NO** به عنوان شاخص عملکرد اندوتلیال، اهمیت ویژه‌ای در پیشگیری از عوارض قلبی-عروقی دارد. این یافته‌ها بر ضرورت گنجاندن برنامه‌های تمرین ترکیبی در پروتکل‌های درمانی غیر دارویی بیماران دیابتی، به ویژه زنان میانسال، تأکید می‌کند.

## تشکر و قدردانی

از تمامی دوستان و همکارانی که در اجرای این مطالعه ما را حمایت کردند، به ویژه شرکت‌کنندگان محترم و تیم متخصص آزمایشگاه، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم. همراهی و همکاری شما عامل اصلی تحقق موفقیت این تحقیق بود.

## تضاد منافع

در این پژوهش، نویسندگان هیچگونه تعارض منافع مالی، شخصی یا حرفه‌ای نداشته‌اند و کلیه مراحل تحقیق با رعایت کامل اصول اخلاقی و بدون دخالت منافع جانبی انجام شده است.

**Reference**

1. Regufe VM, Pinto CM, Perez PM. Metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: A review of current evidence. Porto biomedical journal. 2020;5(6):e101.
2. Organization WH. Managing epidemics: key facts about major deadly diseases: World Health Organization; 2023.
3. Rachdaoui N. Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. International journal of molecular sciences. 2020;21(5):1770.
4. Chen J-y, Ye Z-x, Wang X-f, Chang J, Yang M-w, Zhong H-h, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018;97:423-8.
5. Gantner BN, LaFond KM, Bonini MG. Nitric oxide in cellular adaptation and disease. Redox Biology. 2020;34:101550.
6. Hosseini N, Kourosh-Arami M, Nadjafi S, Ashtari B. Structure, distribution, regulation, and function of splice variant isoforms of nitric oxide synthase family in the nervous system. Current Protein and Peptide Science. 2022;23(8):510-34. [In Persian]
7. Tran N, Garcia T, Aniqa M, Ali S, Ally A, Nauli SM. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and the cardiovascular system: in physiology and in disease states. American journal of biomedical science & research. 2022;15(2):153.
8. Shati AA, Maarouf A, Dawood AF, Bayoumy NM, Alqahtani YA, A. Eid R, et al. Lower Extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus: metformin inhibits femoral artery ultrastructural alterations as well as vascular tissue levels of AGEs/ET-1 Axis-mediated inflammation and modulation of vascular iNOS and eNOS expression. Biomedicines. 2023;11(2):361.
9. Man AW, Li H, Xia N. Impact of lifestyles (diet and exercise) on vascular health: oxidative stress and endothelial function. Oxidative medicine and cellular longevity. 2020;2020(1):1496462.
10. Wang C, Zhang W, Wang Y, Wan H, Chen Y, Xia F, et al. Novel associations between sex hormones and diabetic vascular complications in men and postmenopausal women: a cross-sectional study. Cardiovascular Diabetology. 2019;18:1-11.
11. Raveendran AV, Chacko EC, Pappachan JM. Non-pharmacological treatment options in the management of diabetes mellitus. European endocrinology. 2018;14(2):31.
12. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. European journal of clinical investigation. 2017;47(8):600-11.
13. Carbone S, Del Buono MG, Ozemek C, Lavie CJ. Obesity, risk of diabetes and role of physical activity, exercise training and cardiorespiratory fitness. Progress in cardiovascular diseases. 2019;62(4):327-33.
14. Kumar AS, Maiya AG, Shastry B,

In Press

Copyright ©The authors

Jordao MT, Oliveira EM, Michelini LC, et al. Molecular pathways involved in aerobic exercise training enhance vascular relaxation. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2020;52(10):2117-26.
25. Yol Y, Turgay F, Yigittürk O, Aşıkovalı S, Durmaz B. The effects of regular aerobic exercise training on blood nitric oxide levels and oxidized LDL and the role of eNOS intron 4a/b polymorphism. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2020;1866(12):165913.
26. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging. International journal of molecular sciences. 2022;23(15):8713.
27. DELLA GUARDIA L. Exercise and non-pharmacological interventions to improve metabolic health and well-being in chronic conditions. 2024.
28. Libardi CA, De Souza GV, Cavaglieri CR, Madruga VA, Chacon-Mikahil MP. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF-α, IL-6, and CRP. Med Sci Sports Exerc. 2012;44(1):50-6.
29. Tayebi SM, Saeidi A, Khosravi M. Single and concurrent effects of endurance and resistance training on plasma visfatin, insulin, glucose and insulin resistance of non-athlete men with obesity. Annals of Applied Sport Science. 2016;4(4):21-31. [In Persian]
30. Johannsen NM, Swift DL, Lavie CJ, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Combined aerobic and resistance training effects on glucose homeostasis, fitness, and other major health indices: a review of current guidelines. Sports Medicine. 2016;46:1809-18.
31. Francois ME, Durrer C, Pistawka KJ, Halperin FA, Little JP. Resistance-based interval exercise acutely improves endothelial function in type 2 diabetes. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2016;311(5):H1258-H67.
32. Olver TD, Laughlin MH. Endurance, interval sprint, and resistance exercise training: impact on microvascular dysfunction in type 2 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.
15. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. Frontiers in cardiovascular medicine. 2018;5:408204.
16. Di Meo S, Iossa S, Venditti P. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training. Journal of Endocrinology. 2017;234(3):R159-R81.
17. Consitt LA, Dudley C, Saxena G. Impact of endurance and resistance training on skeletal muscle glucose metabolism in older adults. Nutrients. 2019;11(11):2636.
18. Daiber A, Xia N, Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. International journal of molecular sciences. 2019;20(1):187.
19. Suvorava T, Cortese-Krott MM. Exercise-induced cardioprotection via eNOS: a putative role of red blood cell signaling. Current medicinal chemistry. 2018;25(34):4457-74.
20. Silva JF, Correa IC, Diniz TF, Lima PM, Santos RL, Cortes SF, et al. Obesity, inflammation, and exercise training: relative contribution of iNOS and eNOS in the modulation of vascular function in the mouse aorta. Frontiers in physiology. 2016;7:386.
21. Anavi S, Tirosh O. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions. Free Radical Biology and Medicine. 2020;146:16-35.
22. Hassan MI, Ali FE, Shalkami A-GS. Role of TLR-4/IL-6/TNF-α, COX-II and eNOS/iNOS pathways in the impact of carvedilol against hepatic ischemia reperfusion injury. Human & Experimental Toxicology. 2021;40(8):1362-73. [In Persian]
23. Su Z, Ye J, Qin Z, Ding X. Protective effects of madecassoside against Doxorubicin induced nephrotoxicity in vivo and in vitro. Scientific reports. 2015;5(1):18314.
24. Paula SM, Fernandes T, Couto GK,

In Press

Copyright ©The authors 

http://dx.doi.org/10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543



diabetes. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2016;310(3):H337-H50.

33. Sales MM, de Sousa CV, de Paula Santana HA, Motta-Santos D, Barbosa LP, Santos PA, et al. Nitric oxide and blood pressure responses to short-term resistance training in adults with and without type-2 diabetes: a randomized controlled trial. Sport Sciences for Health. 2018;14:597-606.

34. Brinkmann C, Schulte-Körne B, Grau M, Obels S, Kemmerling R, Schiffer T, et al. Effects of endurance training on the skeletal muscle nitric oxide metabolism in insulin-independent type 2 diabetic men—a pilot study. Metabolic syndrome and related disorders. 2017;15(1):52-8.

In press

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University