

Original Article

The effect of *Punica granatum* L. along with aerobic training on resistin, serum adiponectin and insulin resistance in women with type 2 diabetes

Abdi A^{*}, Mohajer Iravani O

Department of Sport Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, I. R. Iran.

Received: 2017/06/19 | Accepted: 2017/11/6

Abstract:

Background: Factors secreted from adipocytes, such as resistin and adiponectin can affect peripheral insulin resistance and type 2 diabetes. Physical activity and pomegranate, which has both anti-inflammatory and antioxidant properties can affect resistin and adiponectin. The aim of this study was to examine the effect of *Punica granatum* L. along with aerobic training on serum resistin, adiponectin and insulin resistance in women with type 2 diabetes.

Materials and Methods: In this study, 33 diabetic women with type 2 diabetes were selected from Babol city and were randomly divided into four groups (control, *P. granatum* L., training and *P. granatum* L.+ training). The training groups participated in an aerobic training for six weeks, three sessions a week (60% to 75% of the reserved heart rate and for 25 to 45 min). The control groups of *P. granatum* L. and *P. granatum* L. + training were fed 150 mL of *P. granatum* L. for six weeks (at about 18 p.m). Two days before and after the protocol, blood samples were taken.

Results: The results showed that there was no significant difference in the serum resistin levels among the three experimental groups. Also, the results showed a significant difference between adiponectin levels and insulin resistance in four groups.

Conclusions: It seems that aerobic training and *P. granatum* L. and combination of both can have anti-inflammatory and antioxidant effects on reduction of adiponectin and insulin resistance in women with type 2 diabetes.

Keywords: Aerobic exercise, *Punica granatum* L., Resistin, Adiponectin, Type 2 diabetes

* Corresponding Author.

Email: a.abdi58@gmail.com

Tel: 0098 911 3001 960

Fax: 0098 1143 217 009

IRCT Registration No. IRCT20140415017288N5

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2018; Vol. 21, No 6, Pages 39-47

Please cite this article as: Abdi A, Mohajer Iravani O. The effect of *Punica granatum* L. along with aerobic training on resistin, serum adiponectin and insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Feyz* 2018; 21(6): 39-47.

اثر عصاره میوه انار (*Punica granatum L.*) همراه با تمرین هوازی بر رزیستین، آدیپونکتین سرمی و مقاومت به انسولین زنان مبتلا به دیابت نوع دو

احمد عبدی^{۱*}، ارد مهاجر ابروانی^۱

خلاصه:

سابقه و هدف: عوامل مترشحه از آدیپوسیت‌ها مثل رزیستین و آدیپونکتین بر مقاومت محیطی به انسولین و دیابت نوع دو تاثیر دارند. فعالیت‌های بدنی و انار دارای خاصیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی بوده که بر رزیستین و آدیپونکتین تاثیرگذارند. هدف از این پژوهش بررسی اثر مصرف عصاره میوه انار همراه با تمرین هوازی بر رزیستین، آدیپونکتین سرمی و مقاومت به انسولین زنان مبتلا به دیابتی نوع دو می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۳۳ نفر زن مبتلا به دیابت نوع دو از شهرستان بابل انتخاب شده و به‌طور تصادفی به چهار گروه (کنترل، عصاره میوه انار، تمرین و عصاره میوه انار-تمرین) تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به‌مدت شش هفته، هر هفته سه جلسه (با شدت ۶۰ تا ۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره و مدت ۲۵ تا ۴۵ دقیقه) در برنامه تمرینی هوازی شرکت کردند. گروه‌های کنترل-عصاره میوه انار و عصاره میوه انار-تمرین، ۱۵۰ میلی‌لیتر عصاره میوه انار را به مدت شش هفته (حدود ساعت ۱۸ عصر) مصرف نمودند. دو روز قبل و بعد از اجرای پروتکل، خون‌گیری انجام شد.

نتایج: یافته‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین سطوح رزیستین در سه گروه تجربی وجود ندارد. همچنین، نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین سطوح آدیپونکتین و مقاومت به انسولین در هر چهار گروه وجود دارد.

نتیجه‌گیری: در مجموع می‌توان گفت تمرین و عصاره میوه انار و ترکیب این دو از طریق کاهش آدیپونکتین و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع دو اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی نشان می‌دهند.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، عصاره میوه انار، رزیستین، آدیپونکتین، دیابت نوع دو

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۹۷، صفحات ۴۷-۳۹

مقدمه

این هورمون متعلق به خانواده‌ای از پروتئین‌های با انتهای کربوکسیل غنی از سیستین می‌باشد که به RELM (مولکولی شبیه رزیستین) یا FIZZ (فاکتور موجود در ناحیه) نیز معروف است. در برخی مطالعات رزیستین یک فاکتور پاتوژنیک درگیر در مکانیسم‌های متابولیکی و التهاب‌زایی که منجر به دیابت می‌شود معرفی شده است [۵،۴]. نقش رزیستین در مقاومت به انسولین در انسان به‌خوبی شناسایی نشده، اما پیشنهاد گردیده که تغییر در توالی پروموتور ژن رزیستین که منجر به افزایش یا کاهش بیان این ژن می‌گردد از طریق تغییر در گلوکز ناشتا و میزان انسولین در ایجاد مقاومت به انسولین و یا بهبود پاسخ‌دهی اندام‌های هدف به این هورمون نقش مهمی را ایفا می‌کند. [۷،۶]. به‌نظر می‌رسد حذف این آدیپوکاین باعث بهبود حساسیت به انسولین و سطح گلوکز خون می‌شود، درحالی‌که بیان و یا اضافه شدن برون‌زاد آن باعث مختل شدن فعالیت انسولین و متابولیسم گلوکز در جوندگان می‌شود [۸]. بنابراین، دیابت نوع دو بالقوه با سرکوب سرمی رزیستین قابل پیشگیری است. آدیپونکتین یکی دیگر از آدیپوکاین‌هاست که دارای ویژگی‌های ضدالتهابی و حفاظتی می‌باشد و باعث کاهش مقاومت به انسولین شده و از تصلب شرائین جلوگیری می‌کند [۹]. [۱۰]. پیشنهاد شده است که آدیپونکتین ممکن است حلقه ارتباطی

دیابت یکی از بیماری‌های شایع بوده و میزان ابتلای آن به‌شدت رو به افزایش است. بیماری‌های قلبی- عروقی علت اصلی مرگ‌ومیر در مبتلایان به دیابت نوع دو بوده و خطر آن در افراد مذکور دو تا چهار برابر بیش از افراد سالم است [۱]. مقاومت به انسولین به‌عنوان یک عامل کلیدی در پاتوژن رزیستین نوع دو مطرح می‌باشد [۲]. پیشنهاد شده است که عوامل مترشحه از آدیپوسیت‌ها (آدیپوکاین‌ها) که مهم‌ترین آنها رزیستین می‌باشد، بر مقاومت محیطی به انسولین و به‌تبع آن بر دیابت نوع دو تاثیر دارند [۳]. رزیستین هورمونی است که توسط بافت چربی سفید و قهوه‌ای تولید می‌شود. ظاهراً رزیستین نقش مخالف فیزیولوژیکی مقابل عمل متابولیکی انسولین دارد.

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

آمل، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه فیزیولوژی ورزشی

تلفن: ۰۹۱۱۳۰۰۱۹۶۰ | دوره‌نویس: ۰۱۱۴۳۲۱۷۰۰۹

پست الکترونیک: a.abdi58@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۳/۲۹ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۶/۸/۱۵

همچنین ترکیب آن با فعالیت‌های ورزشی، که می‌تواند راه‌کار غیر- دارویی برای مهار این بیماری باشد، پژوهش حاضر در نظر دارد تا اثر همزمان مصرف عصاره میوه انار و تمرین هوازی را بر رزیستین، آدیپونکتین سرمی و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع دو بررسی نماید.

مواد و روش‌ها

جامعه این پژوهش شامل زنان دیابتی یائسه شهرستان بابل در دامنه سنی ۴۵ تا ۶۰ سال بود که با هماهنگی انجمن دیابت و بررسی پرونده‌های افراد توسط پزشک انجمن دیابت این شهرستان فراخوان شدند. پس از برقراری تماس تلفنی، مصاحبه با افراد داوطلب و کسب رضایت آنها، ۶۸ نفر برای همکاری اعلام آمادگی نمودند اما در ادامه فقط ۳۳ نفر به صورت تصادفی در چهار گروه (کنترل-آب، عصاره انار، تمرین و عصاره انار-تمرین) به همکاری خود ادامه دادند. کلیه آزمودنی‌های واجد شرایط شرکت در آزمون یک هفته قبل از شروع تحقیق فرم رضایت‌نامه کتبی و پرسشنامه مربوطه را تحویل داده و آمادگی خود را جهت شروع برنامه تمرینی اعلام نمودند. کلیه آزمودنی‌ها بیماری زمینه‌ای غیر از دیابت نوع دو نداشتند. همچنین، در دوره اجرای پروتکل از انسولین استفاده نمی‌کردند. با یادداشت دوز و نوع داروی مصرفی آزمودنی‌ها سعی شد از افرادی استفاده شود که دوز و نوع داروی مصرفی آنها تا حدی مشابه باشد. با دستور پزشک، بیماران از داروی متفورمین (۸۵۰ میلی‌گرم) و گلی‌بن‌گلامید (۱۰ میلی‌گرم) دو بار در روز استفاده می‌کردند. همچنین، آزمودنی‌ها در یک برنامه آشنایی با تمرین شرکت نمودند. و از آزمودنی‌ها خواسته شد که در طول دوره تحقیق رژیم غذایی خود را تغییر ندهند.

پروتکل تمرین

گروه‌های تمرین به مدت شش هفته و هر هفته سه جلسه در برنامه تمرینی شرکت کردند. برنامه تمرینی با ۱۰ دقیقه گرم کردن شروع شد. زمان تمرین از ۲۵ دقیقه شروع شده و هر روز دو دقیقه به زمان تمرین اضافه شد تا زمان فعالیت به ۴۵ دقیقه رسیده و بعد از آن تا آخر دوره تمرینی حفظ گردید. شدت فعالیت نیز از ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره شروع شده و هر هفته ۵ درصد اضافه شده تا به ۷۵ درصد رسید و بعد از آن نیز حفظ گردید. در آخر جلسات تمرینی نیز ۱۰ دقیقه سرد کردن انجام شد [۲۱].

روش تهیه عصاره دانه انار

در این تحقیق از عصاره انار شهر نی‌ریز استفاده گردید. ابتدا انار شسته شده و سپس توسط تیغه‌ها شکافته شده و به قسمت‌ها جدا شده و در آنجا پوست‌ها از آن جدا شده و به صفحه

بین مارکرهای انتهایی، اختلال عملکرد آندوتلیال و چاقی و عامل خطر ساز ایجاد دیابت نوع دو باشد. برعکس رزیستین و آدیپوسایتوکاین‌های دیگر، بیان آدیپونکتین و سطوح پلاسمایی آن در هنگام چاقی و مقاومت به انسولین کاهش می‌یابد [۱۲،۱۱]. نشان داده شده است که غلظت آدیپونکتین سرم یا پلازما در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو که از سطوح چربی بالایی برخوردارند کاهش می‌یابد [۳]. امروزه تمایل افراد به استفاده از روش‌های درمانی سالم‌تر، کم‌عارضه‌تر و همچنین استفاده از طب سنتی و گیاهان دارویی جهت درمان بیماری‌ها افزایش پیدا کرده است. یکی از اثرگذارترین گیاهان برای درمان و پیشگیری از دیابت نوع دو میوه انار می‌باشد که دارای خاصیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی است [۱۴]. انار شامل انواع قندها، اسیدهای آلی، آلکالوئیدها، پلی‌فنل‌ها، فلاونوئیدها، آنتوسیانین‌ها، اسیدهای چرب و ویتامین‌ها است. اثرات درمانی انار مربوط به ترکیبات زیستی منحصربه‌فرد از قبیل آنتی‌اکسیدان‌ها، ضدالتهاب‌ها، ضد- عفونی‌کننده‌ها، آنتی‌آتروژنیک‌ها، ضدسرطان‌ها و آنتی‌هیپر- گلیسمی‌ها می‌باشد [۱۵]. روغن دانه انار باعث کاهش سطح قند خون در موش‌های با رژیم غذایی پرچرب شده و همچنین باعث بهبود سطح سرمی لپتین و آدیپونکتین می‌شود [۱۶]. بررسی‌ها نشان دهنده اثرات بالقوه انار و ترکیبات آن برای درمان سندروم متابولیک می‌باشد [۱۵]. با این وجود، اثرات انار بر رزیستین‌نا- شناخته می‌باشد. فعالیت‌های ورزشی نیز می‌تواند بر مقاومت به انسولین مفید باشد. چندین مکانیزم برای افزایش حساسیت انسولینی بعد از ورزش پیشنهاد شده است [۱۷،۱۸]. تغییر وضعیت در تولید آدیپوکاین‌ها پس از ورزش، ممکن است نقش مهمی در بهبود امراض قلبی-عروقی ناشی از چاقی و مقاومت به انسولین ایفا کند. همچنین، ممکن است ورزش بر وضعیت آدیپوسیت‌ها تاثیر بگذارد و در نتیجه سطوح سرمی رزیستین و آدیپونکتین را تغییر دهد [۱۹]. به نظر می‌رسد تغییرات این دو آدیپوکاین می‌تواند نقش مهمی در بهبود حساسیت به انسولین و کاهش عوارض دیابت نوع دو داشته باشد [۲۰]. تا به امروز در مورد خاصیت ضد-دیابتی گل انار و دانه خوراکی آن مطالعات زیادی صورت گرفته است. همچنین، اثر تمرین هوازی بر بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نشان داده که فعالیت‌های بدنی هوازی در این بیماران موثر است. باتوجه به این‌که انار میوه بومی ایران است و در طب سنتی نیز استفاده از آن برای درمان دیابت توصیه شده، اما مکانیسم‌های مولکولی و سلولی آن به‌خوبی شناخته نشده است و به‌علت کمبود مدارک و شواهد علمی در زمینه تاثیر عصاره انار بر آدیپوسایتو- کاین‌ها به‌خصوص رزیستین و آدیپونکتین در افراد دیابتی و

استفاده می‌کردند. نتایج مربوط به تحلیل واریانس یک‌طرفه پیش-آزمون نشان می‌دهد که در شروع پژوهش تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در ویژگی‌هایی همچون وزن، BMI، WHR، رزیستین، آدیپونکتین و مقاومت به انسولین وجود ندارد (جدول شماره ۲). نتایج مقایسه درون‌گروهی کاهش معنی‌داری را در میانگین سطوح رزیستین بعد از اجرای پروتکل در گروه کنترل-عصاره میوه انار ($P \leq 0/044$) نشان داد (جدول شماره ۳). همچنین، نتایج مقایسه درون‌گروهی میانگین سطوح آدیپونکتین نشان دهنده افزایش معنی‌داری بعد از دوره پروتکل در گروه کنترل-تمرین ($P \leq 0/011$)، کنترل-عصاره میوه انار ($P \leq 0/001$) و عصاره میوه انار-تمرین ($P \leq 0/001$) بود (جدول شماره ۳). به علاوه، نتایج مقایسه درون-گروهی مقاومت به انسولین نشان داد که کاهش معنی‌داری بعد از دوره پروتکل در گروه کنترل-عصاره میوه انار ($P \leq 0/021$) و عصاره میوه انار-تمرین ($P \leq 0/002$) وجود دارد (جدول شماره ۳). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات رزیستین بین گروه‌های مختلف وجود ندارد ($P = 0/897$) (جدول شماره ۳). همچنین، نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان دهنده تفاوت معنی‌دار در میزان تغییرات آدیپونکتین بین گروه‌های مختلف می‌باشد ($P = 0/015$) (جدول شماره ۳). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بین گروه‌های کنترل با عصاره ($P \leq 0/003$) و تمرین-عصاره ($P = 0/006$) تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات آدیپونکتین وجود دارد (جدول شماره ۴). همچنین، تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات مقاومت به انسولین بین گروه‌های مختلف وجود داشت ($P = 0/037$) (جدول شماره ۳). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بین گروه‌های کنترل با عصاره ($P \leq 0/030$) و تمرین-عصاره ($P \leq 0/014$) تفاوت معنی‌داری در میزان تغییرات مقاومت به انسولین وجود دارد (جدول شماره ۴).

بحث

اگرچه نتایج مطالعات زیادی نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی و رژیم‌های غذایی باعث تغییر در غلظت آدیپوکاین‌ها در افراد چاق می‌شود، اما گزارشات کمی درباره این تغییرات در افراد دیابتی نوع دو وجود دارد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها در مقدار رزیستین سرمی وجود ندارد. در همین رابطه عنوان شده است که شش ماه فعالیت بدنی با شدت متوسط همراه با رژیم غذایی بر رزیستین سرمی در افراد چاق مقاوم به انسولین تاثیری ندارد [۲۴].

ویراتور انتقال داده شد تا به‌طور یکنواخت تحت پرس قرار گیرد. انار تحت فشار آبیگری شده و مجدداً سانتریفیوژ شده و مایع روی جدا شد. مجدداً آب انار به‌دست آمده تحت شرایط خلا و دمای معین حرارت داده شده تا آب آن تبخیر شده و بعد استریلیزه شد [۲۲]. آزمودنی‌های گروه‌های کنترل-عصاره میوه انار و عصاره میوه انار-تمرین، ۱۵۰ میلی‌لیتر عصاره انار [۲۳] را هر روز (حدود ساعت ۱۸ عصر) به مدت ۶ هفته مصرف کردند. افراد گروه تمرین-عصاره میوه انار یک ساعت پس از تمرین، مقدار عصاره انار ذکر شده را مصرف می‌کردند.

نمونه‌گیری خونی و آنالیز آزمایشگاهی

دو روز قبل و بعد از دوره تمرینی در وضعیت ناشتایی (۱۲ ساعت) نمونه‌گیری خونی از ورید بازویی در حالت نشسته انجام گرفت. ویژگی‌های فیزیکی و فیزیولوژیکی افراد نیز ثبت شد. میزان سرمی آدیپونکتین به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های Biovendor ساخت آلمان و با حساسیت $0/5 \mu\text{g/ml}$ اندازه‌گیری شد. رزیستین سرمی با استفاده از کیت شرکت Cusabio ساخت چین با حساسیت $0/08 \text{ ng.ml}$ به روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای بررسی مقاومت به انسولین از شاخص مقاومت به انسولین HOMA-IR استفاده گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از تایید نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف، برای تجزیه و تحلیل آماری قبل و پس از آزمون از آزمون t زوجی و برای مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. تمام داده‌های به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده‌اند. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها در جدول شماره ۱ آورده شده است. میانگین سنی زنان شرکت کننده در پژوهش حاضر $52/35 \pm 6/49$ سال و میانگین ابتلا به بیماری $8/09 \pm 4/11$ سال بود. از نظر تحصیلات ۱۲/۱۲ درصد (۴ نفر) بیماران بی‌سواد، ۶۶/۶۶ درصد (۲۲ نفر) بیماران دارای تحصیلات ابتدایی، ۱۸/۱۸ درصد (۶ نفر) دارای تحصیلات بالاتر از ابتدایی تا دیپلم و ۳/۰۳ درصد (۱ نفر) نیز دارای تحصیلات دانشگاهی بودند. تعداد ۲۲ نفر از داروی خوراکی گلی‌بن‌گلامید و ۱۱ نفر از داروی متفورمین

جدول شماره ۱- ویژگی توصیفی آزمودنی‌ها

متغیر	کنترل-آب (n=7)		کنترل-عصاره انار (n=9)		کنترل-تمرین (n=9)		عصاره انار-تمرین (n=8)	
	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون	پیش آزمون	پس آزمون
سن (سال)	۴۹/۵۰±۸/۰۶	-	۵۶/۵۰±۳/۸۵	-	۵۰/۵۰±۵/۶۵	-	۵۱/۵۰±۷/۶۹	-
قد (متر)	۱/۵۷±۰/۰۴۳	-	۱/۵۹±۰/۰۶۱	-	۱/۵۷±۰/۰۵۸	-	۱/۵۷±۰/۰۷۵	-
سابقه بیماری (سال)	۵/۵۷±۴/۴۲	-	۷/۳۳±۴/۳۰	-	۹/۶۶±۳/۳۹	-	۹/۳۷±۳/۳۳	-
تحصیلات (نفر)	ابتدایی	۵	۵	-	۶	-	۵	-
	پالانتر از ابتدایی	۲	-	۳	-	۲	-	۲
	دانشگاهی	-	-	-	-	-	-	۱
داروی مصرفی (نفر)	گلی بن گلامید	۵	-	۶	-	۶	-	۵
	متفورمین	۲	-	۳	-	۳	-	۳
وزن	۶۶/۷۸±۹/۲۰	۶۶/۱۴±۸/۶۴	۶۹/۷۷±۱۵/۰۹	۶۸/۵۵±۱۵/۴۶	۷۳/۳۸±۱۰/۳۴	۶۸/۶۱±۱۲/۰۹	۶۹/۶۸±۱۰/۷۳	۶۷/۵۰±۱۰/۷۱
BMI (Kg/m2)°	۲۶/۷۷±۳/۲۹	۲۶/۵۲±۲/۹۷	۲۷/۰۹±۴/۵۷	۲۶/۴۲±۴/۷۹	۲۹/۴۵±۳/۵۱	۲۷/۴۴±۳/۷۸	۲۸/۱۶±۳/۲۲	۲۷/۲۶±۳/۱۲
WHR°	۰/۹۳۷±۰/۰۱۶	۰/۹۳۵±۰/۰۱۶	۰/۹۴±۰/۰۰۸	۰/۹۲۶±۰/۰۰۸	۰/۹۳۳±۰/۰۱۱	۰/۹۲۴±۰/۰۰۶	۰/۹۶۱±۰/۰۰۶	۰/۹۲۰±۰/۰۰۵

* WHR (Waist / hip ratio) نسبت دور کمر به باسن، BMI (Body Mass Index) شاخص توده بدنی

جدول شماره ۲- نتایج تحلیل واریانس پیش‌آزمون برای بررسی همگنی گروه‌ها

P	F	گروه عصاره انار-تمرین (n=8)	گروه کنترل-تمرین (n=9)	گروه کنترل-عصاره انار (n=9)	گروه کنترل-آب (n=7)	وزن
۰/۷۳۵	۰/۴۲۷	۶۹/۶۸±۱۰/۷۳	۷۳/۳۸±۱۰/۳۴	۶۹/۷۷±۱۵/۰۹	۶۶/۷۸±۹/۲۰	وزن
۰/۴۶۱	۰/۸۸۳	۲۸/۱۶±۳/۲۲	۲۹/۴۵±۳/۵۱	۲۷/۰۹±۴/۵۷	۲۶/۷۷±۳/۲۹	BMI (Kg/m2)
۰/۹۵۹	۰/۱۰۰	۰/۹۶۱±۰/۰۰۶	۰/۹۳۳±۰/۰۱۱	۰/۹۴±۰/۰۰۸	۰/۹۳۷±۰/۰۱۶	WHR
۰/۲۶۵	۱/۳۹۳	۸/۰۵±۴/۷۶	۵/۰۵±۳/۱۷	۵/۶۸±۲/۳۳	۵/۷۲±۱/۵۶	رزیستین (ng.ml)
۰/۸۹۳	۰/۲۰۴	۶/۶۴۲±۰/۴۵۹	۶/۷۹۶±۰/۸۴۲	۶/۵۸۴±۰/۵۱۲	۶/۵۳۵±۱/۰۳۰	آدیپونکتین (µg/ml)
۰/۴۸۱	۰/۸۴۴	۱/۶۵۴±۰/۵۶۷	۱/۹۸۳±۱/۰۲۹	۲/۴۱۶±۱/۳۹۲	۱/۸۴۲±۰/۸۷۱	مقاومت به انسولین

جدول شماره ۳- نتایج آزمون درون‌گروهی و بین‌گروهی مربوط به متغیرهای پژوهش در گروه‌های آزمودنی

متغیر	گروه	کنترل-آب	کنترل-عصاره انار	کنترل-تمرین	عصاره انار-تمرین	P بین گروهی
وزن	پیش آزمون	۶۶/۷۸±۹/۲۰	۶۹/۷۷±۱۵/۰۹	۷۳/۳۸±۱۰/۳۴	۶۹/۶۸±۱۰/۷۳	
	پس آزمون	۶۶/۱۴±۸/۶۴	۶۸/۵۵±۱۵/۴۶	۶۸/۶۱±۱۲/۰۹	۶۷/۵۰±۱۰/۷۱	۰/۲۲۱
	P درون گروهی	۰/۲۳۹	۰/۰۵۲	۰/۰۸۰	۰/۰۰۲°	
BMI (Kg/m2)	پیش آزمون	۲۶/۷۷±۳/۲۹	۲۷/۰۹±۴/۵۷	۲۹/۴۵±۳/۵۱	۲۸/۱۶±۳/۲۲	
	پس آزمون	۲۶/۵۲±۲/۹۷	۲۶/۴۲±۴/۷۹	۲۷/۴۴±۳/۷۸	۲۷/۲۶±۳/۱۲	۰/۲۱۹
	P درون گروهی	۰/۳۱۳	۰/۰۴۹°	۰/۰۸۷	۰/۰۰۳°	
WHR	پیش آزمون	۰/۹۳۷±۰/۰۱۶	۰/۹۴±۰/۰۰۸	۰/۹۳۳±۰/۰۱۱	۰/۹۶۱±۰/۰۰۶	
	پس آزمون	۰/۹۳۵±۰/۰۱۶	۰/۹۲۶±۰/۰۰۸	۰/۹۲۴±۰/۰۰۶	۰/۹۲۰±۰/۰۰۵	۰/۷۷۲
	P درون گروهی	۰/۸۸۴	۰/۸۳۱	۰/۵۶۴	۰/۰۰۲°	
رزیستین (ng.ml)	پیش آزمون	۵/۷۲±۱/۵۶	۵/۶۸±۲/۳۳	۵/۰۵±۳/۱۷	۸/۰۵±۴/۷۶	
	پس آزمون	۴/۲۲±۲/۴۰	۴/۲۰±۲/۵۷	۳/۹۶±۳/۰۷	۶/۱۴±۵/۱۸	۰/۸۹۷
	P درون گروهی	۰/۰۵۲	۰/۰۴۴°	۰/۲۱۹	۰/۰۸۵	
آدیپونکتین (µg/ml)	پیش آزمون	۶/۵۳۵±۱/۰۳۰	۶/۵۸۴±۰/۵۱۲	۶/۷۹۶±۰/۸۴۲	۶/۶۴۲±۰/۴۵۹	
	پس آزمون	۶/۸۲۵±۰/۷۷۸	۸/۱۴۴±۰/۸۸۸	۷/۹۱۸±۰/۹۳	۸/۲۸۷±۰/۵۶۵	۰/۱۰۱۵°
	P درون گروهی	۰/۲۹۳	۰/۰۰۱°	۰/۰۱۱°	۰/۰۰۰°	
مقاومت به انسولین	پیش آزمون	۱/۸۴۲±۰/۸۷۱	۲/۴۱۶±۱/۳۹۲	۱/۹۸۳±۱/۰۲۹	۱/۶۵۴±۰/۵۶۷	
	پس آزمون	۱/۸۶۲±۰/۹۷۰	۱/۴۵۲±۰/۴۴۲°	۱/۷۳۸±۰/۹۰۳	۰/۷۹۰±۰/۳۳۱°	۰/۰۳۷°
	P درون گروهی	۰/۹۲۰	۰/۰۲۱°	۰/۳۵۲	۰/۰۰۲°	

جدول شماره ۴- نتایج آزمون تعقیبی مربوط به متغیر آدیپونکتین و مقاومت به انسولین

متغیر	گروه مقایسه شونده	تفاوت میانگین‌ها	خطای استاندارد	P
آدیپونکتین (µg/ml)	کنترل-آب	کنترل-عصاره	۰/۴۲۴	۰/۰۰۳
	تمرین-عصاره	تمرین-عصاره	۰/۴۲۴	۰/۰۰۶
	کنترل-آب	کنترل-عصاره	۰/۳۸۰	۰/۰۳۰
مقاومت به انسولین	کنترل-آب	تمرین-عصاره	۰/۳۹۰	۰/۰۱۴
			۰/۸۸۸	

نشان داد. عوامل متعددی مثل شرایط تغذیه، آنتی‌اکسیدان‌ها، آمادگی بدنی و ورزش بر میزان آدیپونکتین سرمی موثر هستند [۳۲]. در تایید این یافته‌ها، در یک پژوهش افزایش معنی‌داری در سطوح آدیپونکتین پلاسما و حساسیت انسولین در ۶۲ نفر مبتلا به دیابت نوع دو بعد از ۱۶ هفته فعالیت ورزشی گزارش شده است [۳۳]. اگرچه مکانیزم اساسی درگیر در تغییرات سطوح آدیپونکتین از طریق ورزش هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است، اما به‌نظر می‌رسد تعادل منفی انرژی در افزایش آدیپونکتین بیشتر موثر است. باین‌حال، باتوجه به یافته‌های مطالعات دیگر به‌نظر می‌رسد که تغییرات در سایر عوامل مداخله‌گر مانند دیگر سایتوکاین‌ها و تغییرات حجم پلاسما ممکن است در پاسخ آدیپونکتین به ورزش موثر باشد که نیاز به بررسی بیشتری دارد. Zeng و همکاران نشان داده‌اند که تغییرات در سطوح آدیپونکتین وابسته به شدت و مدت ورزش می‌باشد [۳۴]. برخی مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که کاهش آدیپونکتین تنها زمانی رخ می‌دهد که رژیم غذایی یا فعالیت‌های ورزشی با کاهش وزن یا از دست دادن توده چربی همراه باشد. اما برخی مطالعات دیگر به این نکته اشاره نموده‌اند که ارتباط معکوس بین آدیپونکتین و مقاومت به انسولین، مستقل از سطوح چربی و وزن بدن است [۳۵]. از طرف دیگر به‌نظر می‌رسد عصاره انار دارای مقدار زیادی لینولینیک اسید می‌باشد و رژیم‌های غذایی که دارای این اسید می‌باشد، می‌تواند بر ظرفیت‌های آدیپونکتین پلاسمایی تاثیر داشته باشد. نشان داده شده است که مصرف ۱۴ هفته‌ای عصاره دانه انار باعث افزایش معنی‌داری در آدیپونکتین پلاسمایی در موش‌ها شده و خطر ابتلا به دیابت نوع دو را کاهش می‌دهد [۱۶]. برخی گیاهان با فعال کردن مسیر PPAR- γ باعث افزایش آدیپونکتین می‌شوند. به‌نظر می‌رسد عصاره انار نیز از همین مسیر اثرات خود را بر آدیپونکتین اعمال می‌دارد [۱۶]. از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش مقاومت به انسولین در گروه عصاره میوه انار و تمرین-عصاره نسبت به دیگر گروه‌ها و پیش‌آزمون بود. اگرچه هنوز به‌خوبی مشخص نیست چگونه فعالیت ورزشی باعث بهبود حساسیت به انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود، اما به‌نظر می‌رسد از مسیر متابولیسمی و سازگاری‌های ساختاری (مثل بازسازی عضلات و

در یک مطالعه دیگر نیز نشان داده شده است که ۱۴ هفته تمرین هوازی بر سطوح رزیستین سرمی در افراد چاق تاثیری ندارد [۲۵]. محققین یکی از دلایل عدم تغییر در رزیستین را عدم تغییر وزن عنوان نموده‌اند. در پژوهش حاضر نیز تغییری در وزن بین گروه‌ها مشاهده نشد و کاهش وزن نسبت به قبل از تمرین فقط در گروه تمرین-عصاره میوه انار مشاهده شد. بیان شده است که در غیاب کاهش وزن، تمرینات ورزشی باعث کاهش رزیستین نمی‌گردد [۲۶]. یکی از عوامل موثر بر تغییرات رزیستین رژیم غذایی است [۲۵]. محدودیت‌های غذایی سبب کاهش در بیان ژن پیام‌رسان رزیستین می‌شود. شاید محدودیت غذایی (استفاده از عصاره انار) در گروه عصاره میوه انار در پژوهش حاضر باعث کاهش معنی‌دار رزیستین شده است. Giannopoulou و همکاران نشان دادند که در زنان یائسه مبتلا به دیابت نوع دو تغییر معنی-داری در میزان رزیستین بعد از تمرینات ورزشی همراه با رژیم غذایی مشاهده نشد [۲۵]. مطالعات در انسان‌ها نشان می‌دهد که بین رزیستین و مقاومت به انسولین و چاقی ارتباط وجود دارد [۲۷، ۲۵]. Heilbronn و همکاران نشان داده‌اند که در زمان هیپرگلیسمی بین غلظت رزیستین با گلوکز ارتباط معنی‌داری وجود ندارد و در افراد غیرچاق غلظت رزیستین با حساسیت به انسولین ارتباط دارد [۲۸]. در پژوهش حاضر همه گروه‌ها کاهشی در مقدار رزیستین سرمی نسبت به پیش‌آزمون داشتند، ولی این کاهش فقط در گروه عصاره میوه انار معنی‌دار شد. گالیک اسید موجود در عصاره انار باعث تخریب رزیستین در سطح پروتئینی داخل سلولی می‌شود [۲۹]. علاوه بر این گالیک اسید باعث مهار ادغام ویزیکول‌های غشای هدف توسط کمپلکس SNARE در شرایط پرونتی می‌شود [۳۰]. این ویژگی منحصر به فرد گالیک اسید می‌تواند باعث سرکوب ترشح رزیستین شود. رزیستین به-عنوان یک فاکتور پاتوژنیک درگیر در مکانیزم‌های متابولیسمی و التهاب که منجر به دیابت می‌شود، معرفی شده است. مطالعات نشان داده‌اند که عصاره انار دارای خاصیت ضدالتهابی می‌باشد. اثرات ضدالتهابی انار با مهار فعالیت آنزیم‌های تولیدکننده ایکوزانوئید همراه است [۳۱]. پژوهش حاضر افزایش معنی‌دار آدیپونکتین را در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل و پیش‌آزمون

کند [۴۲]. داوودی و همکاران نشان داده‌اند که تمرینات هوازی با شدت بالا در مقایسه با تمرینات با شدت پایین باعث افزایش معنی‌داری در آدیپونکتین شده و تمرینات با شدت کم رزیستین پلاسمایی را کاهش می‌دهد [۴۳]. شاید محدودیت زمانی (شش هفته‌ای) در اجرای این پژوهش نتوانسته اثر مکمل و تمرین را به خوبی بر رزیستین نشان دهد. تعداد، جنس و سن آزمودنی‌ها از محدودیت‌های این مطالعه بود. همچنین، احتمال عدم رعایت مصرف مکمل‌ها، یادداشت برنامه غذایی و فعالیت‌های خارج از پژوهش از طرف آزمودنی‌ها، علی‌رغم توصیه و یادآوری مکرر محقق می‌تواند بر نتایج تاثیرگذار باشد.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین همراه با مصرف عصاره میوه انار تاثیر معنی‌داری بر رزیستین سرمی نداشته هرچند باعث کاهش معنی‌دار آدیپونکتین و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابتی نوع دو می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله در قالب طرح با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی انجام شده است. بدین‌وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی و آزمودنی‌های این پژوهش اعلام می‌دارند.

References:

- [1] Irvine C, Taylor NF. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Aust J Physiotherapy* 2009; 55(4): 237-46.
- [2] Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104(6): 787.
- [3] Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(1): 28-40.
- [4] Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111(7): 932-9.
- [5] McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose

metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 6098-106.

[6] Cho YM, Youn BS, Chung SS, Kim KW, Lee H, Yu KY, et al. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia* 2004; 47(3): 559-65.

[7] Tang NP, Wang LS, Yang L, Zhou B, Gu HJ, Sun QM, et al. A polymorphism in the resistin gene promoter and the risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Endocrinol* 2008; 68(1): 82-7.

[8] Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303(5661): 1195-8.

[9] Więcek A, Adamczak M, Chudek J. Adiponectin—an adipokine with unique metabolic properties. *Nephrol Dialysis Transplantation* 2007; 22(4): 981-8.

[10] Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese

رگ‌زایی) اثرات خود را اعمال می‌کند [۳۶]. از دیگر اثرات فعالیت‌های ورزشی فعال کردن مسیر PGC-1 α می‌باشد که با خطر ابتلا به دیابت نوع دو ارتباط داشته و پیشنهاد شده که دیابت نوع دو باعث تنظیم کاهشی این مسیر می‌شود [۳۷]. نشان داده شده است که مسیر PPAR- γ تحت تاثیر پونیسیک اسید موجود در انار قرار گرفته و در نتیجه تحمل گلوکز و التهاب ناشی از دیابت را کاهش داده و برداشت گلوکز را تسهیل می‌کند. دیگر اسیدهای آلی موجود در انار مانند گالیک، ارسولیک و الازیک نیز اثرات ضددیابتی دارند [۳۸]. شاید این عوامل باعث کاهش قند خون در بیماران دیابتی شوند. اگرچه آب انار دارای مقدار قابل توجهی شکر می‌باشد، با این وجود، باعث تشدید متغیرهای دیابت نوع دو نمی‌شود [۳۹]. یکی دیگر از مکانیزم‌های اصلی که آب انار باعث بهتر شدن شرایط در افراد دیابتی می‌شود، کاهش استرس اکسیداتیو است. علاوه بر این، ممکن است انار شرایط دیابتی را با مهار یا فعال کردن فاکتورهای رونویسی خاص (مثل فاکتور هسته-ای kB و PPAR-Y) تحت تاثیر قرار دهد [۴۰]. مطالعات مقطعی و طولی نشان می‌دهند که سطوح پایین آدیپونکتین با شیوع دیابت نوع دو و ایجاد مقاومت به انسولین ارتباط دارد [۴۱]. شاید آدیپونکتین به‌واسطه مهار سطوح یا بیان برخی سایتوکاین‌های التهابی نظیر TNF- α و IL-1 که به افزایش مقاومت به انسولین منجر می‌شود، به کاهش مقاومت به انسولین و در نهایت حفظ گلوکز خون در بیماران دیابتی یا افراد مقاوم به انسولین کمک می‌-

- children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006; 189(2): 401-7.
- [11] Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271(18): 10697-703.
- [12] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1930-5.
- [13] Izadi M, Zarifian A, Aghami A, Khorshidi D, Samarikhalaj H. Investigation of the relationship between adiponectin and beta-cell function in patients with type II diabetes. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci* 2011; 60(16): 1-8. [in Persian]
- [14] Blomhoff R. [Antioxidants and oxidative stress]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny Række* 2004; 124(12): 1643-5.
- [15] Medjakovic S, Jungbauer A. Pomegranate: a fruit that ameliorates metabolic syndrome. *Food Funct* 2013; 4(1): 19-39.
- [16] McFarlin BK, Strohacker KA, Kueht ML. Pomegranate seed oil consumption during a period of high-fat feeding reduces weight gain and reduces type 2 diabetes risk in CD-1 mice. *Br J Nutr* 2008; 102(1): 54-9.
- [17] Henriksen EJ. Invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002; 93(2): 788-96.
- [18] Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *New England J Med* 1996; 335(18): 1357-62.
- [19] Jamurtas AZ, Theocharis V, Koukoulis G, Stakias N, Fatouros I, Kouretas D, et al. The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. *Eur J Appl Physiol* 2006; 97(1): 122-6.
- [20] Shavandi N, Saremi A, Ghorbani A, Parastesh M. Relationship between adiponectin and insulin resistance in type II diabetic men after aerobic training. *Arak Med Univ J* 2011; 14(2): 43-50.
- [21] Abdi A, Abbasi dalloee A, Salehpour M, fatemi SR, iman talab fomani S. The effect of aerobic training with pomegranate juice plasma apolipoproteins in women with type 2 diabetes. *J Exercise Physiol Physical Activity* 2016; 18: 1425-34. [in Persian]
- [22] Panichayupakaranant P, Itsuriya A, Sirikatitham A. Preparation method and stability of ellagic acid-rich pomegranate fruit peel extract. *Pharm Biol* 2010; 48(2): 201-5.
- [23] Asgary S, Sahebkar A, Afshani MR, Keshvari M, Haghjooyjavanmard S, Rafeian-Kopaei M. Clinical Evaluation of Blood Pressure Lowering, Endothelial Function Improving, Hypolipidemic and Anti-Inflammatory Effects of Pomegranate Juice in Hypertensive Subjects. *Phytotherapy Res* 2014; 28(2): 193-9.
- [24] Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res* 2003; 11(9): 1048-54.
- [25] Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, Weinstock RS, Baynard T, Figueroa A, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005; 54(7): 866-75.
- [26] Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, Dengel DR. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism* 2007; 56(7): 1005-9.
- [27] Moon B, Kwan JJ-M, Duddy N, Sweeney G, Begum N. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285(1): E106-15.
- [28] Heilbronn L, Rood J, Janderoova L, Albu J, Kelley D, Ravussin E, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1844-8.
- [29] Makino-Wakagi Y, Yoshimura Y, Uzawa Y, Zaima N, Moriyama T, Kawamura Y. Ellagic acid in pomegranate suppresses resistin secretion by a novel regulatory mechanism involving the degradation of intracellular resistin protein in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417(2): 880-5.
- [30] Yang Y, Shin JY, Oh JM, Jung CH, Hwang Y, Kim S, et al. Dissection of SNARE-driven membrane fusion and neuroexocytosis by wedging small hydrophobic molecules into the SNARE zipper. *Proceedings National Academy Sci* 2010; 107(51): 22145-50.
- [31] Shukla M, Gupta K, Rasheed Z, Khan KA, Haqqi TM. Bioavailable constituents/metabolites of pomegranate (*Punica granatum L*) preferentially inhibit COX2 activity ex vivo and IL-1beta-induced PGE 2 production in human chondrocytes in vitro. *J Inflammation* 2008; 5(1): 9.
- [32] Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulmonary Rehabil Prev* 2002; 22(6): 385-98.
- [33] Oberbach A, Tönjes A, Klötting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, et al. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(4): 577-85.

- [34] Zeng Q, Isobe K, Fu L, Ohkoshi N, Ohmori H, Takekoshi K, et al. Effects of exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats. *Life Sci* 2007; 80(5): 454-9.
- [35] Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2362-74.
- [36] Wagner H, Fischer H, Degerblad M, Alvarsson M, Gustafsson T. Improvement of insulin sensitivity in response to exercise training in type 2 diabetes mellitus is associated with vascular endothelial growth factor A expression. *Diab Vasc Dis Res* 2016; 13(5): 361-6.
- [37] Bonner JS, Lantier L, Hasenour CM, James FD, Bracy DP, Wasserman DH. Muscle-specific vascular endothelial growth factor deletion induces muscle capillary rarefaction creating muscle insulin resistance. *Diabetes* 2013; 62(2): 572-80.
- [38] Bektas N, Ozturk Y. Effect of phenolic acids on functions of rat aorta, vas deferens and on metabolic changes in streptozotocin-induced diabetes. *Indian J Pharmacol* 2012; 44(2): 184.
- [39] Rozenberg O, Howell A, Aviram M. Pomegranate juice sugar fraction reduces macrophage oxidative state, whereas white grape juice sugar fraction increases it. *Atherosclerosis* 2006; 188(1): 68-76.
- [40] Banihani S, Swedan S, Alguraan Z. Pomegranate and type 2 diabetes. *Nutr Res* 2013; 33(5): 341-8.
- [41] Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, Bastardot F, Von Känel R, Paccaud F, et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. the CoLaus study. *PLoS One* 2012; 7(12): e51768.
- [42] Mojtaba E, Mahdi K, Mehdi KJ, Amir S. Serum interleukin-1 beta plays an important role in insulin secretion in type II diabetic. *J Biosci* 2011; 1(3): 93-9.
- [43] Davoodi B, Zilaei Bouri S, Ahangarpour A, Zilaei Bouri M. Effects of Two Different Physical Exercises on Plasma Levels of Adiponectin and Resistin in Obese and Overweight Young Girls. *Arak Med Univ J* 2014; 17(4): 27-37.[in persian]