مطالعات نوین در متابولیسم ورزش و فعالیت بدنی
سال ۱، شماره۲، دوره ۱، تابستان ۱۴۰۲
تاریخ دریافت:۱۴۰۲/۰۳/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۸

تاثیر مکمل‌سازی رزوراترول بر تغییرات نیمرخ التهابی در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز در مردان جوان غیرفعال دارای اضافه وزن

مهدی سالمی[۱]، نجمه رضاییان[۲]

Doi: 10.30495/NSSEM.2023.1967095.1005

چکیده:

هدف: هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی تاثیر ۱۴ روز مکمل سازی رزوراترول بر تغییرات سطوح سرمی اپلین و نسفاتین-۱ در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز در مردان جوان دارای اضافه وزن و غیر فعال بود.

روش‌ها: ۲۰ مرد جوان دارای اضافه وزنِ غیر فعال (میانگین ۳/۲۶±۳۵/۷ سال، شاخص توده بدنی ۷۳/۱۸ ± ۲۸/۱ کیلوگرم بر مترمربع) انتخاب و به طور تصادفی در دو گروه (تجربی و کنترل) تقسیم شدند. آزمودنی‌ها در هر دو گروه تجربی و کنترل، در یک وهله فعالیت ورزشی تا سرحد واماندگی (آزمون بروس) شرکت کردند. سپس، آزمودنی‌ها در گروه تجربی (مکمل) به مدت ۱۴ روز و هر روز یک وعده کپسول مکمل رزوراترال ۴۰۰ میلی گرمی مصرف کردند. آزمودنی‌ها در گروه کنترل (دارونما) نیز طی ۱۴ روز، روزانه یک عدد کپسول ۴۰۰ میلی‌گرمی لاکتوز مصرف کردند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر و آزمون همبستگی پیرسون و در سطح معنی‌داری آماری P<۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها: بنابر نتایج آزمون تی زوجی، در گروه تجربی، تغییرات سطوح نسفاتین-۱ سرم بعد از مکمل گیری در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده ساز معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۵). با این‌حال، تفاوت معنی‌داری بین میانگین تغییرات سطوح سرمی اپلین در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده ساز بعد از مکمل گیری در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل، مشاهده گردید (P=۰/۰۲۲). بنابر نتایج آزمون همبستگی پیرسون، تنها بین سطوح اولیهٔ نسفاتین-۱ سرم با ارزش‌های اولیه وزن ارتباط معنی‌داری وجود داشت (P=۰/۰۰۴، r=-۰/۸۱۳).

نتیجه‌گیری: ۱۴ روز مکمل‌سازی رزوراترول بر تغییرات سطوح سرمی اپلین در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز در مردان جوان غیر فعال دارای اضافه وزن تاثیری معنی‌دار داشت.

کلید واژه ها: اپلین، نسفاتین-۱، رزوراترول، فعالیت ورزشی وامانده‌ساز، مردان دارای اضافه وزن

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.
۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

New Studies in Sport and Exercise Metabolism

Vol1, No2

Received: 2023/05/24 Accepted: 2023/09/19

Effect of Resveratrol Supplementation on Changes of Inflammatory Profile in Response to One Bout of Exhaustive Exercise in Sedentary Young Overweight Men

Mahdi Salemi[1], Najmeh Rezaeyain[2]

Doi: 10.30495/NSSEM.2023.1967095.1005

Abstract:

Introduction: The purpose of this study was to investigate the effect of 14 days of resveratrol supplementation on changes in serum levels of Apelin and nesfatin-1 in response to one bout of exhaustive exercise in young sedentary overweight men.

Methods: 20 young sedentary overweight men (mean aged= 35.7±3.26 years, BMI= 28.73±1.18 kg/m^2) selected and randomly divided into two groups (experimental and control). Subjects in both experimental and control groups participated in one bout of exhaustive exercise (Bruce Test). Data analysis was done using repeated measures ANOVA, paired t-test and Pearson correlation test and $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results: According to t-test, in the experimental group and following supplementation, changes in serum levels of Nesfatin-1 were significant in response to one bout of exhaustive exercise (P=0.005). However, following supplementation, there were significant differences between mean changes of Apelin levels in response to one bout of exhaustive exercise in experimental group compared to control group (P=0.022). According to Pearson correlation, there existed significant correlations between primary levels of Nesfatin-1 and primary values of body weight (P=0.004, r=-0.813).

Conclusion: 14 days of resveratrol supplementation have significant influences on changes in serum levels of Apelin in response to one bout of exhaustive exercise in young sedentary overweight men. However.

Keywords: Apelin, Nesfatin-1, Resveratrol, Exhaustive Exercise, Overweight Men

1. Ph.D Student of Exercise Physiology, Department of PhysicalEducation and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Science, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd,

مقدمه

طی چند سال اخیر، چاقی در کشورهای توسعه یافته به یک مشکل همه جانبه برای تندرستی تبدیل شده است (۱). افزایش شیوع چاقی ضمن افزایش شیوع دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی[1]را نیز در بیماران دیابتیک افزایش می-دهد (۲). تغییرات همراه با چاقی با اِعمال تغییرات ساختاری و ترشحی در بافت چربی، زمینه را برای تبدیل شرایط طبیعی فیزیولوژیکی به شرایط غیرطبیعی پاتولوژیکی فراهم می‌کند (۳). چراکه، امروزه بافت چربی تنها به عنوان یک منبع انرژی غیرفعال و ذخیره کننده انرژی و آزاد کننده تری آسیل گلیسرول مطرح نیست؛ بلکه، اندامی است اندوکرین و فعال که به واسطه سنتز و ترشح پروتئین‌های بیولوژیکی با نام کلی آدیپوسایتوکاین‌ها نقشی مهم در توسعه التهاب مزمن مرتبط با چاقی و بیماری‌های همراه با آن ایفا می‌کند (۲). آدیپوسایتوکاین‌ها قادرند به عنوان بخشی از یک سیگنال پیش‌برنده چاقی یا ضد چاقی عمل کرده و با برقراری ارتباط بین بافت‌های محیطی هم‌چون بافت چربی و بخش تنظیم‌گر اشتها و تعادل انرژی در سیستم عصبی مرکزی یعنی هیپوتالاموس، در کنترل وزن و چاقی نقش داشته باشند (۴). آدیپوسایتوکاین‌ها از لحاظ عملکرد به دو دسته کلی پیش‌برنده التهاب و بازدارنده التهاب تقسیم می‌شوند. آدیپوسایتوکاین اپلین در دسته اول و نسفاتین-۱ در دسته دوم جای دارد.

هورمون آپلین برای اولین بار در سال ۱۹۹۸ از معده گاو جدا شد (۵) و هم‌چون دیگر آدیپوسایتوکاین‌های مترشحه از بافت چربی، در بافت‌ها و اندام‌های مختلف بیان، سنتز و ترشح می‌شود؛ از جمله بافت چربی، قلب، ریه، کلیه، کبد، دستگاه گوارش، مغز، غدد آدرنال، اندوتلیوم و پلاسمای خون. با این‌همه، گسترده ترین منبع ترشح هورمون آپلین، بافت چربی سفید است و به عنوان یک آدیپوکاین پیش‌التهابی در شرایط چاقی و اضافه وزن افزایش می‌یابد (۶و۷). به‌طوری که بین میزان ترشح اپلین و شاخص تودهٔ بدن و درصد چربی همبستگی مثبت گزارش شده است (۸و۷). از سوی دیگر، افزایش سطوح اپلین خود افزایش محتوای بافت چربی را در پی دارد (۹). بنابراین، در افراد چاق یا دارای اضافه وزن، محتوای بیشتر بافت چربی در یک چرخهٔ معیوب و از طریق افزایش مضاعف آپلین به تشدید شرایط التهابی چاقی و متعاقباً وقوع بیماری‌های همراه با آن نظیر بیماری‌های قلبی- عروقی و متابولیکی، منجر خواهد شد (۱۰). مطالعات انجام شده نیز نشان دادند سطوح بالای اپلین با عوامل سندرم متابولیک از قبیل سطوح افزایش یافتهٔ گلوکز و بروز مقاومت به انسولین مرتبط است (۹و۷). هم‌چنین، برخی مطالعات بر ارتباط بین افزایش سطوح اپلین با افزایش سطوح تری‌گلیسرید اذعان دارند (۱۱). مطالعات اخیر نشان دادند بین آپلین به عنوان یک عامل التهاب عروقی با بیماری‌های عروق کرونر و آترواسکلروز رابطهٔ مثبت وجود دارد (۱۲). بنابراین، با استناد به عملکرد التهابی آپلین در بروز بیماری‌های قلبی-عروقی و متابولیکی شاید بتوان از آپلین به عنوان یک هدف درمانی استفاده نمود (۱۳).

اما، برخلاف اپلین، نسفاتین-۱ یک آدیپوسایتوکاین ضدالتهابی است که نه تنها در بهبود شرایط مقاومت به انسولین نقش دارد (۱۴)، بلکه در بروز بیماری‌های قلبی- عروقی ایسکمیک نیز نقشی محافظتی ایفا می‌کند (۱۵). نسفاتین-۱ قادر است بدون اشباع شدن از سد خون- مغز بگذرد (۱۶) و با تاثیر بر گیرنده‌های فعال شده با تکثیرکننده‌های پروکسیزوم و یا گیرنده‌های کانابینوئید[2]و از طریق مهار نورون‌های نوروپپتید Y[3](NPY) خوردن و اشتها را مهار کند و بدین ترتیب سبب کاهش اشتها، خوردن و وزن‌گیری موش‌ها شود

[1] Cardiovascular dysfunction
[2] Cannabinoid Receptors
[3] Neuropeptide Y (NPY)

(۱۷و۱۸). مطالعات انجام شده نشان دادند مقدار ترشح نسفاتین-۱ در بافت چربی زیرپوستی در مقایسه با بافت چربی احشایی بیشتر است و سطوح سرمی آن با تغییرات شاخص توده بدنی همبستگی دارد. و میزان ترشح آن متاثر از عوامل متعدد از قبیل رژیم غذایی، سایتوکاین‌های التهابی و انسولین تنظیم می‌شود (۱۹). به طوری که در شرایط گرسنگی بیان ژن NUCB2 و متعاقباً غلظت نسفاتین-۱ کاهش می‌یابد. علاوه بر آن انسولین نیز سبب افزایش بیان و ترشح نسفاتین-۱ در سلول‌های چربی کشت شده می‌گردد (۱۹). البته، نسفاتین-۱ نیز سیگنال انسولین در کبد را تحریک کرده و ضمن افزایش حساسیت به انسولین، متابولیسم گلوکز را بهبود می‌بخشد (۱۸و۱۴). بنابراین، شاید بتوان با تنظیم سطوح نسفاتین-۱ در افراد چاق و دیابتی به درمان دیابت و مقاومت به انسولین کمک کرد.

راه‌کارهای درمانی مختلفی جهت کنترل چاقی و بیماری‌های همراه با آن پیشنهاد شده و مورد مطالعه قرار گرفته است. راه‌کارهای درمانی بی‌خطر و مقرون به صرفه نظیر فعالیت بدنی و تغذیه. در این بین اگرچه فعالیت بدنی و ورزش طولانی‌مدت و کم‌شدت در بهبود چاقی و بیماری‌های قلبی و متابولیکی مرتبط با آن نقش دارد اما فعالیت های ورزشی شدید و کوتاه‌مدت با برهم زدن تعادل التهابی بدن در تشدید شرایط بیماری‌زا اثر سوء خواهند داشت. مطالعات نشان دادند شاید بتوان به کمک تغذیه و مصرف مکمل‌های گیاهی کم-خطر، عوارض سوء همراه با فعالیت‌های شدید را تعدیل نمود. مکمل‌هایی با آثار ضدالتهابی که شرایط التهابی بیماری چاقی را نیز تخفیف دهند. رزوراترول[4] با نام تجاری رزوین می‌تواند یکی از مکمل‌های پیشنهادی باشد.

رزوراترول با فرمول شیمیایی ترانس ۳و ۴ و ۵ تری هیدروکسی استیلن، یک پلی‌فنول طبیعی و یک فیتوآلکسین[5]است (۲۰) که در پوست انگور، توت‌ها، بادام زمینی، ریشه ریواس، زنبق و سایر گیاهان یافت می شود (۲۱). مطالعات متعدد بر اثر درمانی رزوراترول بر عملکرد اندوتلیال، فشار اکسایشی، التهاب عروقی، تجمع پلاکت، فشارخون، آتروسکلروز و هیپرتروفی قلب و عروق اذعان دارند (۲۲). مطالعات تجربی و پیش تجربی متعدد آثار سودمند این ماده را در ممانعت از تجمع چربی و کاهش استرس اکسیداتیو در هپاتوسیت‌ها (۲۳) و متعاقب آن کاهش فاکتورهای التهابی در انسان (۲۴) و پیشگیری و درمان کبد چرب در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند (۲۵). رزوراترول می‌تواند جلوی پیشرفت بسیاری از بیماری‌ها از قبیل سرطان و بیماری‌های قلبی- عروقی را نیز بگیرد. علاوه بر آن سبب افزایش مقاومت به استرس و افزایش طول عمر در موجودات مختلف می‌گردد (۲۶). مطالعات انجام شده نشان دادند رزوراترول این آثار آنتی اکسیدانی و ضد التهابی خود را با القا آنزیم‌های آنتی اکسیدان، تعدیل متابولیسم چربی و کاهش پراکسیداسیون چربی اعمال می‌کند (۲۷). حتی، امروزه رزوراترول را یک مکمل ضدچاقی نیز می‌دانند که به واسطه تاثیر بر توالی ترشح آدیپوسایتوکاین‌های پیش‌برنده و بازدارنده التهاب در بهبود شرایط التهابی همراه با چاقی نقش دارد (۳۰-۲۸). بنابراین، این احتمال وجود دارد که رزوراترول بتواند با تاثیر بر نیم‌رخ التهابی در بهبود موازنه التهابی بدن در پاسخ به شرایط تنش‌زا هم‌چون فعالیت بدنی شدید به ویژه در افراد چاق نقش داشته باشد. اگرچه معدودی از مطالعات بر اثربخشی مکمل‌دهی رزوراترول در بهبود عملکرد ورزشی اذعان داشته‌اند (۳۰,۳۱)، مطالعات انجام شده با هدف بررسی تاثیر مکمل‌سازی رزوراترول بر تغییرات مارکرهای مختلف نیم-رخ التهابی بدن در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی شدید بسیار انگشت شمارند. از جمله، ملکیان فینی و همکاران (۱۳۹۴) نشان دادند دریافت مکمل رزوراترول می‌تواند تولید پروتئین واکنشگر C[6] (CRP) متعاقب تمرین شدید را کاهش دهد و احتمالاً به بازتوانی

[4] Resveratrol
[5] Phytoalexin
[6] C Reactive Protein (CRP)

بهتر ورزشکار کمک کند (۳۲). تی سائو[7] و همکاران (۲۰۲۱) نیز نشان دادند چهار روز مصرف مکمل رزوراترول سبب کاهش سطوح سرمی اینترلوکین-۶ در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی شدید در ورزشکاران مرد نخبه گردد (۳۳). حاجی قاسم و همکاران (۲۰۱۹) نیز بر کاهش سطوح فاکتور نکروز کنندۀ تومور آلفا (TNF-α) به دنبال مصرف رزوراترول به تنهایی و در ترکیب با تمرینات ورزشی در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی اذعان داشتند (۳۴). مع‌هذا، مطالعه‌ای با هدف بررسی تاثیر مکمل‌دهی رزوراترول بر تغییرات دیگر فاکتورهای التهابی مرتبط با شرایط چاقی هم‌چون آپلین و نسفاتین-۱ در پاسخ به شرایط تنش‌زای فعالیت ورزشی پرشدت آن هم در جامعه افراد چاق و در معرض خطر انجام نشده است. بنابراین، پژوهش حاضر درصدد یافتن پاسخ به این پرسش است که آیا مکمل-دهی رزوراترول بر تغییرات سطوح سرمی اپلین و نسفاتین-۱ در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز در مردان جوان غیر فعال دارای اضافه وزن تاثیر معنی‌دار دارد یا خیر؟

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع بنیادی- توسعه‌ای با روش نیمه تجربی و با طرح پیش آزمون- پس آزمون و به صورت یک سویه کور است که با هدف تعیین تاثیر ۱۴ روز مکمل سازی رزوراترول بر تغییرات سطوح سرمی اپلین و نسفاتین-۱ در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز در مردان دارای اضافه وزن غیر فعال در دو گروه (یک گروه تجربی و یک گروه کنترل) انجام شد. در ابتدا از طریق فراخوان، مردان چاق یا دارای اضافه وزن که مایل به اجرای تمرینات ورزشی جهت تعدیل وزن و بهبود وضعیت فیزیولوژیک خود بودند، به یکی از مجموعه‌های ورزشی شهرستان مانه وسملقان مراجعه و توسط محقق شناسایی شدند. در روز معین از افراد داوطلب دعوت به عمل آمد و پس از ارائه توضیحات کامل درباره روند اجرای پژوهش و فواید و خطرات و مضرات احتمالی مطالعه و با کسب رضایت جهت قبول شرکت در پژوهش حاضر و پس از پرکردن پرسشنامه میزان فعالیت بدنی (۳۵)، از بین واجدین شرایط، ۲۰ نفر از مردان سنین ۳۰-۴۰ سال، دارای اضافه وزن (که چاقی آن‌ها با کم‌کاری غدۀ تیروئید مرتبط نبود)، سالم (نداشتن سابقۀ بیماری قلبی ـ عروقی، کبدی، کلیوی، ریوی، دیابت و نیز نداشتن گزارشی از هر نوع ضایعۀ جسمی و ارتوپدی که با اجرای تمرینات تداخل داشته باشد)، و غیرفعال (عدم مشارکت در فعالیت‌های ورزشی منظم طی سه سال گذشته) و بدون سابقۀ اجرای فعالیت ورزشی یا محدودیت کالریک، به صورت هدفمند انتخاب و در دو گروه [یک گروه تجربی (۱۰ نفر) و یک گروه کنترل (۱۰ نفر)] مورد مطالعه قرار گرفتند (جدول ۱).

جدول ۱: اطلاعات توصیفی آزمودنی‌ها (میانگین ±انحراف استاندارد) در گروه‌های تحقیق

گروه ها آماره	مکمل (n=۱۰)	دارونما (n=۱۰)
سن (سال)	۳۵/۳ ± ۵/۳	۳۵/۳ ± ۹/۳
قد (سانتی‌متر)	۵ ± ۱۷۹/۱	۱۷۸/۶ ± ۸/۷
وزن (کیلوگرم)	۹۲/۵ ± ۸/۰۴	۹۲/۷ ± ۱/۲
شاخص تودۀ بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	۰ ± ۲۹/۸	۲۸/۱ ± ۴/۴
چربی بدن (درصد)	۲۵/۱ ± ۸/۸	۲۴/۱ ± ۹/۴

[7] Tsao JP

- قبل از آغاز روند پژوهش شاخص‌های آنتروپومتری همچون قد، وزن، شاخص تودۀ بدنی و درصد چربی بدن طبق روش استاندارد در شرایط تجربی اندازه‌گیری شد.

اولین مرحله خونگیری قبل از شروع پروتکل تحقیق انجام شد. آنگاه، آزمودنی‌ها در هر دو گروه تجربی وکنترل در یک وهله فعالیت ورزشی وامانده ساز (آزمون بروس) شرکت کردند. پس از آن، آزمودنی‌ها در گروه تجربی (مکمل) به مدت ۱۴ روز و هر روز یک وعده کپسول مکمل رزوراترال ۴۰۰ میلی گرمی مصرف کردند (هر کپسول شامل ۴۰۰ میلی گرم عصاره گیاه هفت بند ژاپنی[8]با حداقل ۲۴۰ میلی گرم ترانس رزوراترول، ساخت شرکت هربافیت[9]کشور انگلیس). آزمودنی‌ها در گروه کنترل (دارونما) نیز طی ۱۴ روز، روزانه یک عدد کپسول محتوی ۴۰۰ میلی‌گرم لاکتوز مصرف کردند (۳۲). مصرف کپسول از طریق پیامک یا تلفنی یادآوری و کنترل شد. در روز پانزدهم و پس از پایان دوره ۱۴ روزه مکمل دهی، مجددا از آزمودنی‌ها خونگیری به عمل آمد. سپس آزمودنی‌ها آزمون بروس را اجرا کرده و مجددا بلافاصله پس از اجرای آزمون عملی خونگیری چهارم انجام شد (۳۶).

- قبل و بعد از اجرای آزمون بروس، ۷-۵ دقیقه گرم کردن و ۷-۵ دقیقه سرد کردن شامل تمرینات کششی و نرمشی منظور شد.
- جهت اطمینان از اجرای آزمون تا حد واماندگی از مقیاس درک خستگی و فشار بورگ[10]استفاده گردید.
- جهت کنترل تغذیه آزمودنی ها در طول طرح تحقیق از پرسش نامه یادآمد ۲۴ ساعته رژیم غذایی استفاده شد (۳۲).
- در تمامی مراحل خونگیری، نمونه‌های خونی در لوله‌های محتوی مادۀ ضدانعقادی اتیلن دی‌آمین ترا استیک اسید[11] (EDTA) ریخته شد. سپس، جهت جداسازی پلاسما به‌مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید و در دمای ۸۰- درجۀ سانتی‌گراد منجمد گشت و برای آنالیزهای بعدی ذخیره شد. آنالیز بیوشیمیایی و سنجش مقادیر سرمی اپلین و نسفاتین-۱ به روش الایزا[12]و با استفاده از کیت پژوهشی شرکت ایست بیوفارم[13]چین انجام شد. حساسیت کیت نسفاتین-۱ یا حداقل سطوح قابل‌شناسایی نسفاتین-۱ در سرم کمتر از ۰/۰۱۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. دقت درون‌سنجی کیت از ضریب تغییرات کمتر از ده درصد و دقت میان‌سنجی آن نیز از ضریب تغییرات کمتر از ۱۲ درصد برخوردار بود. در ارتباط با اپلین نیز دقت درون‌سنجی کیت از ضریب تغییرات کمتر از ده درصد و دقت میان‌سنجی آن نیز از ضریب تغییرات کمتر از ۱۲ درصد برخوردار بود. اما حساسیت کیت اپلین یا حداقل سطوح قابل‌شناسایی آن در سرم کمتر از ۵/۲۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود.
- جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها؛ طبیعی بودن داده‌ها با استفاده از آزمون آماری شاپیر و ویلک تعیین گردید. جهت بررسی تغییرات درون‌گروهی پس‌آزمون درمقایسه با پیش‌آزمون نیز آزمون تی زوجی مورداستفاده قرار گرفت. جهت بررسی معنی-

[8] Polygonum-cuspidatum
[9] Herbafit
[10] Borg Rating of Perceived Exertion Scale
[11] Ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA)
[12] ELISA
[13] Eastbiopharm

دار تغییرات درون گروهی و بین گروهی متغیرهای وابسته در دو گروه تجربی و کنترل و در مراحل چهارگانه تحقیق، از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر و در صورت معنی‌دار از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. همچنین، روابط هم‌بستگی با کمک آزمون هم‌بستگی پیرسون موردبررسی قرار گرفت و کلیهٔ آزمون‌ها توسط نرم‌افزار اس پی اس اس[۱۴] نسخهٔ ۱۹ و در سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ انجام شد.

یافته ها (نتایج)

در جدول ۲ و ۳ به ارزش‌های میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های آنتروپومتری و فاکتورهای خونی مورد بررسی، در مراحل چندگانه تحقیق و در دو گروه کنترل و تجربی اشاره شده است.

جدول ۲: اطلاعات توصیفی شاخص‌های آنتروپومتری (میانگین±انحراف استاندارد) در پیش آزمون و پس آزمون‌ها در گروه‌های تحقیق

گروه ها / آماره		مکمل (n=۱۰)	دارونما (n=۱۰)
وزن (کیلوگرم)	پیش آزمون	۹۲/۵ ± ۸/۰۴	۹۲/۷ ± ۱/۲
	پس آزمون ۳	۹۲/۵ ± ۵	۹۱/۷ ± ۹/۰۱
	درصد تغییرات	-٪۰/۳۲	-٪۰/۲۱
شاخص تودهٔ بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	پیش آزمون	۰ ± ۲۹/۸	۲۸/۱ ± ۴/۴
	پس آزمون ۳	۲۸/۰ ± ۹/۷	۲۸/۱ ± ۴/۴
	درصد تغییرات	-٪۰/۳۴	٪۰
چربی بدن (درصد)	پیش آزمون	۲۵/۱ ± ۸/۸	۲۴/۱ ± ۹/۴
	پس آزمون ۳	۲۵/۱ ± ۷/۸	۲۴/۱ ± ۹/۴
	درصد تغییرات	-٪۰/۳۸	٪۰

* معنی داری در سطح P<۰/۰۵

[1] SPSS [4]

جدول ۳: اطلاعات توصیفی متغیرهای خونی (میانگین±انحراف استاندارد) در پیش آزمون و پس آزمون‌ها در گروه-های تحقیق

گروه ها / آماره		مکمل (n=۱۰)	دارونما (n=۱۰)
نسفاتین-۱ (نانوگرم بر لیتر)	پیش آزمون	۱۳/۴ ± ۱	۱۳/۱ ± ۸/۶
	پس آزمون ۱	۱۱/۱ ± ۳/۸	۱۱/۱ ± ۸/۹
	پس آزمون ۲	۱۳/۱ ± ۶/۷	۱۳/۱ ± ۸/۸
	پس آزمون ۳	۱۳/۸ ± ۱	۱۲/۲ ± ۵/۵
	درصد تغییرات ۱	-٪۱۳/۰۸ ✧	-٪۱۴/۵
	درصد تغییرات ۲	٪۴/۶۱ †	٪۰
	درصد تغییرات ۳	-٪۴/۶۱ ×	-٪۹/۴۲
	درصد تغییرات ۴	٪۱۳/۰۸ δ	٪۵/۹۳
اپلین (نانوگرم بر لیتر)	پیش آزمون	۶۹۶/۱۷۳ ± ۷/۴	۶۷۹/۱۹۹ ± ۸/۸
	پس آزمون ۱	۷۷۳/۱۷۴ ± ۲/۹	۶۸۸/۱۹۵ ± ۵/۵
	پس آزمون ۲	۵۸۲/۸۵ ± ۲/۳	۷۷۰/۲۲۲ ± ۱/۶
	پس آزمون ۳	۶۵۸/۱۱۱ ± ۳/۶	۸۵۶/۲۲۷ ± ۱/۷
	درصد تغییرات ۱	٪۱۱/۱	٪۱/۳۲
	درصد تغییرات ۲	-٪۱۶/۴	٪۱۳/۴۲
	درصد تغییرات ۳	٪۱۳/۰۵	٪۱۰/۰۲
	درصد تغییرات ۴	-٪۱۷/۵	٪۱۹/۶۲

* معنی داری در سطح P<۰/۰۵

✧درصد تغییرات پس آزمون ۱ در مقایسه با پیش آزمون

† درصد تغییرات پس آزمون ۲ در مقایسه با پیش آزمون

×درصد تغییرات پس آزمون ۳ در مقایسه با پس آزمون ۲

δدرصد تغییرات پس آزمون ۳ در مقایسه با پس آزمون ۱

نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر نشان داد بین تغییر سطوح سرمی اپلین در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده-ساز پس از ۱۴ روز مکمل‌سازی رزوراترول در مراحل چهارگانه تحقیق و در دو گروه تجربی و کنترل تفاوتی معنی‌دار وجود دارد (P=۰/۰۲۲، F=۴/۶۴۰)، اما تفاوت معنی‌دار برای نسفاتین-۱ مشاهده نشد (P=۰/۱۹۴، F=۱/۶۹۶). آزمون تعقیبی بن فرونی نشان داد بین تغییرات سطوح سرمی اپلین در سومین و چهارمین مرحله خونگیری تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P=۰/۰۲۰). بنابر نتایج آزمون تی زوجی در گروه تجربی، اجرای یک وهله فعالیت ورزشی وامانده ساز قبل از مکمل گیری سبب تغییر معنی‌دار در سطوح اپلین

(P=۰/۷۵۰) و نسفاتین-۱ (P=۰/۰۸۳) سرم نشد. ۱۴ روز مصرف مکمل رزوراترول نیز تغییر معنی‌داری در سطوح اپلین (P=۰/۰۶۰) و نسفاتین-۱ (P=۰/۴۲۷) و مقادیر وزن (P=۰/۱۴۸) و شاخص توده بدنی (P=۰/۱۴۹) به همراه نداشت اما کاهش معنی‌دار درصد چربی بدن مشاهده شد (P=۰/۰۴۰). تغییرات سطوح اپلین سرم در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده ساز نیز بعد از مکمل گیری معنی‌دار نبود (P=۰/۱۰۵). اما تغییرات سطوح نسفاتین-۱ سرم در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده ساز بعد از مکمل گیری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۵). ضمن اینکه، تفاوت معنی‌داری بین میانگین تغییرات اپلین (P=۰/۶۵۲) و نسفاتین-۱ (P=۰/۰۸۹) در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده ساز قبل و بعد از مکمل گیری وجود نداشت. بنابر نتایج آزمون همبستگی پیرسون، تنها بین سطوح اولیهٔ نسفاتین-۱ سرم با ارزش‌های اولیه وزن ارتباط معنی‌داری وجود دارد (P=۰/۰۰۴، r=-۰/۸۱۳).

بحث و نتیجه گیری

با توجه به بررسی‌های انجام شده، پژوهش حاضر اولین مطالعه انجام شده با هدف بررسی تاثیر ۱۴ روز مکمل‌سازی رزوراترول بر تغییرات سطوح سرمی اپلین و نسفاتین-۱ در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز در مردان جوان غیر فعال دارای اضافه وزن می‌باشد.

- بنابر نتایج پژوهش حاضر، سطوح سرمی اپلین در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز افزایشی غیرمعنی‌دار داشت و در مقابل کاهش غیرمعنی‌دار سطوح نسفاتین-۱ سرم پس از یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز مشاهده شد. نیم‌رخ التهابی بدن در پاسخ استرس‌های مختلف از جمله فعالیت ورزشی بسیار واکنش‌پذیر بوده و سریعاً دستخوش تغییر می‌شود. در این میان شدت فعالیت ورزشی یکی از عواملی است که تغییر در نیم‌رخ التهابی بدن را میانجی‌گری می‌کند. نسفاتین-۱ (۳۷) و اپلین (۳۸) نیز به عنوان دو آدیپوسایتوکاین التهابی (یکی ضدالتهابی و دیگری پیش‌برنده التهاب) از این قاعده مستثنی نیستند. چرا که عمده عوامل تنظیم کننده بیان و سنتز آپلین و نسفاتین-۱ یعنی TNF-α (۳۹و۴۰)، کورتیزول (۴۱,۴۲) و هورمون رشد (۴۳) خود تحت تاثیر شدت فعالیت ورزشی تنظیم می‌شوند.

فاکتور نکروز کنندهٔ تومور آلفا (TNF-α)، آدیپوسایتوکاین پیش التهابی مترشحه از بافت چربی است که در کنترل متابولیسم گلوکز، تنظیم عملکرد و حجم تودهٔ بافت چربی، لیپولیز، تمایز سلول‌های چربی و لیپوژنز و هموستاز انرژی بدن نقش دارد و یکی از میانجی‌های مهم در بروز و توسعه بیماری‌های قلبی- عروقی و متابولیکی نیز هست (۴۴). اگرچه برخی مطالعات عدم تغییر معنی‌دار بیان mRNA TNF-α را در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی مشاهده کردند (۴۵)؛ بیشتر مطالعات بر افزایش TNF-α پس از فعالیت ورزشی کوتاه‌مدت اذعان دارند (۴۶,۴۷). به دنبال فعالیت ورزشی TNF-α در منابع مختلف سنتز و ترشح می‌شود و در این میان، ماکروفاژها و سلول‌های التهابی یکی از مهم‌ترین این منابع هستند (۴۵). احتمالاً آسیب‌های عضلانی در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی شدید سبب افزایش فراخوانی سلول‌های سفید خون به منطقهٔ آسیب شده و با افزایش ترشح فاکتورهای التهابی هم‌چون TNF-α از این سلول‌های فراخوانده شده، سطوح mRNA و پروتئین TNF-α در خون افزایش می‌یابد (۴۸). از آنجا که TNF-α از طریق پروتیئن کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) موجب افزایش بیان آپلین در بافت چربی و همچنین در پلاسما می‌شود (۳۹)، شاید یکی از علل افزایش نزدیک به معنی‌دار سطوح اپلین در این پژوهش، افزایش TNF-α باشد. ضمن اینکه، با توجه به رابطه منفی بین TNF-α و نسفاتین-۱

(۴۰)، شاید بتوان کاهش غیرمعنی‌دار نسفاتین-۱ در پاسخ به یک وهله فعالیت وامانده‌ساز را نیز به افزایش سطوح TNF-α نسبت داد. علاوه بر TNF-α، کورتیزول هم دیگرتنظیم کننده اپلین و نسفاتین-۱ است که از شدت فعالیت ورزشی تاثیر می‌پذیرد.

کورتیزول مهمترین گلوکوکورتیکوئید مترشحه از غدهٔ آدرنال، هورمونی متابولیکی است که به واسطهٔ افزایش گلوکونئوژنز و غلظت گلوکز خون، بدن را قادر می سازد در برابر استرس مقابله کند. حداقل شدت تمرینی لازم و کافی جهت وقوع تغییر در غلظت کورتیزول در بالغین ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه عنوان شده است (۴۹). نتایج مطالعه کرامر[15] و همکاران (۲۰۰۷) مبنی بر افزایش معنی دار غلظت کورتیزول پس از مسابقهٔ دوچرخه سواری/ دو فوق ماراتون (۱۶۰ کیلومتر) موید این مطلب است. فعالیت ورزشی در شدت بالا قادر است با تحریک محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال[16] افزایش دمای مرکزی بدن، افزایش ترشح کورتیزول و رهایی کورتیزول از پروتئینهای حامل، سبب افزایش غلظت کورتیزول گردد (۵۰). بنابراین، در مطالعه حاضر، این احتمال وجود دارد که افزایش کورتیزول در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی شدید ضمن افزایش غیرمعنی‌دار اپلین سبب کاهش غیرمعنی‌دار نسفاتین-۱ شده باشد. البته افزایش هورمون رشد هم می‌تواند یکی از علل افزایش ۱۱ درصدی اپلین در گروه تجربی باشد.

هورمون رشد هورمون تروپیک مترشحه از بخش قدامی غده هیپوفیز، در کنترل متابولیسم پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و ترکیب بدن نقش مرکزی دارد (۵۱). اگر چه ترشح ضربانی هورمون رشد توسط سوماتوستاتین مهار شده و GHRH[17] رهایش آن را تحریک می کند؛ نوروترانسمیترهایی نظیر اپی نفرین و نوراپی نفرین نیز مهمترین تنظیم کننده های عصبی رهایش هورمون رشد طی ورزش محسوب می شوند (۵۲). بدین ترتیب که: مسیر آلفا ۲- آدرنرژیک با کاهش رهایش سوماتوستاتین و تحریک ترشح GHRH، منجر به افزایش ترشح هورمون رشد گردد (۵۳)؛ در مقابل فعالیت مسیر بتا ۲- آدرنرژیک با افزایش ترشح سوماتوستاتین، رهایش هورمون رشد را بلاک می‌کند (۵۳). بنابراین، فعالیت ورزشی به تناسب افزایش در شدت تمرین از طریق افزایش تون آلفا ۲- آدرنرژیک و همزمان مهار تون بتا ۲- آدرنرژیک، در افزایش مقادیر هورمون رشد موثر است (۵۳). نتایج پژوهش پریتزلاف- روی[18] مبنی بر وجود ارتباط خطی بین پاسخ ترشحی هورمون رشد به ورزش و شدت تمرین در زنان و مردان جوان (۵۴) این مطلب را تایید می‌کند. بنابراین می‌توان چنین استنباط کرد که جفت شدن شدت تمرین و رهایش هورمون رشد با فعالیت آدرنرژیک سیستم عصبی مرکزی یکی از عوامل موثر در توجیه افزایش غیر معنی دار اپلین، در پژوهش حاضر باشد.

اما یک نکته؛ این احتمال هست که به دلیل کوتاه بودن مدت زمان پروتکل بروس، تغییرات هر کدام از عوامل تنظیم کننده اپلین و نسفاتین-۱ به حد کافی تحت تاثیر قرار نگرفته و به‌همین دلیل شاهد تغییرات معنی‌دار اپلین و نسفاتین-۱ نبوده‌ایم. از آنجا که سطوح هیچکدام از این عوامل یعنی TNF-α، کورتیزول و هورمون رشد در این پژوهش اندازه‌گیری نشد، اندازه‌گیری تغییرات این عوامل جهت آزمون این فرضیه توصیه می‌شود. البته، این احتمال نیز وجود دارد عدم تغییر پلاسمایی آپلین علیرغم افزایش بیان mRNA آن

[1] Kraemer [5]
[1] Hypothalamo– Pitutitary– Adrenal (HPA) Axis [6]
[1] Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) [7]
[1] Pritzalff-Roy [8]

در عضله رخ داده که احتمالاً ناشی از ترشح موضعی آپلین در تارهای عضلات اسکلتی باشد (۵۵). چون در تحقیق حاضر میزان بیان بافتی آپلین اندازه گیری نشد شاید تغییراتی در اثر این فعالیت در بافت عضلانی وجود داشته است که نیاز به بررسی دارد.

- نتایج پژوهش حاضر نشان داد سطوح استراحتی اپلین سرم پس از ۱۴ روز مکمل‌سازی رزوراترول ۱۴/۳۵٪ کاهش یافت و این تغییر نزدیک به معنی‌داری بود (P=۰/۰۶). علاوه بر این، سطوح نسفاتین-۱ نیز پس از مکمل سازی رزوراترول کاهشی ۴/۶۱ درصدی داشت که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. اگرچه هستند معدود مطالعات که با هدف بررسی تاثیر مکمل‌سازی رزوراترول بر شاخص‌های التهابی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، اما با توجه به بررسی‌های به‌عمل آمده در هیچکدام تغییرات اپلین یا نسفاتین-۱ مورد بررسی قرار نگرفته است. نتایج مطالعات مشابه انجام شده بر بهبود شرایط التهابی بدن به دنبال مکمل‌سازی رزوراترول متفق القولند. از جمله، ملکیان فینی و همکاران (۱۳۹۴) بر کاهش سطوح پروتئین واکنشگر C پس از مکمل سازی کوتاه مدت رزوراترول در بازیکنان والیبال زن نخبه اذعان داشتند (۳۲). پالسامی و سابرامانیان[9] (۲۰۱۰) نیز نشان دادند مکمل‌سازی رزوراترول باعث کاهش سطوح سایتوکاین‌های پیش التهابی در شرایط in vivo می‌شود و واکنش‌های التهابی را در برخی از بیماریهای التهابی کاهش می‌دهد (۵۶). هم‌چنین، تیمرز[10] و همکاران (۲۰۱۱) مشاهده کردند مصرف روزانه ۱۵۰ میلی گرم رزوراترول به مدت ۳۰ روز کاهش معنی‌دار TNF-α را به‌همراه دارد (۵۷). از آنجا که تغییرات TNF-α به تغییرات چاقی و محتوای چربی بدن بستگی دارد؛ احتمالا مکمل‌گیری رزوراترول از طریق بهبود نسبی ترکیب بدنی (کاهش معنی‌دار درصد چربی بدن) سبب کاهش سطوح TNF-α و متعاقباً کاهش غیرمعنی‌دار سطوح اپلین و افزایش معنی‌دار نسفاتین-۱ شده است. البته کاهش وزن ساده‌ترین انگاشته در توجیه تاثیر رزوراترول بر TNF-α است. در واقع، سازوکارهای متعددی در نحوه تاثیر رزوراترول در کاهش التهاب ناشی از TNF-α، به ویژه در سلول‌های چربی، مفروض است. به‌طوری که رزوراترول می‌تواند از طریق: ۱) اختلال در اتصال به گیرنده TNF-α، ۲) کاهش سیگنالینگ TNF-α و گیرنده آن و ۳) تغییر در فعالیت پروتئین‌های درگیر در التهاب و یا متابولیسم گلوکز و چربی‌ها، سبب تخفیف آثار التهابی همراه با TNF-α گردد. در همین راستا، چانگ[11] و همکاران (۲۰۱۰) اذعان داشتند رزوراترول قادر است تاثیر تحریکی TNF-α در فعال کردن MAPK، AP-1 و NF-κB و تاثیر مهاری TNF-α بر PPARγ و سیگنالینگ انسولین را تعدیل کند (۵۸). اما اینکه تغییرات سطوح اپلین و نسفاتین-۱ پس از مکمل‌سازی رزوراترول معنی‌دار نیست می‌تواند به عوامل موثر بر نحوه عملکرد رزوراترول برگردد. چراکه، عملکرد رزوراترول به دوز مصرفی و میزان جذب آن پس از مصرف بستگی دارد (۵۹)، این احتمال می‌رود که دوز مصرفی جهت اعمال تغییرات بزرگتر و حتی معنی‌دار در اپلین و نسفاتین-۱ کافی نبوده است. ضمن اینکه، تفاوت‌های فردی، دیگر عامل موثر بر عملکرد و جذب رزوراترول است (۵۹) و بنابراین، استناد به پژوهش‌های مشابه جهت تصمیم‌گیری برای تعیین مقدار دوز مناسب چندان مناسب نیست و چه بهتر است که در یک پژوهش به مقایسه دوزهای مختلف پرداخته شود تا دوز مناسب‌تر برای یک جامعه خاص با ویژگی‌های مشخص، برآورد و گزینش گردد. نکته دیگر، طول دوره مکمل‌گیری است که خود نیاز به پژوهش‌های بیشتر جهت دستیابی به یک محدوده زمانی موثر و بهینه را می‌طلبد.

[1] Palsamy P and Subramanian[9]S
[2] Timmers S [10]
[2] Chuang CC [11]

- بنابرنتایج این پژوهش، سطوح اپلین سرم در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز پس از مصرف مکمل رزوراترول افزایشی غیرمعنی‌دار داشت وچه بسا این افزایش در مقایسه با تغییرات اپلین در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز قبل از مصرف مکمل رزوراترول کوچکتر بود (۱۳/۰۵ در مقایسه با ۱۱/۱ درصد). اما در ارتباط با تغییرات نسفاتین-۱؛ سطوح سرمی نسفاتین-۱ در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز پس از مصرف مکمل رزوراترول کاهشی معنی‌دار داشت و این کاهش در مقایسه با تغییرات نسفاتین-۱ در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز قبل از مصرف مکمل رزوراترول بزرگتر بود (۱۳/۸ در مقایسه با ۴/۶۱ درصد). بنابراین، چنین به نظر می‌رسد مصرف مکمل رزوراترول ضمن تاثیر بر سطوح استراحتی اپلین و نسفاتین-۱، سبب تعدیل تغییرات سطوح اپلین و نسفاتین-۱سرم در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز پس از مصرف مکمل رزوراترول نیز شده است. که با توجه به توضیحاتی که پیش از این ارائه شد می‌تواند تا حدودی تایید کننده عملکرد ضدالتهابی مکمل رزوراترول به ویژه در شرایط چاقی باشد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۱۴ روز مکمل‌سازی رزوراترول بر تغییر سطوح سرمی اپلین در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز در مردان جوان غیر فعال دارای اضافه وزن تاثیرمعنی‌داری دارد. مصرف مکمل رزوراترول باعث کاهش فاکتور التهابی اپلین پس از فعالیت ورزشی وامانده ساز می شود. اما نتایج نشان داد ۱۴ روز مکمل‌سازی رزوراترول بر تغییر سطوح سرمی نسفاتین-۱ در پاسخ به یک وهله فعالیت ورزشی وامانده‌ساز در مردان جوان غیر فعال دارای اضافه وزن تاثیرمعنی‌داری ندارد. نتایج حاصل احتمالا از طول دوره مکمل گیری و دوز آن تاثیر می‌پذیرد. از آنجا که پژوهش حاضر جز معدود پژوهش‌های انجام شده با هدف بررسی تاثیر مکمل سازی رزوراترول بر نیم‌رخ التهابی است، لزوم انجام تحقیقات بیشتر جهت درک ساز و کار میانجی ضروری به‌نظر می‌رسد.

منابع

1. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. Journal of Clinical Endocrinology, 2004; 89 (6): 2548-56.
2. Fathi R, NazarAli P, Imeri B. The effect of 8 weeks resistance training on plasma Nesfatin-1 levels in overweight women. Metabolism and Exercise, Atunumn 2013 and Winter 2014; 3(2): 105-113. [In Persian]
3. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010; 314(1):1–16.
4. Haghshenas R, Ravasi AA, Kordi MR, Hedayati M, Shabkhiz F, Shariatzadeh M. The Effect of a 12 -Week Endurance Training on IL-6, IL-10 and Nesfatin -1 Plasma Level of Obese Male Rats. Ournal ofSport Biosciences, 2013; 5(4): 109-122. [In Persian]
5. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1998; 251(2):471-6.
6. Lee DOK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, Osmond DH, George SR, O'Dowd. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. Journal of Neurochemistry, 2000; 34-41.
7. Dundar A, Kocahan S, Sahin L. Associations of apelin, leptin, irisin, ghrelin, insulin, glucose levels, and lipid parameters with physical activity during eight weeks of regular exercise training. 2021; 127(4):291-295.
8. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, Cani PD, Attané C, Guigné C, Carpéné C, Burcelin R, Castan-Laurell I, Valet P. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. Cell Metabolism, 2008; 8 (5): 437-45
9. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. Pharmacology and Therapeutics, 2005; 107 (2): 198-211.
10. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P. Change in stroke incidence, mortality, case fatality, severity and risk factors in oxford shire, UK from 1981 to 2004(oxford vascular study). Lancet, 2004; 363-1925.
11. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review article. Digestive Diseases and Sciences journal, 2009; 54(9):1847-56.
12. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. The New England Journal of Medicine, 2005; 352(16):1685-95.
13. Daniel J, Dutton Dj, McLaren L. Explained and Unexplained Regional Variation in Canadian Obesity Prevalence. Obesity, 2011; 19(7): 1460– 1468
14. Yang M, Zhang Z, Wang C, Li K, Li S, Boden G, Li L, Yang G. Nesfatin-1 Action in the Brain Increases Insulin Sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 Pathway in Diet-Induced Insulin Resistance. Diabetes, 2012; 61(8): 1959–1968.
15. Angelone T, Filice E, Pasqua T, Amodio N, Galluccio M, Montesanti G, Quintieri AM, Cerra MC. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury. Cellular and Molecular Life Sciences, 2013; 70(3): 495-509.
16. Pan W, Hsuchou H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation. Peptides, 2007; 28(11):2223-8.
17. Stengel A, Goebel M, Wang L, Tache Y. Ghrelin, des-acyl ghrelin and nesfatin-1 in gastric X/A-like cells: Role as regulators of food intake and body weight. Peptides, 2007; 31(2): 357–369.

18. Mogharnasi M, TaheriChadorneshin H, Papoli-Baravati SA, Teymuri A. Effects of upper-body resistance exercise training on serum nesfatin-1 level, insulin resistance, and body composition in obese paraplegic men. Disability and Health Journal, 2019; 12(1): 29-34
19. Bshiri J, Gholami F, Rahbaran A, Tarmahi V. Effect of one session of aerobic exercise on nesfatin-1 levels in old untrained men. Journal of Tabriz University of Medical Sciences, 2012; 34(4): 25-30. [In Persian]
20. Rubiolo JA, Mithieux G, Vega FV. Resveratrol protects primary rat hepatocytes against oxidative stress damage: activation of the Nrf2 transcription factor and augmented activities of antioxidant enzymes. European journal of pharmacology, 2008; 20591(1-3):66-72.
21. Lekli I, Ray D, Das DK. Longevity nutrients resveratrol, wines and grapes. Genes and Nutrition, 2010; 5(1): 55-60.
22. Zand H, Hashekian M. Molecular cellular mechanisms of resveratrol effects in the heart. Journal of Babol University of Medical Sciences, 2005; 4(17): 51-60. [In Persian]
23. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. Effects of dietary resveratrol supplementation on liver enzymes, hs-CRP, and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Iranian J Nutr Sci Food Technol 2014; 8 (4) :40-49. [In Persian]
24. Ghanim H, Sia CL, Korzeniewski K, Lohano T, Abuaysheh S, Marumganti A, Chaudhuri A, Dandona P. A resveratrol and polyphenol preparation suppresses oxidative and inflammatory stress response to a high-fat, high-carbohydrate meal". Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2011; 96(5):140914.
25. Ajmo JM, Liang X, Rogers CQ, Pennock B, You M. Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology, 2008; 295(4): G833-42.
26. Fereidoni M, Jahanbakhshi S. A Review of Resveratrol Effects on Longevity. sjimu 2015; 23 (3) :54-72. [In Persian]
27. Burgess TA, Robich MP, Chu LM, Bianchi C, Sellke FW. Improving glucose metabolism with resveratrol in a swine model of metabolic syndrome through alteration of signaling pathways in the liver and skeletal muscle. Archives of surgery (Chicago, Ill: 1960), 2011; 146(5):556-64.
28. Fischer-Posovszky P, Kukulus V, Killian A, Debatin KM, Wabitsch M. Effects of resveratrol on human adipocyte biology. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 2007; 115 - P01_064.
29. Kim S, Jin Y, Choi Y, Park T. Resveratrol exerts anti-obesity effects via mechanisms involving down-regulation of adipogenic and inflammatory processes in mice". Biochemical Pharmacology, 2011; 81(11):1343-51.
30. Springer M, Moco S. Resveratrol and Its Human Metabolites-Effects on Metabolic Health and Obesity. Nutrients. 2019; 11(1):143.
31. Murase T, Haramizu S, Ota N, Hase T. Suppression of the aging-associated decline in physical performance by a combination of resveratrol intake and habitual exercise in senescence-accelerated mice. Biogerontology, 2009; 10(4):423-34.
32. Malekyianfini E, Shavandi N, Nejati M, Hosaini N. The Effect of Short-Term Resvin Supplementation on C-reactive Protein in Elite Women Volleyball Players. Journal of Ilam University of Medical Sciences, 2015; 23(7): 78-89. [In Persian]
33. Tsao JP, Liu CC, Wang HF, Bernard JR, Huang CC, Cheng ISH. Oral Resveratrol supplementation attenuates exercise-induced Interleukin-6 but not Oxidative Stress after a high intensity cycling challenge in adults. Int J Med Sci. 2021; 18(10): 2137–2145.
34. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. Arch Physiol Biochem, 2019; 125(2):142-149.

35. Baecke JAH, Burema J, Frijters JER. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. American Journal of Clinical Nutrition, 1982; 36(5): 936-42.
36. Basu A, Penugonda K. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. Nutrition Review, 2009; 67(1): 49-56.
37. Mohebbi H, Nourshahi M, Ghasemikaram M, Safarimosavi S. Effects of exercise at individual anaerobic threshold and maximal fat oxidation intensities on plasma levels of nesfatin-1 and metabolic health biomarkers. Journal of Physiology and Biochemistry, 2015; 71(1):79-88.
38. Alizadeh Palavani H, Daryanoosh F, Sherafati Moghadam M, Keshtkar Hesam Abadi B. Effects of long-term aerobic activity on plasma levels of apelin and omentin in rats. Journal of Qazvin University of Medical Sciences, 2015; 19(5): 17-23. [In Persian]
39. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, Ayav A, Ziegler O, Carpene C, Saulnier--Blache JS, Valet P, Castan-Laurell I. TNFalpha up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. FASEB Journal, 2006; 20(9): 1528-30.
40. Pałasz A, Krzystanek M, Worthington J, Czajkowska B, Kostro K, Wiaderkiewicz R, Bajor G. Nesfatin-1, a unique regulatory neuropeptide of the brain. , 2012; 46(3):105-12.
41. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. Regulatory peptides, 2005; 132(1):27-32.
42. Könczöl K, Bodnár I, Zelena D, Pintér O, Papp RS, Palkovits M, Nagy GM, Tóth ZE. Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats. Neurochemistry International Journal, 2010; 57(3):189-97.
43. Kralisch S, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Growth hormone induces apelin mRNA expression and secretion in mouse 3T3-L1 adipocytes. Regulatory peptides, 2007; 139(1):84-9.
44. Cawthorn WP, Sethi JK. TNF-alpha and adipocyte biology. Federation of European Biochemical Societies Letters, 2008; 582(1):117-31.
45. Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Proteolytic mRNA expression in response to acute resistance exercise in human single skeletal muscle fibers. Journal of Applied Physiology, 1985; 101(5):1442-50.
46. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1β, IL-6, and TNF-α in blood mononuclear cells. Journal of Applied Physiology, 2000; 89(4):1499-504.
47. Louis E, Raue U, Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle. Journal of Applied Physiology, 2007; 103(5):1744-51.
48. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology, 2005; 288(2):R345-53.
49. Del Corral P, Mahon AD, Duncan GE, Howe CA and Craig BW. The effect of exercise on serum and salivary cortisol in male children. Medicine and Science in Sports and Exercise, 1994; 26:1297–1301.
50. Farzanegi P, Azarbayjani M, Farahmand M, Hosseini M, Shafiepour V, Ebrahimpour Z et al . The effects of single and repeated bouts of gymnastic training on salivary IgA and cortisol. J Mazandaran Univ Med Sci 2008; 18 (67): 26-34. [In Persian]
51. Healy ML, Gibney J, Russell-Jones DL, Pentecost C, Croos P, SoNksen PH, Umpleby AM. High Dose Growth Hormone Exerts an Anabolic Effect at Rest and during Exercise in Endurance-Trained Athletes. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2003; 88(11):5221–5226.
52. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiological basis of the neuroregulation of the somatotropic (GH) axis in experimental animals and the human. Endocrine Reviews, 1998; 19(6): 717–797.

53. Weltman A, Pritzlaff-Roy CJ, Wideman L, Weltman JY, Blumer JL, Abbott RD, Hartman ML and Veldhuis JD. Exercise-dependent growth hormone release is linked to markers of heightened central adrenergic outflow. Journal of Applied Physiology, 2000; 89:629-635.
54. Pritzlaff CJ, Wideman L, Weltman JY, Abbot R, Gutgesell M, Hartman ML, Veldhuis JD, Weltman A. Gender governs the relationship between exercise intensity and growth hormone release in young adults. Journal of Applied Physiology, 2002; 92: 2053–2060.
55. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, Daviaud D, Mir L, Marques MA, Thalamas C, Valet P, Langin D, Moro C, Viguerie N. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. International Journal of Obesity (Lond), 2014; 38(5): 707-13.
56. Palsamy P, Subramanian S. Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic beta-cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. Journal of Cell Physiology, 2010; 224(2):423-32.
57. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, Weijer TVD, Goossens GH, Hoeks J, Krieken SVD, Ryu D, Kersten S, Moonen-Kornips E, Hesselink MKC, Kunz I, Schrauwen-Hinderling VB, Blaak E, Auwerx J, Schrauwen P. Calorie restriction-like effects of 30 days of Resveratrol (resVida™) supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. Cell Metabolism, 2011; 14(5): 10.
58. Chuang CC, Martinez K, Xie G, Kennedy A, Bumrungpert A, Overman A, Jia W, McIntosh MK. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor-{alpha}-mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. American Journal of Clinical Nutrition, 2010; 92 (6): 1511-21.
59. Boocock DJ, Faust GES, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, Booth TD, Crowell JA, Perloff M, Gescher AJ, Steward WP, Brenner DE. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemoprotective agent. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 2007; 16(6): 1246–1252.