

Original Paper

Effect of Resveratrol supplementation during cardiac rehabilitation exercise training on inflammatory systemic factors in patients undergoing coronary artery bypass surgery: Clinical trial Study

Javad Almasi (M.Sc), Ph.D Candidate in Exercise Physiology, Physical Education Department, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5231-6731

***Kamal Azizbeigi (Ph.D)**, **Corresponding Author**, Associate Professor of Exercise Physiology, Physical Education Department, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran. E-mail: kazizbeigi@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-5963-2323

Khaled Mohammad Zade Salamat (Ph.D), Assistant Professor of Exercise Physiology, Physical Education Department, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6327-0516

Behshad Naghshtabrizi (Ph.D), Cardiologist, Associate Professor, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. ORCID ID: 0000-0003-2961-3567

Mohammad Ali Azarbayjani (Ph.D), Professor of Exercise Physiology, Exercise Physiology Department, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-3502-7487

Abstract

Background and Objective: Coronary artery disease is one of the most important health issues worldwide which antioxidants are among the agents can play important role in reducing cardiovascular diseases. The present study was done to determine the effect of resveratrol supplementation during rehabilitation exercises training on systemic inflammation factors in patients after coronary artery bypass surgery.

Methods: This clinical trial study was done on 40 patients after coronary artery bypass surgery in the heart rehabilitation center of Farshchian cardiovascular specialist hospital in Hamadan, Iran during 2016. Patients randomly assigned into four groups including control (Con; n=10), resveratrol supplementation (RS; n=10), rehabilitation exercise training (RXT; n=10), and resveratrol supplements-cardiac rehabilitation exercise training (REX; n=10). Rehabilitation exercise training was done in nonconsecutive three sessions for eight weeks in the form of endurance training at 50-70% HRmax for 15-20 min, and resistance training at 20-50 one-repetition maximum (1RM). The number of repetitions was 8-15 reps, where done based on the capacity and ability of the subject, while the subjects in supplement groups consumed daily 400 mg of resveratrol. Blood sample was done before and 48 hours after exercise training and supplementation. Concentrations of tumor necrosis factor alpha (TNF), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin 1 beta (IL-1) and C-reactive protein (CRP) were measured in the plasma.

Results: CRP, TNF-alpha and IL-1beta and IL-6 were significantly reduced in resveratrol supplements-cardiac rehabilitation exercise training group in compared to control, resveratrol supplementation and rehabilitation exercise training groups (P 0.05).

Conclusion: This study showed that combination of consuming resveratrol with rehabilitation exercise training in reducing some inflammatory factors was evaluated selectively, more effective than rehabilitation exercise training and resveratrol supplementation alone.

Keywords: Coronary artery bypass surgery, Resveratrol, rehabilitation exercise training, Interleukin-6, C-reactive protein

Received 8 Oct 2018

Revised 10 Apr 2019

Accepted 22 Apr 2019

اثر مکمل رزوراترول طی تمرینات ورزشی بازتوانی قلبی بر عوامل التهاب سیستمیک بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر: یک مطالعه کارآزمایی بالینی

ORCID ID: 0000-0002-5231-6731

جواد الماسی، دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

ORCID ID: 0000-0002-5963-2323

* دکتر کمال عزیزبیگی، دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

ORCID ID: 0000-0001-6327-0516

دکتر خالد محمدزاده سلامت، استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

ORCID ID: 0000-0003-2961-3567

دکتر بهشاد نقش تبریزی، فوق تخصص قلب و عروق، دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ORCID ID: 0000-0002-3502-7487

دکتر محمدعلی آذربایجانی، استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: امروزه یکی از مهم‌ترین مسایل بهداشتی بیماری عروق کرونر است. آنتی‌اکسیدان‌ها از جمله موادی هستند که می‌توانند در کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی نقش به‌سزایی ایفاء نمایند. این مطالعه به منظور تعیین اثر مکمل رزوراترول طی تمرینات ورزشی بازتوانی قلبی بر عوامل التهاب سیستمیک بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر انجام شد.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی روی ۴۰ بیمار قلبی سه ماه پس از عمل جراحی بای پس عروق کرونر در مرکز بازتوانی قلبی بیمارستان فوق تخصصی قلب و عروق فرشچیان همدان طی سال ۱۳۹۵ انجام شد. بیماران به‌طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ نفری کنترل، گروه مکمل رزوراترول، گروه بازتوانی ورزشی و گروه مکمل رزوراترول توام با بازتوانی ورزشی قرار گرفتند. تمرینات بازتوانی ورزشی سه روز در هفته به صورت متناوب به مدت هشت هفته در قالب تمرینات استقامتی و به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه با شدت ۷۰-۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه و همچنین تمرینات مقاومتی با شدت ۵۰-۲۰ درصد یک تکرار بیشینه انجام گردید. تعداد تکرارها در هر ست ۱۵-۸ تکرار و بر اساس ظرفیت و توانایی اختیاری آزمودنی‌ها انجام شد. در حالی که آزمودنی‌ها گروه‌های مکمل روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم رزوراترول مصرف کردند. نمونه‌گیری خون قبل و ۴۸ ساعت بعد از تمرینات توانبخشی و مکمل‌سازی انجام شد و غلظت پلاسمایی *IL-1* و *CRP* اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: متغیرهای *CRP*، *TNF*، *IL-1* و *IL-6* گروه رزوراترول توام با بازتوانی ورزشی در مقایسه با گروه کنترل، گروه مکمل رزوراترول و گروه بازتوانی ورزشی کاهش آماری معنی‌داری نشان دادند ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: ترکیب مصرف رزوراترول توام با بازتوانی ورزشی به‌طور انتخابی در کاهش برخی عوامل التهاب سیستمیک نسبت به مکمل رزوراترول و تمرینات بازتوانی ورزشی موثرتر ارزیابی شد.

کلید واژه‌ها: قلب، بای پس، عروق کرونر، رزوراترول، بازتوانی ورزشی، اینترلوکین-۶، پروتئین واکنش پذیر C

* نویسنده مسؤول: دکتر کمال عزیزبیگی، پست الکترونیکی kazizbeigi@gmail.com

نشانی: سنندج، خیابان پاسداران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، گروه تربیت بدنی، تلفن ۰۸۷۱-۳۳۶۱۳۲۱۱

وصول مقاله: ۱۳۹۷/۱۶/۱۶، اصلاح نهایی: ۱۳۹۸/۱/۲۶، پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۲/۲

مقدمه

پروتئین‌ها و عوامل التهاب سیستمیک نقش اساسی در شروع و پیشرفت بیماری‌های قلبی - عروقی به ویژه آترواسکلروز ایفا می‌کنند (۲). بر اساس نظریه Russell Ross ضایعات آترواسکلروزی عمدتاً از ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T تشکیل شده و پاسخ‌های سلولی بسیار اختصاصی حاصل می‌شود. به‌طوری که گزارش شده مجموعه‌ای از پروتئین‌های فاز حاد، سایتوکاین‌ها و ملکول‌های چسبان محلول، در ایجاد این ضایعات شرکت دارند (۳). پروتئین واکنش‌پذیر C (C-Reactive Protein: CRP) یکی از میانجی‌های اصلی واکنش مرحله حاد است که در پاسخ به افزایش سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و IL-1 توسط کبد ترشح می‌شود

طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی بیماری‌های قلبی - عروقی علت اصلی مرگ و میر در جهان است و ۸۲ درصد این مرگ و میرها در کشورهای در حال توسعه مشاهده می‌شود. در ایران ۳۰ درصد از مرگ و میرها ناشی از بیماری عروق کرونر گزارش شده است. در هر حال در بسیاری موارد جراحی بای پس عروق کرونر (Coronary artery bypass surgery) قلب تنها راه درمان و افزایش طول عمر بیماران است. به‌طوری که هر ساله بیش از هشت میلیون مورد از این عمل جراحی در دنیا و حدود ۴۰ هزار عمل قلب باز در ایران انجام می‌شود (۱). در هر حال سلول‌ها،

بدن را کاهش دهد. در واقع مصرف رزوراترول از تولید ملکول‌های پیش التهابی از ماکروفاژها جلوگیری می‌کند. همچنین ترکیبات پلی فنولی و آنتی‌اکسیدانی می‌توانند بیان سایتوکین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین-۶ و CRP را مهار کنند. به طوری که Petrovski و همکاران نشان دادند که رزوراترول تاثیر چشمگیری بر پیشگیری از رسوب LDL در اندوتلیوم قوس آئورت و همچنین روند بهبودی آن دارد (۱۳). با وجود چنین گزارشات امیدوار کننده‌ای هنوز نقش هم‌افزایی تمرینات بازتوانی قلبی - عروقی با مصرف مکمل رزوراترول مورد بررسی قرار نگرفته است. به سبب استفاده رایج از تمرینات بازتوانی ورزشی در بهبود سرعت ریکاوری و افزایش ظرفیت‌های عملکردی توسط محققان و پزشکان؛ ضرورت تحقیق حاضر احساس شد. لذا این مطالعه به منظور تعیین اثر مکمل رزوراترول طی تمرینات ورزشی بازتوانی قلبی بر عوامل التهاب سیستمیک بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر انجام شد.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی روی ۴۰ بیمار قلبی پس از عمل جراحی بای پس عروق کرونر در مرکز بازتوانی قلبی بیمارستان فوق تخصصی قلب و عروق فرشچیان همدان طی سال ۱۳۹۵ انجام شد. مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (IR.UMSHA.REC.1395.329) قرار گرفت. همچنین در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با شماره IRCT20120215009014N221 به ثبت رسیده است.

کلیه بیماران در سه ماه گذشته تحت عمل جراحی قرار گرفته و همچنین در تست ورزش (اولین ملاک برای ورود به تحقیق) دچار آنژین صدری نشدند. به بیماران نحوه اجرای کامل مراحل تحقیق و نحوه مصرف مکمل دارویی رزوراترول آموزش داده شد. بیماران پس از مشورت با پزشک متخصص قلب و عروق به بخش بازتوانی ورزشی ارجاع داده شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل گذشت سه ماه از زمان عمل بای پس، دامنه سنی ۷۰-۴۰ سال و عدم آنژین صدری طی تست ورزش بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل غیبت بیش از سه جلسه از تمرینات بازتوانی ورزشی و عدم مصرف دو بار مکمل رزوراترول بودند (شکل یک).

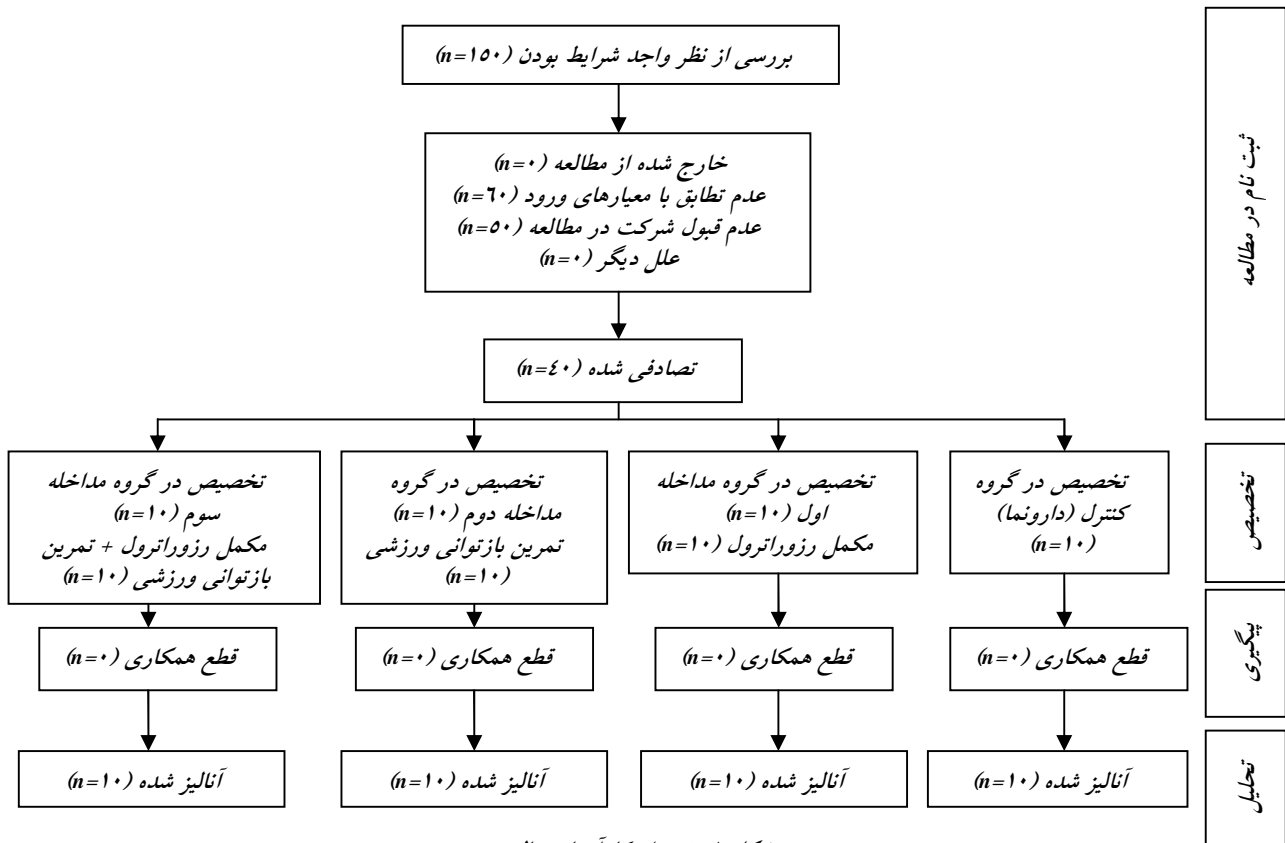
بیماران به طور داوطلبانه در تحقیق حاضر شرکت کردند و فرم رضایت‌نامه کتبی شرکت آگاهانه در مطالعه را تکمیل نمودند.

بیماران به طور تصادفی در چهار گروه ۱۰ نفری به شرح زیر قرار گرفتند.

گروه کنترل: دریافت کننده دارونما.

گروه مداخله اول: دریافت کننده مکمل رزوراترول (۴۰۰ mg).

(۴). سطح CRP بالای سرم ارتباط نزدیکی با میزان ترشح اینترلوکین-۶ در ایجاد اترواسکلروز دارد (۵). IL-6 مشتق از بافت چربی با مکانیسم‌های متعدد نظیر کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و افزایش برداشت چربی توسط ماکروفاژها و رهاسازی تری‌گلیسرید بر متابولیسم بدن اثر می‌گذارد (۶). این سایتوکین در مراحل اولیه اترواسکلروز نقش مهمی ایفا می‌کند. IL-6 القا کننده قوی پاسخ فاز حاد در کبد است (۶). واکنش فاز حاد با افزایش سطح فیبرینوژن که دگرانوله شدن پلاکت‌ها را در پاسخ به ADP تقویت می‌کند؛ افزایش می‌دهد (۷). با افزایش سطح آن که یک پاسخ ثانویه به التهاب یا عفونت است؛ واکنش‌پذیری پلاکت‌ها را القا می‌کند که می‌تواند یک عامل خطر قوی بیماری‌های عروق کرونر باشد (۷). از طرفی دیگر فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNF-) نیز یک عامل پیش‌التهابی است که در التهاب موضعی و سیستمیک نقش دارد و از اولین مراحل پیشرفت اترواسکلروز تا انسداد کامل رگ شرکت دارد. TNF- با تحریک ماتریکس متالوپروتئینازهای در اندوتلیوم سلول و عضله صاف و ماکروفاژ عامل بروز سندرم حاد کرونری است (۸). همچنین TNF- به طور قابل توجهی بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیال (eNOS) را کاهش داده و نهایتاً سبب تولید رادیکال‌های آزاد با منشاء نیتروژن شده و در ایجاد استرس نیتروژن‌تاتیو و اختلال عملکرد اندوتلیال مؤثر است (۸). در هر حال برای ریکاوری و بازگشت سریع بیماران به وضعیت عادی و تسریع در فرایند ریکاوری، استفاده از روش‌های توانبخشی قلبی و برنامه‌های بازتوانی ورزشی امری ضروری است (۹). برنامه‌های بازتوانی ورزشی به منظور کاهش محدودیت‌های فیزیکی و روانی و کاهش خطر مرگ ناگهانی یا حمله مجدد قلبی، کنترل علائم ناشی از بیماری عروق کرونر و تثبیت یا معکوس نمودن روند اترواسکلروز انجام می‌گیرند (۱۰). به سبب ارتباط بین عوامل التهاب سیستمیک با وضعیت ردوکس بدن و نیز تاثیرگذاری رادیکال‌های آزاد از طریق فاکتور هسته‌ای کاپای بی (NF-kappa B) بر القا و تولید عوامل التهاب سیستمیک نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در زمینه تخفیف التهاب می‌تواند مورد توجه قرار گیرد (۱۱). بر همین اساس نقش آنتی‌اکسیدانی داروی گیاهی می‌تواند در این زمینه کمک کننده باشد. یکی از آنتی‌اکسیدان‌های تاثیرگذار مکمل رزوراترول است. برای اولین بار فرانکل در سال ۱۹۳۳ نقش مهارتی رزوراترول در اکسیداسیون لیپوپروتئین کم چگال (Low density lipoprotein: LDL) و در نتیجه جلوگیری از رسوب آن بر جداره عروق را گزارش کرد (۱۲). رزوراترول با توجه به دارا بودن ترکیبات فلاونوئیدی قادر است آنزیم‌های سیکلو‌اکسیژناز را مهار کرده و از این طریق، پاسخ‌های التهابی در



شکل ۱: نمودار کارآزمایی بالینی

بود حداکثر قدرت بیشینه در تمامی حرکات تمرینات مقاومتی تعیین شود. یک تکرار بیشینه از طریق روش برآوردی Brzycki بعد از آموزش در یک جلسه مجزا تعیین شد (۱۵).

پروتکل برنامه تمرینات بازتوانی ورزشی: برنامه تمرینات بازتوانی ورزشی به مدت هشت هفته به صورت سه روز در هفته و به صورت یک روز در میان در ساعات ۱۷-۱۵ برگزار شد. برنامه تمرینات ورزشی بازتوانی ورزشی شامل ۱۰-۵ دقیقه گرم کردن و ۱۰-۵ دقیقه شامل حرکات سبک جنبشی و کششی برای سرد کردن بود. بدنه اصلی تمرینات از دو جزء تمرینات ریتمیک هوازی و تمرینات مقاومتی تشکیل شده بود. در ابتدای شروع هر جلسه تمرینی، تمرینات ریتمیک استقامتی شامل ترکیبی از فعالیت بر روی تردمیل و یا چرخ کارسنج (Measrose، مدل SLR، اتحادیه اروپا) مخصوص بازتوانی قلب بود که به طور متناوب در طول هفته به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه و با شدت ۷۰-۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب بر اساس ضربان قلب هدف از طریق که فرمول کارونن مشخص می شد؛ انجام گردید. به طوری که در ادامه برنامه تمرینات، شدت طی هشت هفته به ۸۰-۶۰ درصد ضربان قلب هدف رسید. بعد از تمرینات استقامتی آزمودنی ها در هر جلسه تمرین به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه تمرینات مقاومتی مطابق دستورالعمل انجمن بازتوانی قلب و ریه آمریکا را انجام دادند (۱۶). شدت این تمرینات در ابتدا بر

گروه مداخله دوم: تحت برنامه بازتوانی ورزشی.

گروه مداخله سوم: دریافت کننده مکمل رزوراترول (۴۰۰ mg) تمام با اجرای برنامه بازتوانی ورزشی.

سنجش ویژگی های آنتروپومتریک و عملکردی آزمودنی ها: در

روز اول آزمون ورزش و سنجش برخی از شاخص های آنتروپومتریک انجام شد. وزن و قد آزمودنی ها با استفاده از ترازو و قدسنج (Seca, Mod 285, Germany) ارزیابی گردید. سپس شاخص توده بدنی از نسبت وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر به دست آمد. نسبت دور شکم به دور لگن با استفاده از متر نواری اندازه گیری شد. قبل از شروع برنامه بازتوانی ورزشی و مکمل سازی با رزوراترول ظرفیت عملکردی آزمودنی ها ارزیابی گردید. برای این منظور از آزمون قدم زدن به مدت ۶ دقیقه (6 minute walk test) به عنوان مناسب ترین تست از نظر بررسی ظرفیت عملکرد جسمانی استفاده شد (۱۴). سپس در یک روز مجزا تمامی آزمودنی ها تحت آموزش برنامه تمرینات مقاومتی قرار گرفتند. برای این منظور تمامی حرکات بدون کمترین بار توسط مربی و تکنسین مجرب ابتدا آموزش داده شد و در ضمن آن دامنه حرکتی، طریق دم و بازدم و سرعت انجام حرکت کامل برای بیماران توضیح داده شد. سپس از آزمودنی ها خواسته شد تا به طور انفرادی هر کدام حرکات مورد نظر را تکرار نماید. در ضمن لازم

جدول ۱: ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها

گروه‌ها	سن (سال)	قد (سانتی‌متر)	وزن (کیلوگرم)	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
کنترل	۴۹/۲±۲/۳	۱۷۵/۲±۵/۳	۷۹/۱±۲/۵	۲۳/۹±۱/۹
مداخله اول	۵۰/۵±۳/۲	۱۸۱/۱±۵/۶	۸۰/۸±۵/۴	۲۴/۳±۲/۳
مداخله دوم	۵۲/۳±۳/۵	۱۷۳/۳±۴/۵	۸۳/۷±۳/۳	۲۴/۵±۱/۱
مداخله سوم	۵۱/۱±۲/۶	۱۶۹/۱±۴/۷	۷۸/۱±۴/۶	۲۴/۸±۲/۱

گروه مداخله اول: دریافت کننده مکمل رزوراترول، گروه مداخله دوم: اجرای بازتوانی ورزشی گروه مداخله سوم: دریافت کننده مکمل رزوراترول توام با اجرای بازتوانی ورزشی

شاخص‌های میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. قبل از انجام تحلیل‌های آماری، ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف - اسمیرنوف و همگنی واریانس‌ها با آزمون Levene بررسی گردید. با توجه به F به دست آمده (P < ۰/۰۵) همگنی شیب رگرسیون بین متغیرها برقرار بود. همچنین برای بررسی تاثیر مکمل رزوراترول در گروه‌های مورد نظر، متناسب با پیش‌فرض‌های موجود از تحلیل کواریانس و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. سطح معنی داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تمامی تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS-21 انجام شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌های تحقیق طی مرحله پیش‌آزمون در جدول یک آمده است. میانگین غلظت، سطح معنی داری و نیز درصد تغییرات متغیرهای مورد مطالعه در پیش‌آزمون و پس‌آزمون در جدول ۲ آمده است.

میانگین غلظت CRP در گروه مداخله سوم در مقایسه با گروه کنترل کاهش آماری معنی داری یافت (P < ۰/۰۰۱). غلظت CRP در گروه مداخله اول در مقایسه با گروه مداخله دوم به‌طور معنی داری کمتر بود (P < ۰/۰۰۰۱). بیشترین میزان کاهش در گروه مداخله اول بود. هرچند بین گروه‌های مصرف کننده رزوراترول (گروه مداخله سوم در مقابل گروه مداخله اول) اختلاف آماری معنی داری در میزان CRP مشاهده نگردید.

غلظت TNF-، IL-6 و IL-1 در هر سه گروه مداخله نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی داری کاهش یافت (P < ۰/۰۰۱). غلظت TNF- تنها در گروه مداخله سوم اختلاف آماری معنی داری با گروه مداخله اول و گروه مداخله دوم داشت (P < ۰/۰۰۱). در حالی که بین دو گروه مداخله اول و دوم اختلاف آماری معنی داری یافت نشد. بیشترین کاهش IL-6 در گروه مداخله سوم نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (P < ۰/۰۰۱). تغییرات IL-1 در گروه مداخله سوم نسبت به گروه مداخله دوم از نظر آماری معنی دار بود (P < ۰/۰۰۸).

در مقایسه نتایج کل تاثیرات هم‌افزایی مکمل رزوراترول و بازتوانی ورزشی در کاهش میانگین غلظت‌های IL-6، TNF و

اساس ۳۰-۲۰ درصد یک تکرار بیشینه بود و به تدریج به ۵۰ درصد یک تکرار بیشینه افزایش یافت. تمرینات مقاومتی شامل جلو بازو، مچ دست، پرس سرشانه، قفسه سینه، پشت بازو، اسکات پا و پرس پا بود که در ۳-۱ ست انجام شد. تعداد تکرارها در هر ست ۱۵-۸ تکرار و بر اساس ظرفیت و توانایی اختیاری آزمودنی بود.

مکمل سازی و کنترل تغذیه: قبل از مکمل سازی ابتدا برای تمامی بیماران گروه‌های مصرف کننده مکمل و دارونما (کنترل) مزایا و نحوه مصرف آن توضیح داده شد. به هر بیمار راهنمای مصرف و کنترل تغذیه نیز به صورت مکتوب ارائه گردید. سپس کپسول‌های رزوراترول و به همان اندازه و به همان رنگ و شکل دارونما تهیه گردید و در اختیار آزمودنی‌ها قرار داده شد. دو گروه مداخله اول و سوم، روزانه یک کپسول ۴۰۰ میلی گرمی مکمل رزوراترول و گروه کنترل، دارونما را در وضعیت ناشتا در وعده صبحانه مصرف نمودند (۱۷). کپسول‌های دارونما حاوی دکستروز و به همان شکل و رنگ و اندازه مکمل رزوراترول تهیه شد. به آزمودنی‌ها توصیه شد مصرف کپسول‌ها را طی مدت تحقیق به‌طور مرتب و در ساعات منظم مصرف نمایند.

نمونه‌گیری خون و روش‌های تحلیل بیوشیمیایی: در طرح پیش‌آزمون، قبل از شروع تمرینات بازتوانی ورزشی و مصرف مکمل رزوراترول، از همه بیماران نمونه خون به میزان ۱۰ میلی لیتر از ورید آنته‌کوبیتال دست چپ گرفته شد. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و مصرف مکمل رزوراترول مجدداً از همه بیماران نمونه خونی اخذ شد. نمونه خون به میکروتیوب منتقل گردید و در مدت ده دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد و بعد از لخته شدن به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید. حدود ۵ میلی لیتر سرم به دست آمده به صورت دو ویال ۲/۵ میلی لیتری الیکوت شده در دمای -۷۰ درجه سانتی گراد تا زمان آنالیزهای بیوشیمیایی در آزمایشگاه نگهداری شد. برای تعیین مقدار متغیرها از کیت‌های انسانی تشخیصی شرکت آلمانی IBL و به روش الایزا استفاده شد. تمامی داده‌ها بر اساس پیکوگرم در میلی لیتر (pg/ml) بیان شدند.

روش‌های آماری: داده‌ها با استفاده از روش‌های آمار توصیفی و استنباطی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در بخش توصیف از

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار CRP، TNF-، IL-1 و IL-6 در بیش از ۱۰۰ آزمودنی و پس از ۱۰۰ روز تمرینات ورزشی در بیماران تحت عمل جراحی بای پس عروق کرونر

متغیرها	گروه‌ها	پیش از تمرین	پس از تمرین	p-value	درصد تغییرات
CRP (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	کنترل	۴/۲۵±۰/۴۴	۴/۲۱±۱/۱۲	۰/۰۰۱	۶/۵
	رزوراترول	۴/۷۴±۰/۴۲	۲/۶۲±۰/۳۴	۰/۰۰۱*	۴۴/۷
	بازتوانی ورزشی	۴/۹۴±۰/۴۷	۳/۵۴±۰/۳۷	۰/۰۰۱*	۲۸/۳
	رزوراترول + بازتوانی ورزشی	۴/۷۱±۰/۳۱	۳/۳۰±۰/۲۷	۰/۰۰۱*	۲۹/۹
TNF- (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	کنترل	۱۷۹/۱۰±۳۸/۰۹	۱۷۵/۷۳±۳۵/۱	۰/۰۰۱	۳/۱
	رزوراترول	۱۲۳/۸۰±۱۲/۱۹	۹۸/۹۰±۶/۱۷	۰/۰۰۱*	۲۰/۱
	بازتوانی ورزشی	۱۸۴/۷۰±۳۸/۷۲	۱۷۸/۹۰±۳۸/۷۸	۰/۰۰۱*	۳/۱
	رزوراترول + بازتوانی ورزشی	۱۹۱/۱۰±۳۱/۱۵	۱۰۷/۶۰±۲۳/۶۶	۰/۰۰۱*	۴۳/۶
IL-1 (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	کنترل	۲۴۳/۹۰±۳۱/۸۵	۲۳۸/۱۲±۲۹/۳۵	۰/۰۰۱	۲/۳
	رزوراترول	۸۶/۵۰±۸/۷۳	۶۷/۶۰±۹/۷۰	۰/۰۰۱*	۲۱/۸
	بازتوانی ورزشی	۷۹/۷۰±۱۰/۶۲	۶۳/۴۰±۶/۹۷	۰/۰۰۱*	۲۰/۴
	رزوراترول + بازتوانی ورزشی	۱۰۱/۱۰±۱۶/۵۸	۶۴/۸۰±۱۱/۴۳	۰/۰۰۱*	۳۵/۹
IL-6 (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	کنترل	۷۹/۷۰±۱۹/۰۴	۷۵/۲۱±۱۴/۱۰	۰/۰۰۱	۷/۱
	رزوراترول	۸۶/۷۰±۱۰/۱۷	۶۴/۴۰±۹/۲۲	۰/۰۰۱*	۲۵/۷
	بازتوانی ورزشی	۹۳/۸۰±۱۷/۲۲	۷۵/۹۰±۱۲/۷۹	۰/۰۰۱*	۱۹/۰۸
	رزوراترول + بازتوانی ورزشی	۱۱۹/۳۰±۳۲/۶۲	۷۶/۴۰±۱۶/۵۵	۰/۰۰۱*	۳۵/۹

* P < ۰/۰۵ تفاوت آماری معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و پیش از تمرین

الفا کننده CRP بوده است. این که نقش تمرینات ورزشی توانبخشی یا مصرف مکمل رزوراترول بارزتر بوده؛ مشخص نیست. در هر حال به نظر می‌رسد ترکیب این دو متغیر مستقل ترکیب مناسبی در جهت کاهش CRP بوده و به‌طور مناسبی در تعدیل آن با هم جفت و جور می‌شوند.

نتایج نشان داد غلظت IL-6 در گروه رزوراترول-بازتوانی ورزشی نسبت به سه گروه دیگر کاهش بیشتری نسبت به گروه کنترل داشته است. این مشاهدات بدین معنی است که ترکیب مکمل رزوراترول با تمرینات ورزشی توانبخشی در کاهش IL-6 اثرات هم‌افزایی بیشتری در مقایسه با خود مکمل و یا تمرینات ورزشی توانبخشی به تنهایی به دنبال خواهد داشت. هر چند تمرینات ورزشی توانبخشی و مکمل رزوراترول نیز در مقایسه با گروه کنترل موجب کاهش IL-6 گردید و اثرگذار بود و غلظت پلاسمایی IL-6 را به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی تعدیل کردند؛ با وجود این در مقام اثرگذاری مشاهده شد که بیشترین کاهش غلظتی در گروه رزوراترول-بازتوانی ورزشی وجود دارد. به‌نظر می‌رسد تغییرات IL-6 در گروه‌های تمرینات بازتوانی ورزشی و گروه رزوراترول-بازتوانی ورزشی ناشی از تغییرات عمده در بافت چربی و سازگاری تحرکات سمپاتیکی ناشی از تمرینات ورزشی بوده است. فعالیت بدنی مانند تمرینات ورزشی بازتوانی سبب کاهش تحرک سمپاتیکی می‌شود و احتمالاً به کاهش TNF- (تحرک کننده قوی تولید IL-6) منجر می‌شود (۱۸). از طرفی دیگر بافت آدیپوز به عنوان مهم‌ترین بافت آزادسازی سایتوکاین‌هایی مانند TNF- و IL-6 است. هر چند آزمودنی‌های تحقیق حاضر دارای شاخص توده بدنی نرمال بودند؛ اما تغییرات درصد چربی بدن به‌طور میانگین ۵ درصد در گروه‌های تمرینی و مکمل مشاهده شد که به نظر

IL-1 مشهودتر بود؛ اما در عامل التهابی CRP مصرف مکمل رزوراترول به‌تنهایی توانست نسبت به سایر گروه‌ها کاهش بیشتری را ایجاد کند.

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه مصرف هشت هفته مکمل رزوراترول توام با بازتوانی ورزشی منجر به کاهش میانگین غلظتی عوامل التهاب سیستمیک (CRP، TNF، IL-1 و IL-6) در بیماران قلبی و عروقی در مقایسه با گروه کنترل گردید. پژوهشگران به شاخص‌های التهابی به عنوان عامل پیش‌بینی کننده بیماری‌های قلبی - عروقی توجه زیادی داشته‌اند. CRP از میانجی‌های اصلی واکنش مرحله حاد است که در پاسخ به افزایش سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6 و IL-1 توسط کبد ترشح می‌شود. این پروتئین بخشی از سیستم ایمنی ذاتی است و قبل از ایمنی اختصاصی شروع به فعالیت می‌کند. CRP یک پروتئین فاز حاد است و افزایش مقادیر پلاسمایی آن باعث افزایش ۲/۵ برابری خطر بیماری سرخرگ کرونری می‌گردد. در هر حال محققان پروتئین‌های فاز حاد را به عنوان یکی از معیارهای ارزیابی سلامت در نظر دارند (۵). تحقیقات کمی اثرات تمرینات ورزشی توانبخشی در ترکیب با مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی را بر عوامل التهابی بیماران قلبی - عروقی مورد مطالعه قرار داده‌اند. بر همین اساس تفسیر و توجیه علمی کمی دشوارتر می‌شود. در هر حال بیشتر محققین مسیر عمده در بهبود و تعدیل غلظت CRP را ناشی از تغییرات غلظتی اینترلوکین‌هایی مانند IL-6 می‌دانند. در تحقیق حاضر بیشترین میزان کاهش IL-6 در گروه رزوراترول-بازتوانی ورزشی مشاهده شد. بر همین اساس می‌توان استنتاج کرد آنچه موجب بیشتر کاهش در غلظت CRP شده است؛ تغییرات و کاهش محسوس IL-6 است که

می‌رسد بخشی از تغییرات TNF- و IL-6 ناشی از همین تغییرات درصد چربی بدن بوده است. چرا که گزارش شده تمرینات بازتوانی ورزشی موجب کاهش وزن، تصحیح پروفایل چربی سرم و درصد چربی بدن می‌شود (۱۹). در هر حال مشاهده شد که اثرگذاری تمرینات بازتوانی و مکمل رزوراترول به یک اندازه نبود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه کنترل و گروه رزوراترول - بازتوانی ورزشی مشاهده شد. با وجود این مشاهده شد که هر سه گروه مداخله نسبت به گروه کنترل در تعدیل غلظت IL-6 موفق بودند. هرچند بیشتر تاثیر و کاهش در گروه رزوراترول - بازتوانی مشاهده شد. با این همه تغییرات بین سه گروه مداخله اختلاف معنی‌داری نشان نداد که این مسأله نشان می‌دهد اثرات هم‌افزایی ترکیب متغیرهای مستقل در روند و مقدار تعدیل غلظت IL-6 بی‌تاثیر بوده است. IL-6 از بافت‌های مختلفی ترشح می‌شود و مکانیسم‌های متفاوتی بر ترشح آن موثر است (۶). بر همین اساس اثرپذیری این سایتوکاین تحت تاثیر یک عامل مشخص تعیین نمی‌شود. به فرض مثال خود تمرینات توانبخشی ورزشی (دارای تمرینات مقاومتی) ممکن است به سبب وجود تمرینات مقاومتی دارای ماهیت آسیب‌زایی بوده و فرایندهای التهابی و پاسخ‌های حاد IL-6 را تحریک کرده باشند. هر چند در تحقیق حاضر نمونه‌گیری خون ۴۸ ساعت بعد از آخرین مرحله تمرینات صورت گرفت؛ ولی با وجود این واکنش‌های حاد عوامل التهابی ممکن است تا چندین روز بعد از تمرینات ورزشی در تلاطم باشد (۲۰).

TNF- نیز تغییرات و رفتاری مشابه IL-6 از خود نشان داد به طوری که مشاهده شد غلظت TNF- در هر سه گروه مداخله نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است. با این وجود در مقایسه بین گروه‌ها TNF- نسبت به ترکیب هم‌افزایی مکمل رزوراترول و تمرینات بازتوانی ورزشی در مقایسه با IL-6 حساسیت بیشتری نشان داد و بیشتر تحت تاثیر قرار گرفت. به طوری که در گروه رزوراترول - بازتوانی ورزشی در مقایسه با دو گروه مداخله دیگر کاهش معنی‌داری در TNF- مشاهده گردید. این مسأله نشان می‌دهد که مکمل رزوراترول توانسته است در ترکیب با تمرینات توانبخشی اثرگذاری بیشتری نسبت به بازتوانی ورزشی داشته باشد. به طوری که می‌تواند عوامل خطرزای قلبی-عروقی را کاهش دهد. همسو با نتایج تحقیق حاضر گزارش شده است مصرف مکمل رزوراترول موجب کاهش معنی‌دار TNF- و استرس اکسیداتیو در بیماران می‌شود (۲۱ و ۲۲). به نظر می‌رسد قدرت آنتی‌اکسیدانی رزوراترول به حدی زیاد بود که مستقل از دوزهای مورد استفاده در تحقیقات همگی بر اثرات سودمند این مکمل بر بهبود عوامل التهابی خواهند داشت. به طوری که در همین راستا مشخص شده مصرف ۲۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم رزوراترول، عوامل التهابی، نیم رخ لیپیدی بیماران قلبی را به‌طور معنی‌داری کاهش داده

و عملکرد جسمانی این بیماران را افزایش خواهد داد (۲۳ و ۲۴). همچنین در هر سه گروه مداخله تغییرات غلظت پلاسمایی IL-1 نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. با این وجود تغییرات این سایتوکاین در گروه رزوراترول - بازتوانی ورزشی نسبت به گروه بازتوانی ورزشی کاهش بیشتری یافته بود. IL-1 نیز مانند IL-6 و TNF- جزء سایتوکاین‌های پیش‌التهابی بوده و انتظار محقق تعدیل یا بهبود میانگین غلظتی این سایتوکاین نسبت به تمرینات بازتوانی ورزشی، مصرف مکمل رزوراترول یا ترکیب هر دوی به تمرینات بازتوانی ورزشی - مصرف مکمل رزوراترول بود. در هر حال مشاهده شد ترکیب دو متغیر تمرینات بازتوانی ورزشی و مکمل رزوراترول در بهبود معنی‌دار IL-1 توانا عمل کرده است. این که چرا ترکیب تمرینات بازتوانی ورزشی و مکمل رزوراترول نسبت به تمرینات ورزشی بازتوانی کارا تر بود؛ به‌طور دقیق مشخص نیست. در هر حال به نظر می‌رسد قدرت آنتی‌اکسیدانی رزوراترول به حدی زیاد بوده که اثرات تطابقی مسیرهای آنتی‌اکسیدانی آنزیم و غیر آنزیمی حاصل از تمرینات ورزشی بازتوانی را تحت تاثیر و تحت شعاع خود قرار داده است. از طرفی دیگر مشاهده شد ترکیب تمرینات ورزشی بازتوانی با مکمل رزوراترول توانسته اثرات سودمندتری بر IL-1 در مقایسه با گروه کنترل داشته باشد. تاثیرگذاری مکمل رزوراترول در مدل‌های حیوانی هم منجر به کاهش عوامل التهابی IL-1 شده است (۲۵). در هر حال رزوراترول یک آنتی‌اکسیدان است و با فشار اکسیداتیو مقابله می‌کند و فشار اکسیداتیو ارتباط تنگاتنگی با التهاب دارد. رزوراترول قابلیت واکنشی بالا با مولکول‌های درگیر در التهاب دارد و پاسخ‌های التهابی را از طریق کاهش فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز، لیپواکسیژناز و آنزیم نیترواکساید سنتاز و کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی از جمله TNF- و اینترلوکین‌های ۶-۸-۱-۲-۱۲ کاهش داده و مانع از بیان فاکتور هسته‌ای (NF- B) و آنزیم سیکلواکسیژناز و آنزیم نیترواکساید سنتاز شده و فرایند التهاب تومورزایی را مهار می‌کند و در نهایت تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را مهار می‌کند (۲۶). لذا به نظر می‌رسد رزوراترول از فعالیت و تشکیل رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژنی جلوگیری می‌کند. همچنین رزوراترول از طریق کاهش غلظت کلسیم درون سلولی مانع از فعال‌سازی پلاکت می‌شود. همچنین در مهار تجمع پلاکتی نقش کلیدی دارد و فعال شدن میتوز را مهار کرده و با مهار پروتئین کیناز و اسید ارشیدونیک و مهار فسفولیپاز سنتز اسیدهای چرب را در اندام‌هایی مانند کبد و قلب و آئورت و پانکراس کاهش داده و از رسوب چربی در آنها می‌کاهد (۲۲).

مکمل برای تسریع روند ریکاوری استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه پایان نامه (شماره ۱۲۱۰) آقای جواد الماسی برای اخذ درجه دکتری تخصصی در رشته فیزیولوژی ورزشی گرایش قلب و عروق از دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنجید بود. بدین وسیله از همکاری بیماران و مسئولان محترم بخش بازتوانی بیمارستان فرشچیان همدان به ویژه خانم دکتر مجیدی و آقای قیاسوند به خاطر همکاری در انجام تحقیق سپاسگزاری می شود.

References

- Martinez AM, Sordia-Hernandez LH, Morales JA, Merino M, Vidal O, García Garza MR, et al. A randomized clinical study assessing the effects of the antioxidants, resveratrol or SG1002, a hydrogen sulfide prodrug, on idiopathic oligoasthenozoospermia. *Asia Pacific Journal of Reproduction*. 2015 Jun; 4(2): 106-11. [https://doi.org/10.1016/S2305-0500\(15\)30005-1](https://doi.org/10.1016/S2305-0500(15)30005-1)
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr; 352(16): 1685-95. doi: 10.1056/NEJMr043430
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan; 340(2): 115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
- Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004 Nov; 279(47): 48487-90. doi: 10.1074/jbc.R400025200
- Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999 Feb; 7(2): 169-77. doi: 10.1016/S0969-2126(99)80023-9
- Lacina L, Brábek J, Král V, Kodet O, Smetana K Jr. Interleukin-6: a molecule with complex biological impact in cancer. *Histol Histopathol*. 2019 Feb; 34(2): 125-36. doi: 10.14670/HH-18-033
- Gulhar R; Jialal I. *Physiology, Acute Phase Reactants*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2019 Jan.
- Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 861231. doi: 10.1155/2014/861231
- Zordoky BN, Robertson IM, Dyck JR. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jun; 1852(6): 1155-77. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.10.016
- Fishbein MC, Fishbein GA. Arteriosclerosis: facts and fancy. *Cardiovasc Pathol*. 2015 Nov-Dec; 24(6): 335-42. doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.007
- Shi XZ, Lindholm PF, Sarna SK. NF-kappa B activation by oxidative stress and inflammation suppresses contractility in colonic circular smooth muscle cells. *Gastroenterology*. 2003 May; 124(5): 1369-80.
- Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet*. 1993 Apr; 341(8852): 1103-4. doi: 10.1016/0140-6736(93)92472-6
- Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jan; 1215: 22-33. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05843.x
- Bellet RN, Adams L, Morris NR. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness--a systematic review. *Physiotherapy*. 2012 Dec;

اجرای دقیق برنامه تمرینی تحت نظر محقق و پزشک متخصص، نظارت دقیق بر مصرف مکمل و همچنین اجرای این طرح در داخل بیمارستان تحت نظر محققان اشاره نمود.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیب مصرف رزوراترول توام با بازتوانی ورزشی به طور انتخابی در کاهش برخی عوامل التهاب سیستمیک نسبت به مکمل رزوراترول و تمرینات بازتوانی ورزشی موثرتر بوده و می توان در کنار تمرینات ورزشی بازتوانی از این

98(4): 277-86. doi: 10.1016/j.physio.2011.11.003

15. Brzycki M. Strength testing: predicting a one - rep max from repetitions-to-fatigue. *J Phys Educ Recreat Dance*. 1993; 64(1): 88-90. <https://doi.org/10.1080/07303084.1993.10606684>

16. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan; (1): CD001800. doi: 10.1002/14651858.CD001800.pub3

17. Baltaci SB, Mogulkoc R, Baltaci AK. Resveratrol and exercise. *Biomed Rep*. 2016 Nov; 5(5): 525-30. doi: 10.3892/br.2016.777

18. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev*. 2009 Jun; 14(2): 141-53.

19. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart*. 2012 Apr; 98(8): 637-44. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300302

20. Peake J, Nosaka K, Suzuki K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exerc Immunol Rev*. 2005; 11: 64-85.

21. Liu X, Tian J, Bai Q, Ashraf MA, Sarfraz M, Zhao B. The effect and action mechanism of resveratrol on the vascular endothelial cell by high glucose treatment. *Saudi J Biol Sci*. 2016 Jan; 23(1): S16-21. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.06.021

22. Kim EN, Kim MY, Lim JH, Kim Y, Shin SJ, Park CW, et al. The protective effect of resveratrol on vascular aging by modulation of the renin-angiotensin system. *Atherosclerosis*. 2018 Mar; 270: 123-31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.043

23. Xie C. Resveratrol does not reduce CVD risk, prolong life - A statistical point of view. *Contemp Clin Trials Commun*. 2015 Oct; 1:1. doi: 10.1016/j.conctc.2015.08.004

24. Zhu Y, Feng B, He S, Su Z, Zheng G. Resveratrol combined with total flavones of hawthorn alleviate the endothelial cells injury after coronary bypass graft surgery. *Phytomedicine*. 2018 Feb; 40: 20-26. doi: 10.1016/j.phymed.2017.12.037

25. Gaeini AA, Satarifard S, Heidary A. Comparing the effect of eight weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on physiological variables of exercise stress test in cardiac patient after coronary artery bypass graft. *J Isfahan Med Sch*. 2014, 31(267): 2171-81.

26. Malekyan-Fini E, Kaviani-Nia A, Mahmoudi F. [The interactive effect of aerobic training and resveratrol supplementation on C-reactive protein and metabolic profiles in women with type 2 diabetes]. *Feyz*. 2015; 19(5): 372-81. [Article in Persian]