پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش
دورهٔ ۱۵، شمارهٔ ۳، پاییز ۱۴۰۲
ص ص : ۱۴۰-۱۲۳

تأثیر تمرین هوازی و مصرف مکمل زعفران بر عوامل خطر ساز قلبی-عروقی در زنان چاق دیابتی نوع ۲

آرش باقرزاده[۱]، علی اکبرنژاد*[۲]، علی رجبی[۳]، مژده خواجه‌لندی [۴]

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی و تندرستی ، دانشگاه تهران، تهران، ایران ۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران ۳. پست دکتری گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران ۴. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

(تاریخ دریافت : ۰۳/ ۰۵/ ۱۴۰۱ ، تاریخ تصویب : ۱۲/۰۹/ ۱۴۰۱)

چکیده

باوجود روش‌های درمانی متفاوت برای کنترل و درمان بیماری دیابت هنوز مشخص نشده است که کدام روش با توجه به شرایط بیمار کاربردی‌تر است. بنابراین، هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرین هوازی و مصرف مکمل زعفران بر برخی عوامل خطر ساز قلبی-عروقی در زنان چاق دیابتی نوع ۲ بود. تحقیق حاضر از نوع نیمه تجربی، به لحاظ هدف کاربردی و یک سو کور است. به این منظور ۴۴ زن چاق دیابتی نوع ۲ استان کرمانشاه با میانگین (سن: ۵۵/۳۰±۵/۷۹ سال، چربی بدن: ۳۳/۳۷±۲/۹۲ درصد) به‌صورت تصادفی به چهار گروه مساوی (تمرین+مکمل، تمرین+دارونما، مکمل و دارونما) تقسیم شدند. گروه مکمل+تمرین و تمرین+دارونما به مدت ۱۲ هفته (سه جلسه در هفته، تمرین هوازی با شدت ۵۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب بیشینه) انجام دادند. دوز روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم پودر سرگل زعفران (یک‌بار در روز) به مدت ۱۲ هفته استفاده شد. دارونما، محتوی ۲۰۰ میلی‌گرم آرد گندم بود. بعد از ۱۲ساعت ناشتایی در دو مرحله پیش و پس‌آزمون خون‌گیری انجام شد. در ادامه متغیرهای فیبرینوژن، هموسیستئین مورد بررسی قرار گرفتند. تجزیه‌وتحلیل داده با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک راهه با تست تعقیبی LSD و تی همبسته انجام شد. نتایج درون‌گروهی حاکی از کاهش معنی‌دار فیبرینوژن و هموسیستئین در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون در گروه‌های تمرین+مکمل، تمرین+دارونما و مکمل بود (P=۰/۰۰۱). نتایج بین گروهی نشان داد بین گروه‌های تمرین+مکمل، تمرین+دارونما، مکمل با گروه دارونما در این متغیرها اختلاف معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۱). لیکن بین دو گروه تمرین+دارونما و مکمل اختلاف معنی‌دار نبود (P≥۰/۰۵). همچنین بین تمامی گروه‌های تحقیق حاضر، بیشترین میزان سطح معنی‌داری در مرحله پس‌آزمون بین گروه تمرین+مکمل با گروه دارونما مشاهده شد (P=۰/۰۰۱). نتایج پژوهش حاضر نشان داد ۱۲ هفته تمرین هوازی و مصرف خوراکی مکمل سر گل زعفران در کپسول هم رنگ گروه دارونما به‌تنهایی بر شاخص‌های گلوکز، هموسیستئین و فیبرینوژن بیماران دیابتی نوع ۲ اثر معنی‌داری دارد. باوجوداین، مصرف مکمل زعفران همراه با تمرین هوازی بیشترین تأثیر را بر کنترل این شاخص‌ها دارد.

واژه‌های کلیدی

زنان دیابتی نوع ۲، چاقی، تمرین هوازی، زعفران، هموسیستئین، فیبرینوژن.

* نویسندهٔ مسئول : پست الکترونیکی: aakbarnejad@ut.ac.ir

مقدمه

امروزه بروز چاقی و افزایش سطوح چربی بدن یکی از مشکلات عمده سلامت به شمار می‌رود و منجر به افزایش بیماری‌های همراه چاقی از جمله پرفشارخونی، بیماری‌های قلبی- عروقی و دیابت می‌شود. بنابراین، کنترل سطوح چربی بدن و مبارزه با چاقی ازجمله اقدامات برای کنترل و یا جلوگیری از بروز بیماری‌های قلبی- عروقی، متابولیکی میباشد (۱). یکی از بیماری‌های متابولیک مهم مرتبط با چاقی دیابت میباشد که انواع مختلفی داشته؛ و حدود ۹۰ درصد از بیماران بزرگ‌سال دیابتی، دیابت نوع ۲ دارند و ۵۶ درصد آنان را زنان تشکیل می‌دهند (۲) و بیش از ۸۰ درصد مبتلایان به بیماری دیابت نوع ۲ در اثر بروز بیماری قلبی- عروقی جان خود را از دست می‌دهند (۳). از علائم اصلی این بیماری ترمبوز (تشکیل لخته خونی) است که به دلیل افزایش فعالیت عوامل انعقادی و به هم خوردن تعادل در دستگاه هموستاز اتفاق می‌افتد (۴). اعتقاد بر این است که افزایش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی حاصل از تغییرات خونی از جمله افزایش سطوح فیبرینوژن ایجاد می‌شود (۵) و در افراد دیابتی یک افزایش کلی در سطوح پلاسمای فاکتورهای انعقادی نشان داده‌شده است (۶). سیمینتا[1]و همکاران (۲۰۱۸) در مقاله مروری با بررسی نتایج ۲۳۰۲ بیمار (۷) و ژانگ[2]و همکاران (۲۰۱۸) با بررسی سطوح فیبرینوژنی سرم ۱۷۴ بیمار مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲ افزایش غلظت فیبرینوژن پلاسما را نسبت به افراد غیر دیابتی گزارش کرده‌اند (۸). همچنین یکی از اساسی‌ترین و مهم‌ترین فاکتور در بروز آترواسکلروزیس ناشی از دیابت ترکیبی بنام هموسیستئین می‌باشد. آندره[3] و همکاران (۲۰۱۸)، (۹) و زانون[4]و همکاران (۲۰۱۸)، (۱۰) در مقاله مروری افزایش میزان هموسیستئین در بیماران دیابتی نوع ۲ را گزارش کردند. فعالیت هوازی یک استراتژی پذیرفته‌شده درمانی برای افراد مبتلا به دیابت می‌باشد زیرا، اثرات سودمندی روی نیمرخ گلایسمیک، حساسیت انسولینی و کاهش ریسک فاکتورهای قلبی- عروقی دارد (۱۱). فعالیت بدنی متوسط و منظم، با کاهش تقریباً ۴۵ تا ۷۰ درصد مرگ‌ومیر در دیابتی‌های نوع ۲ مرتبط است (۱۲). کاهش فیبرینوژن و هموسیستئین پلاسما با بهبود حساسیت به انسولین در ارتباط است (۷-۱۰). هرچند فعالیت ورزشی نیز عامل مؤثری در بهبود حساسیت به انسولین به شمار می‌رود اما، مطالعات درباره آثار فعالیت ورزشی بر سطح فیبرینوژن و هموسیستئین متناقض است. به‌طوری‌که در مطالعه امیری پارسا و همکاران (۱۳۹۸) مشاهده گردید که هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطح پلاسمایی فیبرینوژن و سلول‌های خونی دختران چاق تأثیر معناداری ندارد (۱۳). درحالی‌که بنز[5]و همکاران (۲۰۰۳) در مطالعه‌ای روی مردان سالم که به دو گروه هوازی و مقاومتی تقسیم شده بودند بعد از ۱۰ هفته تمرینات ورزشی همراه با کاهش شاخص‌های آدیپوسیتی افزایش ۲۵-۲۲ درصدی غلظت فیبرینوژن را در هر دو گروه مشاهده کردند (۱۴) و در تحقیقات در زمینه هموسیستئین نیز کاهش یا عدم تغییر معنی‌دار (۱۶، ۱۵، ۱۰) در افراد چاق، سالم یا دیابتی را گزارش شده است. بنابراین، به نظر می‌رسد هنوز توافق عمومی در مورد نقش تمرینات هوازی بر عوامل منتخب تحقیق حاضر وجود ندارد.

استفاده از ترکیبات گیاهی در درمان دیابت اخیراً مورد توجه قرارگرفته است. در یک مقاله مروری توسط لی[6]و همکاران (۲۰۰۴) ۸۶ داروی طبیعی با خواص ضد دیابتی ارائه‌شده که ۸۲ مورد آن منشأ گیاهی دارند (۱۷). یکی

1 . Simenta
2 . Zhang
3 . Andrea
4 . Xunwen
5 . Banz
6 . Li

دیگر از درمان‌ها با منشأ طبیعی گیاه زعفران است (۱۸). مهم‌ترین ترکیبات موجود در زعفران عبارتند از کارتنوئیدهای (آلفا کاروتن، لیکوپن، زآگزانتین)، آلدئیدهای (پیکروکروسین و سافرانال) و فلاوونوئیدها (کروستین و کروسین) (۱۹). با توجه به ترکیبات پلی‌فنول‌ها و آنتی‌اکسیدانی موجود در این گیاه به نظر می‌رسد اثرات سودمندی بر سلامتی داشته باشد. بنابراین با توجه به نقش مهم عواملی چون فیبرینوژن و هموسیستئین در مقاومت به انسولین و تشدید عوارض بیماری دیابت نوع ۲ و نتایج متناقض تأثیر تمرینات ورزشی در خصوص این عوامل (۳-۹) و نیز این نکته که گیاه زعفران در تحقیقات کیان بخت و همکاران (۱۳۸۷) (۲۰)، آلتینیوز[1] و همکاران (۲۰۱۵) (۲۱)، آراسته و همکاران (۲۰۱۰) (۲۲)، اکسای[2] و همکاران (۲۰۰۵) (۲۳)، اکسای و همکاران (۲۰۰۷a) (۲۴)، اکسای و همکاران (۲۵) (۲۰۰۷b)، مهاجری و همکاران (۲۰۰۹) (۲۶) و رجایی و همکاران (۲۰۱۳) (۲۷)، تأثیراتی در کاهش گلوکز خون بر روی حیوانات آزمایشگاهی و بهبود وضعیت دیابت از خود نشان داده است. بنابراین، باوجود تحقیقات متعدد در مورد اثر زعفران بر قند خون، اثر ترکیبی آن با فعالیت بدنی بر میزان هموسیستئین و فیبرینوژن به‌وضوح مشخص نیست. همچنین در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای دیابت قندی، استفاده از انسولین و عوامل کاهنده گلوکز خون است (۲۸-۳۰)، ازآنجاکه این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد نظیر افزایش ذخایر چربی و بروز شوک هایپوگلایسمیک هستند نیاز به یافتن راه‌کار جدید و یا ترکیبات مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کمتر، احساس می‌گردد. بنابراین تحقیق حاضر با هدف تشریح بررسی اثرات ۱۲ هفته تمرین هوازی (به‌عنوان راه‌کاری جدید) و مصرف مکمل زعفران (به‌عنوان ترکیبی مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کمتر) بر مقادیر هموسیستئین و فیبرینوژن در زنان چاق دیابتی نوع ۲ انجام شد.

روش‌شناسی پژوهش

روش تحقیق از نوع نیمه تجربی، به لحاظ هدف کاربردی و یک سو کور بوده است. جامعه آماری این تحقیق بیماران زن غیرفعال چاق مبتلابه دیابت نوع ۲ استان کرمانشاه بود. نمونه‌های تحقیق از میان این جامعه آماری با میانگین سن: ۵/۷۹±۵۵/۳۰ سال، قد: ۳/۵۷±۱۶۲/۱۵۲ سانتی‌متر، چربی بدن: ۲/۹۲±۳۳/۳۷ درصد، شاخص توده‌ی بدن: ۲/۶۵±۳۲/۲۲ kg/m2، طول مدت بیماری: ۲/۴۵±۴/۱ سال، قندخون: ۲۶/۵۵±۱۹۶/۰۱ میلی‌گرم بر دسی لیتر به صورت هدفمند با توجه به معیارهای ورود به این تحقیق به‌صورت نمونه‌های در دسترس به شیوه تصادفی ساده انتخاب شد و به‌صورت تصادفی به چهار گروه (هر گروه ۱۱ نفر) (۱- تمرین+مکمل، ۲- تمرین+دارونما، ۳-دارونما، ۴- مکمل) تقسیم شدند. روش تحقیق حاضر با طرح پیش آزمون- پس آزمون بوده که مرحله پیش‌آزمون (۴۸ ساعت قبل از اولین جلسه تمرین) و مرحله دوم پس-آزمون (۴۸ ساعت پس از اتمام ۱۲ هفته تمرین و مصرف زعفران) صورت پذیرفته است. گروه دارونما (بدون تمرین) گروه زعفران (بدون تمرین) بود. در جلسه هماهنگی، هدف-ها و مراحل پژوهش تشریح و رضایت‌نامه کتبی شرکت در پژوهش از آزمودنی‌ها اخذ شد که البته با توجه به شرایط خروج از پژوهش (ازجمله غیبت در برنامه‌های تمرین، ابتلا به بیماری حاد حین مطالعه، شرکت در تمرینات ورزشی دیگر به‌غیراز پروتکل پژوهش حاضر) بود. اصلی‌ترین معیارهای انتخاب و شرکت آزمودنی‌ها در تحقیق حاضر عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، اسکلتی- عضلانی و متابولیکی و نداشتن سطح پایه هموگلوبین گلیکوزیله

1 . Altinoz

2 . Xi

بیشتر از ۹/۹ درصد (جدول ۲)، نداشتن هرگونه عوارض دیابتی (نروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی)، عدم شرکت در فعالیت ورزشی منظم بیش از یک جلسه در هفته در طی ۶ ماه گذشته، عدم مصرف دخانیات، نداشتن بیشتر از ۵ سال سابقه ابتلا به دیابت و مصرف نکردن بیش از یک نوع قرص خوراکی ضد دیابتی در شبانه روز (همه آزمودنی‌ها متفورمین به میزان یکسان مصرف می‌کردند) بود. همچنین این افراد تحت درمان دارویی عمومی و معمولی دیابت نوع ۲ از سوی یک پزشک متخصص بودند. در طول انجام این مطالعه و تمرینات ورزشی تغییر قابل توجهی در تجویز داروهای آزمودنی‌ها در زمینه کنترل قند خون و یا کنترل لیپید انجام نشد (۳۱).

پروتکل پژوهش

برنامه تمرینات هوازی (سه جلسه در هفته) در هر جلسه شامل سه بخش گرم کردن، مرحله اصلی و سرد کردن است. در گرم کردن از حرکات کششی، دویدن آرام و نرمشی به مدت ۱۵ دقیقه استفاده می‌شود. مرحله اصلی در جلسه اول شامل ۲۰ دقیقه فعالیت با شدت ۴۰ تا ۴۵ درصد حداکثر ضربان قلب بود که هر دو هفته ۵ دقیقه به مدت زمان و ۵ درصد به شدت فعالیت اضافه شد (۳۲)، (جدول۱). ضربان قلب بیشینه نیز از فرمول (سن-۲۲۰) به دست آمد (۳۳) و با استفاده از (ساعت پولار) ضربان سنج دستی، ضربان قلب آزمودنی‌ها کنترل شد. همچنین برای به دست آوردن VO2max آزمودنی‌ها از آزمون راه رفتن رآکپورت[1] استفاده شد (۳۴). به‌منظور آشنا شدن آزمودنی-ها با برنامه تمرینات و شمارش ضربان قلب و نیز کنترل حضور و غیاب آزمودنی‌ها، ۲ جلسه تمرین آمادگی پیش از شروع برنامه تمرینات این تحقیق در نظر گرفته شد. تمرینات هوازی با توجه به عدم فعالیت ورزشی منظم این افراد و آمادگی جسمانی پایین با ضربان قلب ۵۵-۵۰ شروع می‌شود و شدت و مدت تمرین هر هفته به صورت تدریجی و پیوسته افزایش می‌یابد. از گروه دارونما و مکمل زعفران در این مدت خواسته می‌شود که فعالیت ورزشی نداشته باشند.

جدول ۱. پروتکل تمرینی

هفته‌ها	درصد شدت (حداکثر ضربان قلب)	مدت (دقیقه)
اول	۵۰-۵۵	۲۰
دوم	۵۰-۵۵	۲۵
سوم	۵۵-۶۰	۳۰
چهارم	۵۵-۶۰	۳۵
پنجم	۶۰-۶۵	۴۰
ششم	۶۰-۶۵	۴۵
هفتم	۶۵-۷۰	۵۰
هشتم	۶۵-۷۰	۵۰
نهم	۷۰-۷۵	۵۰
دهم	۷۰-۷۵	۵۰
یازدهم	۷۵-۸۰	۵۰
دوازدهم	۷۵-۸۰	۵۰

1 . Rockport Walking Test

تهیه و مصرف کپسول زعفران و دارونما

دوز روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم پودر سرگل زعفران در کپسول‌های همرنگ و هم‌شکل قرار گرفته (یک‌بار در روز) به مدت ۱۲ هفته استفاده شد (۳۵)، کپسول‌های دارونما، محتوی ۲۰۰ میلی‌گرم آرد گندم به‌صورت هم‌شکل مکمل اصلی برای گروه دارونما تهیه شد (۳۶). به منظور نظارت بر مصرف کپسول‌ها، در ساعات بعدازظهر و به مدت ۱۲ هفته در حضور محقق هر آزمودنی یک کپسول را همراه با یک لیوان آب مصرف نمودند. به منظور کنترل عوامل مزاحم و مداخله‌گر از تمامی آزمودنی‌ها خواسته شد تا در طول دوره تحقیق تا حد امکان از هیچ داروئی به‌جز متفورمین که همه آزمودنی‌ها به میزان یکسان مصرف می‌کردند، استفاده نکنند (۳۷، ۳۵).

نمونه‌گیری خونی، اندازه‌گیری پارامترهای خونی و ارزیابی آزمایشگاهی

بعد از ۱۲-۸ ساعت ناشتایی میزان ۱۰ سی سی نمونه خون وریدی از شریان رادیال دست چپ آزمودنی‌ها و در مراحل پیش‌آزمون و پس‌آزمون (۴۸ ساعت قبل از شروع پروتکل تمرین و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین) توسط متخصص در آزمایشگاه پس از ۱۰ دقیقه استراحت کامل گرفته شد. در ادامه متغیرهای بیوشیمیای مورد بررسی قرار گرفتند. برای ارزیابی هموسیستئین پلاسما به روش ایمنو اسی (EIA) و با استفاده از کیت هموسیستئین (Axis-Sheld Diagnostic, UK) صورت پذیرفت. اساس این روش به این مبناست که اشکال مختلف هموسیستئین شامل هموسیستئین، دی‌سولفیدهای مرکب هموسیستئین و باند شده به پروتئین با استفاده از DTT (Dithiothreitol) احیا شده، به هموسیستئین آزاد تبدیل گردد، سپس هموسیستئین آزاد در حضور آنزیم S-آدنوزیل هموسیستئین هیدرولاز به S-آدنوزیل هموسیستئین تبدیل گردد. بعد از طی فرآیندهای رنگ آزاد ایجادشده با استفاده از دستگاه الایزا ریدر در طول ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. سطوح فیبرینوژن سرم با استفاده از کیت مخصوص فیبرینوژن انسانی (Sigma Chemical Co. USA) و دستگاه اتوآنالاتیزر انعقاد پلاسما (TOA Medical Electronics Model CA-1000. USA) مورد اندازه-گیری قرار گرفت. همچنین گلوکز به روش مستقیم با استفاده از کیت پارس آزمون شرکت ایران اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درونی آزمونی تمام اندازه‌گیری‌ها کمتر از ۸/۳ درصد بود.

آنالیز آماری

از آمار توصیفی برای به دست آوردن محاسبه میانگین و انحراف معیار استفاده شد. طبیعی بودن توزیع داده‌ها در مرحله پیش‌آزمون با استفاده از آزمون شاپیروویلک در فاکتورهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی نتایج بین گروهی در هر مرحله زمانی از آزمون تحلیل واریانس یک راهه با تست تعقیبی LSD استفاده شد. برای بررسی نتایج درون گروهی (پیش‌آزمون و پس‌آزمون) از آزمون تی همبسته استفاده شد. از آزمون Cohen's d جهت برآورد اندازه اثر[1] استفاده گردید. اندازه اثر کمتر از ۰/۲

[1] Effect Size

به‌عنوان اندازه اثر ناچیز، بین ۰/۲ تا ۰/۵ اندازه اثر کم، بین ۰/۵ تا ۰/۸ اندازه اثر متوسط و بیشتر از ۰/۸ اندازه اثر زیاد ارزیابی می‌شود. عملیات آماری با استفاده از SPSS ورژن ۲۲ انجام و سطح معنی‌داری ۵ درصد در نظر گرفته شد. برای بررسی نتایج از درصد تغییرات استفاده گردید:

$$X = [(b-a) \div a] \times 100$$

(x درصد تغییرات، a و b به ترتیب نمرات پیش‌آزمون و پس‌آزمون را نشان می‌دهند)

یافته‌ها

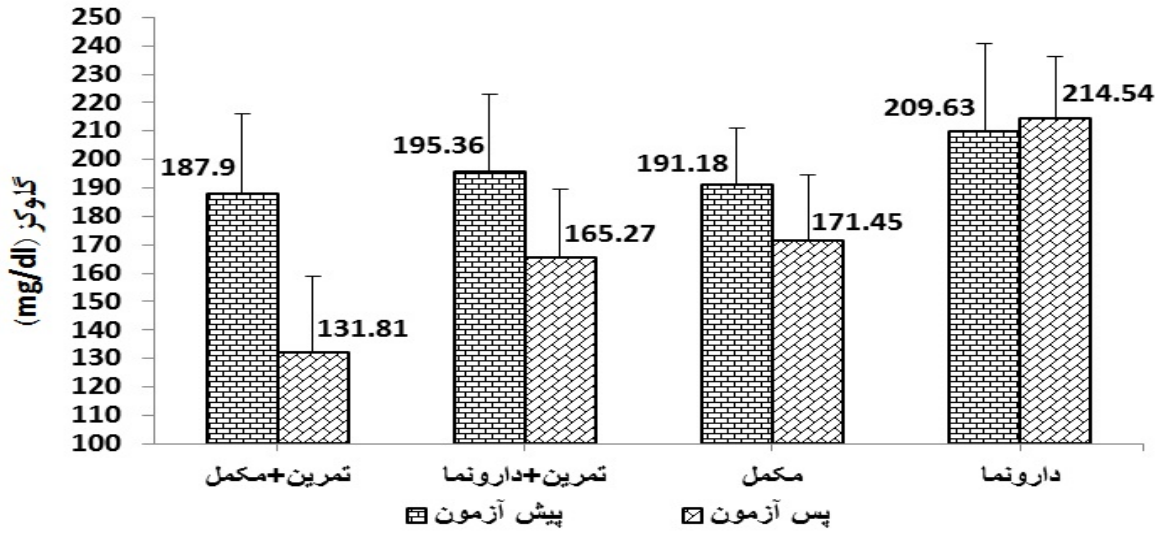
نتایج آزمون بررسی نرمالیتی چهار گروه را در مرحله پیش‌آزمون در جدول ۲ و مقایسه میانگین تغییرات (درون گروهی و بین گروهی) متغیرهای تن‌سنجی در گروه‌های مختلف پژوهش در جدول ۳، تغییرات گلوکز در نمودار ۱ و مقایسه میانگین تغییرات (درون گروهی و بین گروهی) متغیرهای هموسیستئین و فیبرینوژن در گروه‌های پژوهش در جدول ۴ به نمایش گذاشته شده است.

جدول ۲. نتایج آزمون نرمالیتی در متغیرهای پژوهش در مرحله پیش‌آزمون

متغیر	متمرین+مکمل	تمرین+دارونما	مکمل	دارونما	P
وزن	۸۲/۸۵±۴/۸۶	۸۴/۴۰±۵/۱۴	۸۳/۴۵±۶/۷۱	۸۷/۳۲±۵/۰۶	۰/۲۴۸
درصد چربی بدن	۳۲/۱۲±۳/۴۰	۳۴/۰۹±۲/۱۰	۳۲/۶۵±۳/۲۰	۳۴/۶۳±۳/۰۰	۰/۱۷۶
BMI (kg/m^2)	۳۱/۳۴±۲/۵۱	۳۱/۶۷±۱/۵۴	۳۱/۵۸±۳/۴۲	۳۴/۳۰±۳/۱۴	۰/۰۵۶
VO2max (ml.kg/min)	۱۵/۷۰±۱/۳۶	۱۴/۶۸±۱/۵۳	۱۵/۱۸±۱/۴۵	۱۴/۳۶±۲/۱۲	۰/۲۵۶
گلوکز (mg/dl)	۱۸۷/۹۰±۲۸/۰۳	۱۹۵/۳۶±۲۷/۴۱	۱۹۱/۱۸±۱۹/۶۵	۲۰۹/۶۳±۳۱/۱۴	۰/۲۵۹
HbA1c	۸/۱۲±۰/۹۶	۸/۵۲±۱/۲۰	۸/۱۹±۰/۸۹	۹/۰۰±۱/۳۲	۰/۲۴۹
هموسیستئین (µmol/L)	۱۱/۹۵±۱/۲۵	۱۲/۸۶±۱/۸۷	۱۲/۴۵±۱/۳۶	۱۳/۰۴±۰/۹۶	۰/۲۸۴
فیبرینوژن (mg/dl)	۳۷۶/۷۲±۱۴/۲۲	۳۸۷/۹۰±۶/۸۴	۳۸۲/۶۳±۱۴/۰۳	۳۸۸/۰۰±۱۳/۷۲	۰/۱۷۰

جدول ۳. مقایسه میانگین تغییرات (درون گروهی و بین گروهی) متغیرهای تن‌سنجی در گروه‌های مختلف پژوهش

زمان / متغیر	گروه‌ها	پیش آزمون	پس آزمون	P درون گروهی	P بین ۱ با ۲	P بین ۱ با ۳	P بین ۱ با ۴	P بین ۲ با ۳	P بین ۲ با ۴	P بین ۳ با ۴
وزن (کیلوگرم)	تمرین+ مکمل	۸۲/۸۵±۴/۸۶	۷۹/۲۰±۶/۱۲	۰/۰۰۱	۰/۳۵۴	۰/۴۴۷	۰/۰۰۱	۰/۸۶۶	۰/۰۱۲	۰/۰۰۷
	تمرین+ دارونما	۸۴/۴۰±۵/۱۴	۸۱/۴۵±۳/۷۱	۰/۰۰۱						
	مکمل	۸۳/۴۵±۶/۷۱	۸۱/۰۴±۶/۶۵	۰/۰۰۱						
	دارونما	۸۷/۳۲±۵/۰۶	۸۷/۸۱±۵/۵۹	۰/۱۹۳						
سطح p	۴ گروه با هم	۰/۲۴۸	۰/۰۰۵	----	-----	-----	------	-----	-----	------
درصدچربی‌بدن	تمرین+ مکمل	۳۲/۱۲±۳/۴۰	۲۷/۸۱±۲/۳۶	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۱۲	۰/۰۰۰۱	۰/۲۹۹	۰/۰۰۱	۰/۰۰۰۱
	تمرین+ دارونما	۳۴/۰۹±۲/۱۰	۳۱/۵۴±۲/۲۱	۰/۰۰۱						
	مکمل	۳۲/۶۵±۳/۲۰	۳۰/۴۸±۲/۵۴	۰/۰۰۱						
	دارونما	۳۴/۶۳±۳/۰۰	۳۵/۰۱±۲/۳۴	۰/۲۱۰						
سطح p	۴ گروه با هم	۰/۱۷۶	۰/۰۰۱	----	-----	-----	------	-----	-----	------
BMI (kg/m2)	تمرین+ مکمل	۳۱/۳۴±۲/۵۱	۲۹/۹۰±۲/۹۹	۰/۰۰۱	۰/۶۲۴	۰/۵۴۹	۰/۰۰۱	۰/۹۱۲	۰/۰۰۲	۰/۰۰۳
	تمرین+ دارونما	۳۱/۶۷±۱/۵۴	۳۰/۵۱±۱/۲۷	۰/۰۰۱						
	مکمل	۳۱/۵۸±۳/۴۲	۳۰/۶۵±۳/۳۱	۰/۰۰۱						
	دارونما	۳۴/۳۰±۳/۱۴	۳۴/۵۱±۳/۴۳	۰/۱۷۸						
سطح p	۴ گروه با هم	۰/۰۵۶	۰/۰۰۲	----	-----	-----	------	-----	-----	------
VO2max ml.kg/mi)	تمرین+ مکمل	۱۵/۷۰±۱/۳۶	۱۸/۶۹±۲/۶۵	۰/۰۰۱	۰/۰۰۴	۰/۰۳۴	۰/۰۰۰۱	۰/۳۹۶	۰/۰۴۳	۰/۰۰۵
	تمرین+ دارونما	۱۴/۶۸±۱/۵۳	۱۵/۹۴±۱/۷۷	۰/۰۰۱						
	مکمل	۱۵/۱۸±۱/۴۵	۱۶/۷۱±۱/۵۴	۰/۰۰۱						
	دارونما	۱۴/۳۶±۲/۱۲	۱۴/۰۶±۲/۲۸	۰/۱۳۸						
سطح p	۴ گروه با هم	۰/۲۵۶	۰/۰۰۱	----	-----	-----	------	-----	-----	------



نمودار ۱. مقادیر گلوکز (mg/dl) در مراحل مختلف تحقیق، داده‌ها بصورت میانگین±انحراف استاندارد

جدول ۴. مقایسه میانگین تغییرات (درون گروهی و بین گروهی) متغیرهای هموسیستئین و فیبرینوژن در گروه‌های پژوهش

متغیر	گروه‌ها	پیش‌آزمون	پس‌آزمون	P درون گروهی	P بین ۱ با ۲	P بین ۱ با ۳	P بین ۱ با ۴	P بین ۲ با ۳	P بین ۲ با ۴	P بین ۳ با ۴
فیبرینوژن (mg/dl)	تمرین+ مکمل	۳۷۶/۷۲±۱۴/۲۲	۳۶۵/۴۵±۱۵/۳۷	۰/۰۰۱	۰/۰۱۵	۰/۰۵	۰/۰۰۱	۰/۵۹۴	۰/۰۱۴	۰/۰۰۳
	تمرین+ دارونما	۳۸۷/۹۰±۶/۸۴	۳۷۹/۱۸±۵/۱۳	۰/۰۰۱						
	مکمل	۳۸۲/۶۳±۱۴/۰۳	۳۷۶/۲۷±۱۴/۴۷	۰/۰۰۱						
	دارونما	۳۸۸/۰۰±۱۳/۷۲	۳۹۳/۰۹±۱۳/۱۱	۰/۱۵۵						
سطح p	۴ گروه با هم	۰/۱۷۰	۰/۰۰۱	---	---	---	---	---	---	---
هموسیستئین (µmol/L)	تمرین+ مکمل	۱۱/۹۵±۱/۲۵	۹/۸۶±۱/۲۴	۰/۰۰۱						
	تمرین+ دارونما	۱۲/۸۶±۱/۸۷	۱۱/۷۲±۱/۴۰	۰/۰۰۱						
	مکمل	۱۲/۴۵±۱/۳۶	۱۱/۷۹±۱/۱۹	۰/۰۰۱						
	دارونما	۱۳/۰۴±۰/۹۶	۱۳/۷۲±۱/۷۹	۰/۱۹۲						
سطح p	۴ گروه با هم	۰/۲۸۴	۰/۰۰۱	---	---	---	---	---	---	---

مقایسه نتایج بین گروهی مرحله پس‌آزمون حاکی از آن بود که بین تمام گروه‌های دریافت‌کننده مداخله با گروه دارونما در تحقیق حاضر در متغیرهای بیوشیمیایی به‌جز گروه تمرین+دارونما با گروه مکمل اختلاف معنی‌داری وجود دارد (p<۰/۰۵). همچنین بین تمامی گروه‌های تحقیق حاضر، بیشترین میزان سطح معنی‌داری در مرحله پس‌آزمون بین گروه تمرین+مکمل با گروه دارونما مشاهده شد (p<۰/۰۵). نتایج درون گروهی بیانگر وجود تفاوت معنی‌دار در مقادیر این متغیرها در تمام گروه‌های دریافت‌کننده مداخله در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون بجز گروه دارونما بود (p<۰/۰۵). در بین گروه-های مورد تحقیق، بالاترین اندازه اثر و درصد تغییرات در مرحله پس‌آزمون نسبت به مرحله پیش‌آزمون و در گروه تمرین+مکمل مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر تمرین هوازی و مصرف مکمل زعفران بر برخی عوامل خطر ساز قلبی-عروقی در زنان چاق دیابتی نوع ۲ بود. در تحقیق حاضر، میانگین شاخص فیبرینوژن در گروه تمرین+دارونما کاهش معنی‌داری در مرحله پس‌آزمون نسبت به مرحله پیش آزمون داشت. در مقایسه بین گروهی، گروه تمرین+دارونما با گروه دارونما در این متغیر اختلاف معنی‌داری داشت. در رابطه با اثر یک دوره تمرین بر غلظت فیبرینوژن تحقیقات گوناگونی انجام شده است که برخی از آن‌ها نتایج تحقیق حاضر را تأیید کردند و برخی دیگر تأیید نمی‌کنند. اما، در زمینه تأثیر تمرین هوازی بر میانگین فیبرینوژن بیماران دیابتی نوع ۲ تحقیقات بسیار کمی انجام شده است. از جمله در تحقیق خواجوی نژاد و همکاران (۱۳۹۴) (۳۸) با عنوان تأثیر شش هفته تمرین منتخب ایروبیک بر فیبرینوژن و برخی فاکتورهای انعقادی زنان دیابتی نوع ۲ که گروه تجربی تمرینات را به مدت شش هفته، هر هفته چهار جلسه و با شدت ۵۰ تا ۸۰ درصد ضربان قلب ذخیره اجرا کردند. افزایش غیر معنی‌دار فیبرینوژن را مشاهده کردند که با نتایج تحقیق حاضر ناهم‌سو است. مکانیسم احتمالی این تناقض، ممکن است اختلاف در نوع آزمودنی، یا مدت، شدت و یا نوع تمرین باشد. در مطالعه انجام شده دیگری بعد از ۱۲ هفته تمرینات تداومی و تناوبی بر موش‌های ماده، کاهش معنی‌دار فیبرینوژن بعد از ۱۲ هفته در هر دو گروه تمرینی گزارش شد که با نتایج این تحقیق

همسو است (۱۱)؛ در مطالعه‌ای با مدت طولانی‌تر توسط چرچ [1] و همکاران (۲۰۰۲) بعد از ۶ ماه تمرین هوازی، ۱۳ درصد کاهش در سطح فیبرینوژن مشاهده کرد که با نتایج ما همسو بود (۳۹). مکانیسم مهم و یکسان در تحقیقات مذکور و مطالعه حاضر در همسو بودن را می‌توان طولانی بودن مدت تمرین دانست. مکانیسم دیگری که در توجیه این نتایج ضد و نقیض می‌توان بیان کرد تأثیر برنامه‌های مختلف تمرینی روی BMI می‌باشد. گزارش شده است، افزایش BMI با افزایش سطوح پروتئین‌های التهاب، همچون فیبرینوژن ارتباط داشته و ممکن است مقداری از این پروتئین‌ها از بافت چربی ترشح شود (۳۵)، همچنین توده‌ی چربی با فیبرینوژن به‌طور قوی همبستگی دارد و این همبستگی در زنان کمی قوی‌تر است (۴۰) و ازآنجاکه تمرینات هوازی ۱۲ هفته‌ای تحقیق حاضر، بر میزان BMI و درصد چربی آزمون‌شونده‌ها تأثیر معنی‌داری داشت. می‌توان این تغییر در غلظت فیبرینوژن را به کافی بودن مدت و شدت تمرین و یا نوع ورزش دانست که توانسته، موجب کاهش معنی‌دار در میزان چاقی و یا BMI شود. همان‌گونه که در بخش نتایج مشاهده می‌شود، اثر دو عامل توأمان تمرین و مکمل در گروه تمرین+مکمل باعث کاهش معنی‌دار فیبرینوژن در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون گردید. همچنین در بین گروه‌های مورد تحقیق، بالاترین اندازه اثر و درصد تغییرات در مرحله پس‌آزمون نسبت به مرحله پیش‌آزمون و در گروه تمرین+مکمل مشاهده شد (Cohen's d=۱/۷۶۱)، (۲/۹۲- ، درصد کاهش).

قابل ذکر است که با بررسی منابع در سایت‌های مختلف در خصوص تأثیر زعفران و متابولیت‌های آن بر مقادیر فیبرینوژن تحقیقات اندکی انجام شده است. در تحقیق آیت الهی و همکاران (۲۰۱۴) با بررسی اثر مصرف خوراکی زعفران بر سیستم انعقادی و سطح فیبرینوژن در ۶۰ داوطلب سالم (محدوده سنی ۲۰ تا ۵۰ سال) به مدت ۷ روز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم قرص زعفران دریافت کردند؛ که کاهش میزان فیبرینوژن بصورت محسوسی قابل مشاهده بود و علت آنرا خواص آنتی اکسیدانی زعفران دانستند (۴۱). شایان ذکر است که مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهند فلاونوئیدها و ترکیبات فنولیک در گیاهان دارای اثرات بیولوژیکی متعددی از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی، مهارکننده رادیکال‌های آزاد و اثرات ضدالتهابی می‌باشند (۴۲). از طرف دیگر، بخشی از اثرات مشاهده‌شده مصرف زعفران در بررسی حاضر را باید به درصد بالای کروسین که یک متابولیت مهم زعفران است و دارای خواص محافظت‌کننده است نسبت داد (۴۴، ۴۳). از این رو، با مهار کردن فعالیت‌های انعقادی و التهابی پلاکت‌ها و فیبرینوژن در بیماران دیابتی نوع ۲ احتمالاً می‌توان از بروز آترواسکلروز و سندروم‌های حاد کرونری و ایسکمی‌های مغزی و یا ایسکمی در بافت‌های دیگر پیشگیری نمود (۴۱). بنابراین، با توجه به وجود مواد آنتی‌اکسیدانی قوی در متابولیت‌های زعفران خصوصاً (کروسین، پیکروکروسین و سافرنال) نسبت به دیگر ترکیبات آن احتمال دارد علت کاهش بیشتر میانگین متغیر فیبرینوژن در گروه‌های مصرف کننده زعفران در تحقیق حاضر باشد (۲۳، ۲۰). همسو با نتایج تحقیق حاضر ایمان شهیدی و همکاران (۲۰۱۰) (۴۵) و رضوی و همکاران (۱۳۹۲) (۴۶) در تحقیقات خود علت اثرات مفید و خواص درمانی گیاه زعفران را وجود مواد متشکله آن از جمله کروسین و سافرنال و فلاوونوئیدها و کارتنوئیدها دانستند. همچنین سیمینتا و همکاران (۲۰۱۸) در مقاله مروری با بررسی نتایج ۲۳۰۲ بیمار اثر متفرومین که منبع کامل گیاهی دارد و به‌عنوان مهم‌ترین داروی کنترل بیماری دیابت نوع ۲ به

1 . Church

این بیماران تجویز می‌شود را بر غلظت فیبرینوژن پلاسما مورد بررسی قرار دادند و عنوان کردند که فیبرینوژن یک واسطه اصلی ترومبوز است و در پاتوژنز آترواسکلروز و بیماری دیابت دخالت دارد. ازآنجایی‌که متفورمین اثرات محافظتی بالقوه بر عوامل خطر بیماری دیابت نشان داده است، لیکن اثر متفورمین بر غلظت فیبرینوژن پلاسما در متاآنالیز جاری غیر معنی‌دار بوده است (۷)؛ و نکته بسیار مهم و قابل توجه در تحقیق حاضر قوی‌تر بودن اثر زعفران در تحقیق حاضر نسبت به داروی متداول و گیاهی متفرومین در بررسی مروری سیمینتا و همکاران در کاهش عامل خطرساز فیبرینوژن بیماران دیابتی نوع ۲ بود.

مقایسه نتایج بین گروهی در متغیر هموسیستئین حاکی از آن بود که بین تمام گروه‌های دریافت‌کننده مداخله تحقیق حاضر در مرحله پس‌آزمون به‌جز گروه تمرین+دارونما با گروه مکمل اختلاف معنی‌داری داشتند. همچنین میانگین هموسیستئین در گروه تمرین+دارونما در مرحله پس‌آزمون نسبت به مرحله پیش‌آزمون کاهش معنی‌داری داشت. قابل ذکر است تحقیقات بسیار اندکی در خصوص تأثیر تمرین ورزشی بر میانگین هموسیستئین بیماران دیابتی نوع ۲ انجام شده است. از جمله در تحقیق مهاجری و همکاران (۱۳۹۵) با عنوان تأثیر تمرینات تناوبی هوازی بر بهبود حافظه‌ی بیماران دیابتی با توجه به تغییرات هوسیستئین گزارش کردند که میزان هموسیستئین پس از ۲۴ جلسه تمرین هوازی با شدت ۴۰ تا ۵۵ درصد ضربان قلب ذخیره در بیماران دیابتی نوع ۲ از (۲/۳۲±۲۰/۰۲)، (میکرومول در لیتر) در مرحله پیش‌آزمون به (۸۲/۶±۱۷/۲)، (میکرومول در لیتر) در مرحله پس‌آزمون کاهش معنی‌دار در سطح (P=۰/۰۰۱) نشان داد (۴۸) که همسو با نتایج تحقیق حاضر است. بنابراین، می‌توان عنوان کرد که فعالیت بدنی ممکن است از طرق مختلف مانند بهبود ترکیب بدنی، افزایش جذب ویتامین‌ها در روده، افزایش فعالیت آنزیم‌های مربوطه، افزایش نقل و انتقال پروتئین یا گروه متیل و یا از طریق ناشناخته‌ی دیگر به کاهش هموسیتئین کمک کند (۴۸). در نظری دیگر احتمال دارد تمرینات هوازی از طریق افزایش جذب ویتامین‌های موثر در چرخه هموسیستئین به ویژه ویتامین-های گروه B در روده افراد دیابتی که میزان جذب ویتامین-ها از روده آن‌ها کاهش می‌یابد به کاهش میزان هموسیستئین و تبدیل هموسیستئین به متیونین و سیستئین کمک می‌کند و از انباشت آن در خون جلوگیری می‌کند (۴۹، ۹). همچنین فعالیت بدنی موجب چند تغییر بیوشیمیایی می‌شود که می‌تواند بر مسیر متابولیسم هموسیستئین اثر کند. ورزش‌های بلند مدت و شدید ظرفیت بدن را برای مقابله با رادیکال‌های آزاد و فعال اکسیژن کاهش می‌دهند، در حالی که ورزش و تمرین‌های با شدت متوسط می‌توانند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و دفاع آنتی‌اکسیدانی فیزیولوژیکی را بالا ببرد و وقوع استرس اکسایشی را کاهش دهد (۱۲، ۱۰). مشاهده می‌شود که در مطالعه نالیر[1] و همکاران (۲۰۰۸) در مقاله‌ی مروری خود این نتیجه‌گیری را کردند که تمرینات یک جلسه‌ی هوازی زیر بیشینه در اکثر تحقیقات افزایش معنی‌داری را در سطح هموسیستئین باعث می‌شود (۴۸). نتایج این تحقیقات با یافته‌ی تحقیق حاضر مغایر است. به نظر می‌رسد، تمرینات با شدت بالا باعث افزایش نقل و انتقال گروه متیل می‌شود که محصول هموسیستئین را افزایش می‌دهد. میتونین در ابتدا به S- آدنوزین میتونین تبدیل می‌شود. وقتی انتقال دهنده‌ی گروه متیل به هر طریق از جمله تمرینات شدید افزایش یابند، تولید هموسیستئین افزایش می‌یابد (۴۹). از دیگر دلایل مغایرت این است که این تحقیقات با شدت بالا و در یک جلسه انجام شده‌اند. همچنین در طول تمرین نقل

1 . Nehler

و انتقال پروتئین می‌تواند غلظت هموسیستئین را به‌وسیله‌ی افزایش کاتابولیسم میتونین تغییر دهد. بنابراین، کاهش پروتئین می‌تواند هموسیستئین را افزایش دهد که نشان داده‌شده است که تمرینات شدید و طولانی‌مدت، متابولیسم پروتئین و غلظت‌های خونی آمینواسیدهای معین را تغییر می‌دهد و باعث کاهش سطوح میتیونین می‌شود. در این مسیر مکانیسم نقل و انتقال پروتئین، غلظت هموسیستئین را در طول تمرینات طولانی و شدید افزایش می‌دهد (۱۰). از طرفی اسوندسن[1] و همکاران (۱۹۹۶)، در یک مطالعه روی زنان چاق که به سه گروه رژیم غذایی به همراه تمرینات ورزشی، رژیم غذایی به تنهایی و گروه کنترل تقسیم شده بودند، بعد از ۶ ماه، کاهش معنی‌داری در فیبرینوژن هر دو گروه رژیم با ورزش و رژیم به تنهایی، در مقایسه با گروه کنترل گزارش شد (۵۰). که با نتیجه‌ی تحقیق حاضر هم‌خوانی داشت. وینسنت و همکاران[2](۲۰۰۶) نیز اثر تمرین مقاومتی فزاینده با شدت ۸۰-۵۰ درصد یک تکرار بیشینه را بر روی ۴۹ سالمند ۷۲-۶۰ ساله در دو گروه با وزن طبیعی و دارای اضافه وزن انجام دادند و کاهش معنی‌داری در هموسیستئین تام پلاسما در گروه دارای اضافه وزن نشان دادند، در حالی که در گروه با وزن طبیعی اگرچه کاهش اندکی صورت گرفت، اما این کاهش معنی‌دار نبود. نتایج تحقیق حاضر در هر دو گروه تجربی و شاهد با نتایج تحقیق وینسنت و همکاران هم‌خوانی داشت (۵۱).

همان‌گونه که عنوان شد در تحقیق حاضر اثر دو عامل توأمان تمرین و مکمل در گروه تمرین+مکمل باعث کاهش معنی‌دار هموسیستئین در مرحله پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون گردید. همچنین قابل توجه است که در مقایسه بین گروهی هر دو متغیر مشخص گردید بیشترین کاهش میانگین و بیشترین درصد تغییرات و اندازه اثر در این تغییرها در گروه تمرین+مکمل بوده است.

با بررسی منابع متعدد در خصوص تأثیر زعفران و متابولیت‌های آن بر مقادیر هموسیستئین مقاله‌ای یافت نشد. در دیابت نوع ۲ استرس اکسیداتیو در بدن افزایش می‌یابد. استرس اکسیداتیو حاصل عدم توازن میان تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن می‌باشد. ارتباط میان کنترل ضعیف قند خون و افزایش استرس اکسیداتیو ثابت شده است. در مطالعات گوناگون نشان داده‌شده است که استرس اکسیداتیو در دیابت نقش مؤثری در ایجاد عوارض میکرو و ماکروواسکولر بیماری داشته است (۵۳). علت مشکلات عروقی در این بیماران ممکن است استرس ناشی از هایپرگلایسمی باشد (۱۲). منبع دیگر استرس اکسیداتیو افزایش هموسیستئین در این افراد می‌باشد. بالا بودن سطح هموسیستئین پلاسما نیز عامل خطر مستقل آترواسکلروز است و حتی افزایش متوسط آن ممکن است ریسک بیماری قلبی- عروقی در افراد دیابتی تیپ ۲ را زیاد کند (۵۴). آنتی‌اکسیدان‌ها از تشکیل رادیکال‌های آزاد و گروه‌های اکسیژنی فعال جلوگیری می‌کنند. در حقیقت، استرس اکسیداتیو آسیب وارده بر سیستم موجود زنده توسط انواع رادیکال‌های اکسیژنی فعال است که بیش از میزان دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن تولید می‌شود (۵۴).

مطالعات نشان داده است که آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی با جلوگیری از استرس اکسیداتیو خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن (مثل: دیابت، کبد چرب و ...) و عوارض این بیماری‌ها را کاهش داده و باعث ارتقای سلامت می‌گردند (۵۵).

مصرف آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی باعث کاهش عوارض بیماری دیابت شده بدین ترتیب مصرف این مواد می‌تواند

1 . Svendsen

2 . Vincent

در درمان دیابت مؤثر باشد. از جمله مهم‌ترین این آنتی‌اکسیدان‌ها، می‌توان به فلاونوئیدها اشاره کرد. فلاونوئیدها، ترکیبات پلی‌فنلی پیگمان‌های محلول در گیاهان هستند که خواص گوناگون آن‌ها در درمان پیشگیری از بیماری‌های انسانی مورد مطالعه قرارگرفته است. زعفران نیز به علت دارا بودن ترکیباتی چون: کروسین، کروستین، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشد (۲۰).

بنابراین، احتمال دارد زعفران مصرف شده در گروه مکمل+تمرین یا گروه مکمل به علت دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی قوی و نیز فلائونوئیدهای موجود در ترکیبات خود (۲۳، ۲۰) از استرس اکسیداتیو حاصل از گروه‌های اکسیژنی فعال و رادیکال‌های آزاد جلوگیری کرده و با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی باعث کاهش عوارض و بهبود وضعیت سلامتی بیماران دیابتی نوع ۲ در تحقیق حاضر شده و بدین طریق باعث کاهش هموسیستئین که منبع دیگر استرس اکسیداتیو است؛ شده باشد. همچنین در تحقیق صورت گرفته توسط رضایی و همکاران (۱۳۹۶) با عنوان بررسی سطح هموسیستئین و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در بیماران دیابتی نوع دو افزایش میزان هموسیستئین در گروه دارای عوارض نفروپاتی و گروه رتینوپاتی و کاهش معنی‌دار ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در دیابت نوع دو را نشان داد (۵۶).

کاهش وزن و درصد چربی بدن در مطالعه حاضر در گروه تمرین+دارونما با نتیجه مطالعه کیم[1] و همکاران (۲۰۱۵) با چهار جلسه تمرین هوازی در هفته و به مدت هشت هفته (۵۷)، آنه بلینی و همکاران (۲۰۱۷) (۲) (سه بار در هفته، ۱۶ هفته) تمرین هوازی همخوانی داشت و با نتیجه مطالعه مایورونا[2] و همکاران (۲۰۰۲) (۵۸) اجرای هشت هفته برنامه ترکیبی و هوازی همسو نبود. احتمال عدم همخوانی با نتایج تحقیق حاضر استفاده از برنامه تمرینات ترکیبی و هوازی بوده که افزایش بیشتری در توده وزن در گروه ترکیبی ایجاد کرده است. همچنین آزمودنی-های تحقیق حاضر چاق بودند درحالی‌که آزمودنی‌های تحقیق مایورنا و همکاران چاق نبودند. در گروه تمرین+دارونما، کاهش معنی‌دار BMI با یافته مطالعات گراس[3] و همکاران (۲۰۱۷) (۳۷) و یوسفی پور و همکاران (۱۳۹۳) (۳۱) همسو بود که تأثیر تمرینات هوازی را در کاهش این متغیر در آزمودنی‌های دیابتی چاق ثابت کرده-اند. با توجه به اینکه بیماری دیابت و چاقی دارای رابطه بسیار نزدیکی باهم هستند به‌نحوی‌که دیابت نوع ۲ غالباً همراه چاقی بروز می‌کند. ازاین‌رو، چاقی به‌عنوان فاکتور اصلی ایجاد دیابت نوع ۲ مطرح می‌باشد و غالب پژوهشگران بر این باورند که افزایش سطوح چربی بدن به‌ویژه چاقی شکمی را می‌توان به‌عنوان عامل اولیه در بروز دیابت نوع ۲ و متعاقب آن ایجاد مقاومت به انسولین مطرح نمود (۱۲). بنابراین، بهبود سطح متغیرهای آنتروپومتریکی در مطالعه حاضر را می‌توان به بخش سازوکار تمرینات هوازی اختصاص داد. ازآنجاکه آزمودنی تحقیق حاضر چاق بودند و سطح این شاخص‌ها با مصرف انرژی بیشتر همراه هستند. بنابراین، تمرینات هوازی در این رابطه دارای اثر بالقوه‌ای می‌باشد.

نکته قابل توجه در تحقیق حاضر کاهش میزان وزن، BMI، درصد چربی بدن در گروه مکمل مانند گروه تمرین+دارونما و تمرین+مکمل بود که با دقت متوجه تأثیر فقط مصرف مکمل زعفران به اندازه تمرین ورزشی و تأثیر خاص فقط مکمل سرگل گیاه زعفران در کاهش عوامل فوق می‌باشد؛ در گروه تمرین+مکمل احتمالاً تأثیر توأمان

1 . Kim
2 . Maiorana
3 . Grace

فعالیت هوازی و مصرف مکمل باعث پاسخ بزرگ‌تری در این متغیرها در این گروه گردید. در تحقیقات متعدد محققین همچون ژانگ و همکاران، ۲۰۱۸ (۸)، آرن[1] و همکاران، ۲۰۱۷ (۱۱) و گراس و همکاران، ۲۰۱۷ (۳۷) رابطه بین دیابت نوع ۲ و چاقی گزارش‌شده و چاقی و اضافه وزن به‌عنوان فاکتور اصلی ایجاد دیابت نوع ۲ مطرح شده است؛ بنابراین، با توجه به اثر کاهندگی چربی خون توسط زعفران که در تحقیقات کیان بخت، ۱۳۸۷ (۲۰)، حسین زاده و همکاران، ۲۰۱۳ (۵۹) به آن اشاره شده است. همچنین شانگ[2] و همکاران (۲۰۰۶) (۶۰) و هی و همکاران (۲۰۰۵) (۶۱) عنوان داشتند که کروسین موجود در زعفران خواص کاهش دهندگی چربی خون و وزن را داشته و به‌طور انتخابی به صورت یک مهار کننده رقابتی موجب مهار فعالیت لیپاز پانکراس می‌شود. بنابراین، با توجه به تأثیرات زعفران در کاهش چربی بدن می‌توان نتایج این بخش از تحقیق حاضر همسو با نتایج تحقیقات فوق توجیه پذیر باشد.

با توجه به نقش پروتئین فیبرینوژن و اسیدآمینه هموسیستئین در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌توان نقش تمرین هوازی و زعفران در بهبود وضعیت سلامتی و پروفایل چربی را به این عوامل نسبت داد. درمان دیابت و عوارض قلبی- عروقی آن به‌واسطه عوامل کاهنده فیبرینوژن و هموسیستئین، یکی از سازوکارهایی است که مورد توجه پژوهشگران قرار خواهد گرفت و برای درک سازوکار دقیق عملکرد تمرین هوازی و همراهی آن با گیاهان دارویی در این زمینه، نیاز به تحقیقات گسترده‌تری می‌باشد. همچنین با توجه به مصرف زعفران در جوامع امروزی و همین‌طور اثر آنتی‌اکسیدانی آن نقش پیشگیرانه آن در بروز و گسترش بیماری‌های مزمن مختلف از جمله بیماری قلبی- عروقی و دیابت اهمیت بسیاری پیدا می‌کند. علاوه بر این با توجه به علاقه محققان برای کشف و استفاده از داروهای با منشأ طبیعی به علت عوارض جانبی کمتر جهت درمان این‌گونه بیماری‌ها، گیاه زعفران می‌تواند موردتوجه بیشتری قرار گیرد. البته یافتن ترکیبات احتمالی مؤثر و مکانیسم اثر آن‌ها در بیماری‌های قلبی- عروقی و دیابت موردی است که نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد گرایش فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تهران می‌باشد. از تمام آزمودنی‌های شرکت‌کننده در تحقیق کمال سپاس‌گزاری و تشکر را داریم.

1 . Arun

2 . Sheng

References

1.Piché M E, Tchernof A, & Després J P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. Circulation research 2020; 126(11): 1477-1500.

2.Annibalini G, Francesco D, Luciana V, Annamaria E, Michele G, Lucia Casade P. Concurrent Aerobic and Resistance Training Has Anti- Inflammatory Effects and Increases Both Plasma and Leukocyte Levels of IGF-1 in Late Middle-Aged Type 2 Diabetic Patients. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2017; 10: 1-10.

3.Alzahrani S, Ajjan R. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. Diabetes Vascular Dis Res 2010, Oct; 7(4): 260-73.

4.Alsharidah A S. Diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a review of the literature on hemostatic changes in coagulation and thrombosis. Blood research 2022; 57(2): 101-105.

5.Liu J, Zhang Y, Lavie C J, Tabung F K, Xu J, Hu Q, ... & Zhang, Y. Associations of C-reactive protein and fibrinogen with mortality from all-causes, cardiovascular disease and cancer among US adults. Preventive Medicine 2020; 139, 106044.

6.Boden G, Vaidyula VR, Homko C, Cheung P, Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity and thrombin generation in patients with type 2 diabetes: effects of insulin and glucose. J Clin Endocrinol Metabolism 2007; 92(11): 4352-8.

7.Simenta M, Luis E, Pirro M, Stephen L. Dimitri P. Sahebkar A. Effect of Metformin on Plasma Fibrinogen Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-controlled Trials Current Pharmaceutical Design, Volume 24, Number 9, March 2018, pp. 1034-1040.

8.Zhang J, Wang Y, Zhang R, Li H, Han Q, Wu Y, et al. Serum fibrinogen predicts diabetic ESRD in patients with type 2 diabetes mellitus.Diabetes Res Clin Pract. 2018 Jul;141:1-9.

9.Andrea Sansone, Angelo Cignarelli, Massimiliano Sansone, Francesco Romanelli, Giovanni Corona, Daniele Gianfrilli, et al. Serum Homocysteine Levels in Men with and without Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. International Journal of Endocrinology 2018, 1-7.

10.Xunwen Lei, Guifeng Zeng, Yuemei Zhang, Qiang Li, Jinzhi Zhang, Zhenggang Bai, et al. Association between homocysteine level and the risk of diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. Diabetology & Metabolic Syndrome. (2018) 10:61.

11.Arun C, Chitharanjan D, Vijaya S, Shashank K, Aditya C, Rahul R. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. Frontiers in Endocrinology 2017; 8: 1-12.

12.Way K, Keating S, Baker M, Chuter V, JohnsonN. The effect of exercise on vascular function and stiffness in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis 2015; 22:11-17.

13.Amiri Parsa T, Khademosharie M, Azarnive M. The effect of aerobic training on fibrinogen and blood cells in obese girls . Sci J Iran Blood Transfus Organ. 2019; 16 (3) :217-227. (Persian)

14.Banz WJ, Maher MA, Thompson WG, Bassett DR, Moore W, Ashraf M and et al. Effects of resistance versus aerobic training on coronary artery disease risk factors. Experimental Biology and Medicine 2003; 228: 434-440

15.Okura T, Rankinen T, Gagnon G, Cacan S, Davignon J, Leon A, et al. Effects of regular Exercise on homocysteine concentrations: The HERITAGE Family Study: J Apply Phys 2006 ;98 (4): 394-401.

16.Silva A D S, Lacerda F V, & da Mota M P G. Effect of strength training on plasma levels of Homocysteine in patients with type 2 diabetes. International Journal of Preventive Medicine 2019. 10.

17.Li L, Zheng C, Bukuru J, De N. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. Journal of Ethnopharmacology 2004; 92: 1- 21.

18.Soeda S, Ochiai T, Shimeno H, Saito H, Abe K, Tanaka . Pharmacological activities of crocin in saffron. Journal of Natural Medicine 2007; 61: 102-111.

19.Henrickcsen E. Exercise effects of muscle insulin signaling and action. Invited Review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. J Appl Physiol 2002 93: 788-796.

20.Kianbakht S and Mozaffari K. Effects of saffron and its active constituents, crocin and safranal, on prevention of indomethacin induced gastric ulcers in diabetic and nondiabetic rats. Journal of Medicinal Plants 2009; 8(29): 30-38. (Persian)

21.Altinoz E, Oner Z, Elbe H, Cigremis Y, Turkoz Y. Protective effects of saffron (its active constituent, crocin) on nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats". Hum Exp Toxicol 2015; 34(2): 127-34.

22.Arasteh A, Aliyev A, Khamnei S, Delazar A, Mesgari M, Mehmannavaz, Y. Effects of hydromethanolic extract of saffron (Crocus sativus) on serum glucose, insulin and cholesterol levels in healthy male rats. Journal of Medicinal Plants Research 2010; 4(2): 397-402.

23.Xi L, Qian Y, Shen C, Wen N, Zhang B. Crocetin prevents dexamethasone induced insulin resistance in rats. Planta Medica 2005; 71(3): 917-22.

24.Xi L, Qian Z, Xu G, Zhou C, Sun S. Crocetin attenuates palmitate-induced insulin insensitivity and disordered tumor necrosis factor-a and adiponectin expression in rat adipocytes". British Journal of Pharmacology 2007a; 151(7): 610-617.

25.Xi L, Qian Z, Xu G, Zheng S, Sun S, Wen N, et al. Beneficial impact of crocetin, a carotenoid from saffron on insulin sensitivity in fructose-fed rat. Journal of Nutritional Biochemistry, 2007b ;18(4): 64-72.

26.Mohajeri D, Mousavi G, Doustar Y. Antihyperglycemic and pancreas-protective effects of Crocus sativus L. (saffron) stigma ethanolic extract on rat with alloxan-induced diabetes. Journal of Biological Sciences 2009; 9(1): 302-310.

27.Rajaei Z, Hadjzadeh A, Nemati H, Hosseini M, Ahmadi M, Shafiee S. Antihyperglycemic and antioxidant activity of crocin in streptozotocin-induced diabetic rats. J Med Food 2013; 16(5): 206-10. (Persian)

28.Williams P T. Quantile-dependent heritability of glucose, insulin, proinsulin, insulin resistance, and glycated hemoglobin. Lifestyle genomics 2022; 15(1), 10-34.
29.Rodbard D, & Garg S K. Standardizing reporting of glucose and insulin data for patients on multiple daily injections using connected insulin pens and continuous glucose monitoring. Diabetes Technology & Therapeutics 2021; 23(3): 221-226.
30.Maiorino M I, Bellastella G, Casciano O, Cirillo P, Simeon V, Chiodini P, ... & Esposito K. The effects of subcutaneous insulin infusion versus multiple insulin injections on glucose variability in young adults with type 1 diabetes: the 2-year follow-up of the observational METRO study. Diabetes technology & therapeutics 2018; 20(2), 117-126.
31.Yousefepoor P, Tadibi V, Bahpor N, Parno A, Dalbari A, Rashidi S. Effects of aerobic exercise on glycemic control and risk factors CVD in people with type 2 diabetes. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences 2015; 57(9): 976-984. (Persian)
32.Aminilari Z, Daryanoosh F, Koshkie Jahromi M, & Mohammadi M. The effect of 12 weeks aerobic exercise on the apelin, omentin and glucose in obese older women with diabetes type 2. Journal of Arak University of Medical Sciences 2014; 17(4): 1-10.
33.Nezamdoust Z, Saghebjoo M, & Barzgar A. Effect of twelve weeks of aerobic training on serum levels of vaspin, fasting blood sugar, and insulin resistance index in women patients with type 2 diabetes. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism, 14(2), 99-104.
35.Swain D, Hrltz B. The fuel calculations (application of equations). Iran: Tehran. Publishers 2015; 1: 4-112. (Persian)
36.Azimi P, Ghiasvand R, Feizi A, Hosseinzadeh J, Bahreynian M, Hariri M. Effect of cinnamon, cardamom, saffron and ginger consumption on blood pressure and a marker of endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. Blood Press 2016; 25:133-40. (Persian)
37.Aryaeian N, Arablou T, Sharifi F, Hosseini A, & Valizadeh M. Effect of ginger consumption on glycemic status, insulin resistance, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology 2014; 9(1): 1-10.
38.Grace A, Erick C, Francesco G, Petra L, Neil A. Clinical outcomes and glycaemic responses to different aerobic exercise training intensities in type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. Cardiovascular Diabetology 2017; 2: 1-9.
39.Meamarbashi A, Rajabi, A. The preventive effects of ten days supplementation with saffron and indomethacin on the delayed-muscle soreness (DOMS), Journal of Clinical Sport Medicine 2015; 25(2):105–112.
40.Khajueinejhad M, Habibi A H, & Ranjbar R. The effect of six weeks aerobic training on fibrinogen and some of the coagulation factors in women with type 2 diabetes. Jundishapur Scientific Medical Journal 2016; 15(1): 55-62.
41.Church TS, Finley CE, Earnest CP, Kampert JB, Gibbons LW and Blair SN. Relative associations of fitness and fatness to fibrinogen, white blood cell count, uric acid and metabolic syndrome. International Journal of Obesity 2002; 26: 805-813.

42.Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond) 2008; 32: 1431-7.
43.Ayatollahi H, Javan AO, Khajedaluee M, Shahroodian M, Hosseinzadeh H. Effect of Crocus sativus L. (saffron) on coagulation and anticoagulation systems in healthy volunteers. Phytother Res 2014 Apr: 28(4); 539-43.
44.Kumar S, Kumar D, Rrakash O. Evaluation of antioxidant potential, phenolic and flavonoid contents of Hibiscus tiliaceus flowers. EJA Fche 2008; 7(4): 2863-2871.
45.Meamarbashi A. and Rajabi A. The effects of Peppermint on enhancing exercise performance, Journal of the International Society of Sports Nutrition 2013,10(1):15-21.
46.Bolboli L, Mamashli E, Rajabi A, & Yari M. The Effect of Aerobic Exercise on Hormone Levels of Adiponectin and Insulin Resistance Index in Women with Type 2 Diabetes. Sport Physiology 2018; 10(37): 63-86.
47.Imenshahidi M, Hosseinzadeh H, and Javadpour Y. Hypotensive Effect of Aqueous Saffron Extract (Crocus sativus L) and its Constituents, Safranal and Crocin, in Normotensive and Hypertensive Rats. Phytotherapy Research 2010; 24: 990–4.
48. Razavi B M, Imenshahidi M, Abnous K, & Hosseinzadeh, H. Cardiovascular effects of saffron and its active constituents: A review article. Saffron agronomy and technology 2014;1(2): 3-13.
49.The effect of aerobic interval training on memory improvement with respect to changes in homocysteine in diabetic patients. Daneshvar Medicine 2016; 24(3):35-42.
50.Nehler MR, Talor LM. and Porter JM. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: a review. Journal of Cardiovascular Surgery 2008; 6: 444-453.
51.Manor M, Joubert L. Exercise, Nutrition, and homocysteine. Int J Sport Nut Exe Metab 2006;16:341-61.
52.Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C, Nielsen JD and Winther K. Plasminogen activator Inhibitor–1, tissue-type plasminogen activator, and fibrinogen-effect of dieting with or without exercise in overweight postmenopausal women. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1996; 16: 381-385.
53.Vincent H K, Bourguignon C, Vincent KR, Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. Obesity (Silver Spring) 2006; 14(11): 1921-30.
54.Azimi-Nezhad M, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh MR, Safarian M, Esmaeili H, Parizadeh SM, Khodaee G, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanisation, education, marital status and occupation. Singapore Med J 2008; 7(49):571-6.
55.Ganguly P, Alan SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disese. Nutr J 2015; 14:6.
56.Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. Acta Med Indones 2013; 45(2):141-7.

57.Vassort G, Turan B. Protective role of antioxidants in diabetes-induced cardiac dysfunction. Cardiovasc Toxicol, 10(2) 2018; 73-86.

58.Rezaei R, Anani sarb G, malekaneh M. Evaluation of Total Antioxidant and Homocystein levels in the Type II Diabetic Patients. J Neyshabur Univ Med Sci. 2018; 5 (4) :62-70.

59.Kim Y, Nam J, Dong W, Kim K, Sang H, Chul W. The effects of aerobic exercise training on serum osteocalcin, adipocytokines and insulin resistance on obese young males. Clinical Endocrinology 2015; 82(22): 686-694.

60.Maiorana A, Driscoll G, Goodman C, Taylor R, Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice - Journal 2002; 56: 115-123.

61.Hosseinzadeh H, Nassiri M. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and Saffron (Crocus sativus L.): A Review. Phytotherapy Research 2013; 27: 475-483.

62.Sheng L, Qian Z, Zheng S. and Xi L. Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase. European Journal of Pharmacology 2006; 543(1-3): 116-122.

63.He SY, Qian ZY, Tang FT, Wen N, Xu GL. and Sheng L. Effect of crocin on experimental atherosclerosis in quails and its mechanisms. Life Sciences 2005; 77(8): 907-921.

Effect of Aerobic Exercise and Saffron Supplementation on Cardiovascular Risk Factors in Obese Women with Type 2 Diabetes

Arash Bagherzadeh[1]- Ali Akbarnejad[21*] - Ali Rajabi[3] - Mojdeh Khajehlandi[4]

1. MSc, Department of Exercise Physiology, faculty of sport sciences and health, University of Tehran, Tehran, Iran 2. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, faculty of sport sciences and health, University of Tehran, Tehran, Iran 3. Postdoctoral research, Department of Exercise Physiology, faculty of sport sciences and health, University of Tehran, Tehran, Iran 4. Ph. D, Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

(Received:2022/07/25;Accepted:2023/02/28)

Abstract

Despite the different treatment methods to control and treat diabetes, it has not yet been determined which method is more practical according to the patient's condition. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise and saffron supplementation on cardiovascular risk factors in obese women with type 2 diabetes. The current research is semi-experimental, applied in terms of purpose and blind on one side. In this semi-experimental study forty-two type 2 diabetic obese women with a mean age of (55.3±5.79 years, body fat: 33.37±2.92) were randomly divided into four equal groups (training+supplement, training+placebo, supplements and placebo). Training+supplement and training+placebo, group performed 12 aerobic training weeks (3 sessions per week, aerobic exercise with 50-8۰% maximum heart rate). A daily dose of 200 mg of saffron (once a day) for 12 weeks was used. The placebo contained 200 milligrams of wheat flour. After 12 hours of fasting, blood samples were taken in two stages before and after the blood test. Subsequently, fibrinogen variables were evaluated for homocysteine. Data analysis was performed using one-way analysis of variance analysis with LSD and t-test. In a within-group comparison, results showed a significant reduction in these variables in the post-test phase compared to the pre-test in training+supplement, training+placebo and supplement groups (P=0.001). The results of the intergroup comparison showed that there was a significant difference between the groups' training+supplement, training+placebo, and supplements with the placebo group in these variables (P=0.001). However, there was no significant difference between the two groups of training+placebo and supplements (P≥0/05). Also, among all the research groups, the highest level of significant level was observed in the post-test between the in training+supplement and the placebo group (P = 0.001). The results of this study showed that 12 weeks of aerobic training and oral supplementation of saffron head in a placebo capsule alone had a significant effect on glucose, homocysteine and fibrinogen indexes in type 2 diabetic patients. However, saffron supplementation with aerobic exercise has the greatest impact on the control of these indices.

Keywords

Aerobic exercise, fibrinogen, homocysteine, obesity, saffron, Type 2 diabetic, women.

* Corresponding Author: Email: aakbarnejad@ut.ac.ir