فیزیولوژی ورزشی شماره ۳۰، تابستان۱۳۹۵. صص ۱۲۸-۱۱۵

مقایسهٔ تأثیر دو شدت فعالیت حاد هوازی بر غلظت آپلین پلاسما، گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین مردان مبتلابه دیابت نوع دو

محمدطاهر افشون‌پور[۱]، عبدالحمید حبیبی[۲]، روح‌الله رنجبر[۳]

۱. کارشناس ارشد دانشگاه شهید چمران اهواز*
۲. دانشیار دانشگاه شهید چمران اهواز
۳. استادیار دانشگاه شهید چمران اهواز

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۱/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۷/۱۳

چکیده

هدف از این پژوهش، مقایسهٔ تأثیر دو شدت فعالیت حاد هوازی بر غلظت آپلین پلاسما، گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین در مردان مبتلابه دیابت نوع دو می‌باشد. بدین‌منظور، ۱۲ آزمودنی مبتلابه دیابت نوع دو (با میانگین سنی ۳/۶±۵۲/۶ سال، قد ۶/۷± ۱۷۱/۳ سانتی‌متر و وزن ۴/۷±۸۷/۵۸ کیلوگرم) در پژوهش حاضر شرکت کردند. ابتدا و طی جلسه‌ای، تن‌سنجی و اوج اکسیژن مصرفی (VO2peak) آزمودنی‌ها از طریق آزمون تعدیل‌شدهٔ بروس محاسبه گردید. سپس، آزمودنی‌ها پس از گذشت حداقل ۱۰ ساعت از ناشتایی، طی دو جلسه درمعرض آزمون دویدن روی نوارگردان با دو شدت ۵۰ درصد و ۸۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی قرار گرفتند. علاوه‌براین، نمونهٔ خونی پیش از فعالیت، بلافاصله پس از آن و ۲۴ ساعت پس از هر شدت فعالیت برای اندازه‌گیری سطوح آپلین، گلوکز و انسولین گرفته شد. به‌منظور تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نیزآزمون تحلیل واریانس درون‌گروهی دوراهه با اندازه‌گیری مکرر مورد استفاده قرار گرفت. برمبنای نتایج، تفاوت معناداری در مقدار آپلین پلاسما بین شدت‌های فعالیت مشاهده می‌شود (P=0.416 در شدت ۵۰ درصد و P=0.286 در شدت ۸۰ درصد)؛ درحالی‌که در زمان نمونه‌گیری و تعامل بین شدت‌ها تفاوت معناداری وجود ندارد (P<0.05). همچنین، یافته‌ها تفاوت معناداری را در مقدار گلوکز خون و مقاومت به انسولین در شدت و زمان نمونه‌گیری و نیز تعامل بین این دو نشان نمی‌دهد (P<0.05). به‌طورکلی، به‌نظر می‌رسد فعالیت حاد هوازی در شدت بالا می‌تواند تأثیر معناداری بر غلظت آپلین پلاسما در مردان مبتلابه دیابت نوع دو ایجاد کند؛ درحالی‌که تأثیری بر متغیرهای گلوکز و مقاومت به انسولین ندارد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، آپلین پلاسما، مقاومت به انسولین، گلوکز خون، شدت فعالیت ورزشی.

* نویسنده مسئول Email: Mohammad.Afshon@gmail.com

مقدمه

طی دهۀ اخیر، شمار روبه‌رشدی از هورمون‌های مشتق‌شده از سلول‌های چربی یا آدیپوکاین‌ها[1]شامل: لپتین، آدیپونکتین، رزیستین و لیپوکالین شناسایی‌شده‌اند (۱). این آدیپوکاین‌ها در تنظیمات فیزیولوژیک ذخیرۀ چربی، سوخت‌وساز، رفتار تغذیه‌ای و نیز اختلالات مرتبط با چاقی شامل: دیابت نوع دو و فشارخون بالا نقش دارند (۲،۳). در میان آدیپوکاین‌های جدید، آپلین[2] پپتید ۳۶ آمینواسیدی به‌عنوان آدیپوکاین مفید مرتبط با عوامل خطرزای قلبی ـ عروقی و دیابت نوع دو شناخته‌شده است (۴،۵). آپلین یک هورمون پپتیدی است که به‌عنوان یک لیگاند آندوژنی برای گیرندۀ آپلین (APJ)[3]، گیرنده‌ای شبیه گیرندۀ آنژیوتنسین[4] جفت‌شده با پروتئین[5]G معرفی‌شده است (۶). این هورمون در بافت‌های مختلف بدن انسان ازجمله سلول‌های چربی، کلیه، قلب، عضلات اسکلتی و مغز، بیان و ترشح می‌شود (۷،۸). همچنین، آپلین در قالب چندین ایزوفرم، آپلین ۱۲، آپلین ۱۷ و آپلین ۳۶ مشتق‌شده از تقسیم سلولی پری پروآپلین ۷۷ امینو اسیدی معرفی‌شده است (۲،۹).

در برخی مطالعات بالینی گزارش‌شده است که سطوح آپلین در حالت چاقی (۸) و مقاومت به انسولین (۱۰) افزایش می‌یابد و با کاهش وزن بدن، سطوح خونی آپلین نیز کاهش می‌یابد (۴) علاوه‌براین، انسولین تولید آپلین آدیپوسیت را چه در محیط طبیعی و چه در محیط آزمایشگاهی تحریک می‌کند. در پژوهشی گزارش شد که ظهور آپلین ازسلول‌های چربی در شرایط گرسنگی کاهش‌می‌یابد و پس از تغذیه به حالت قبل برمی‌گردد (۸). در موش‌ها نیز چه در محیط آزمایشگاهی و چه در محیط طبیعی بدن، آپلین خون، میزان ترشح انسولین را که توسط گلوکز برانگیخته می‌شود کاهش می‌دهد (۱۷)؛ لذا، بین انسولین پلاسما و آپلین در نمونه‌های انسانی و موش‌ها رابطۀ مثبتی مشاهده شده است (۱۴،۱۵). همچنین، برمبنای مطالعات، سطوح آپلین پلاسما در موش‌های چاق و موش‌های مبتلابه هایپرانسولینیمی افزایش می‌یابد (۸). اردم[6] و همکاران (۱۲) و ژانگ[7] و همکاران (۱۳) گزارش کردند که سطوح آپلین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو پایین می‌باشد.

مقاومت به انسولین به عنوان مهم‌ترین عامل پیشرفت دیابت نوع دو وگسترش عوارض مرتبط با آن شناخته شده است که با کاهش در عملکرد مطلوب سلول عضلانی برای جذب گلوکز در پاسخ به انسولین ترشحی از سلول‌های بتای پانکراس تعریف می‌شود. این عارضه به‌عنوان یکی از نشانه‌های

1. Adipokine
2. Apelin
3. Receptor APJ
4. Angiotensin
5. G Protein-Coupled
6. Erdam
7. Zhong

اصلی آسیب‌شناختی دیابت نوع دو مطرح می‌باشد (۱۳). اخیراً، گزارش‌شده است که سطوح پلاسمایی اپلین در بیماران مبتلابه دیابت نوع دو افزایش پیدا می‌کند که با نتایج مطالعات پیشین (۱۳) درتناقض قرار دارد (۱۵). علاوه‌براین، آپلین می‌تواند مقاومت به انسولین را در سلول‌های پانکراس کنترل کند (۱۶). پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که آپلین در سلول‌های بتای پانکراس بیان می‌شود (۱۷،۱۹) و ترشح انسولین را جهت تنظیم گلوکز خون تحریک می‌کند (۲۰). بسیاری از مطالعات بیان کرده‌اند که آپلین با هموستاز گلوکز در ارتباط است (۲۰،۲۱). مصرف آپلین، از طریق فعال‌سازی مسیر آدنوزین منو فسفات فعال‌شده توسط پروتئین کیناز[1] (AMPK)، تحمل و جذب گلوکز را در موش‌های مبتلابه مقاومت به انسولین بهبود می‌بخشد (۱۶،۲۱). درای[2] و همکاران (۱۶) در پژوهش خود نشان دادند که آپلین موجود در خون با افزایش روند برداشت گلوکز توسط بافت چربی و عضله، میزان گلوکز پلاسما را کاهش می‌دهد.

برمبنای پژوهش‌ها، تاکنون عوامل دارویی بیشترین تأثیر مساعد را بر سطوح آدیپوکاین‌ها داشته‌اند (۱۸). ازسوی‌دیگر، مداخلات غیردارویی نظیر ورزش و تغذیه، به‌عنوان اساسی‌ترین شیوهٔ درمان دیابت پیشنهاد شده‌اند که مغایرت‌های برجسته‌ای را در ارتباط با تأثیر بر سطوح ادیپوکاین‌ها نشان داده‌اند (۲۴ـ۲۲). کاهش شیوع بیماری‌های قلبی ـ عروقی و مرگ‌ومیر، با افزایش فعالیت بدنی منظم در جمعیت افراد مبتلابه دیابت در ارتباط می‌باشد (۲۵). با توجه به نتایج مطالعات انجام‌شده و ارتباطات احتمالی بین آپلین، مقاومت به انسولین و قندخون، پژوهش‌های زیادی به بررسی ورزش و آپلین نپرداخته‌اند و محدود مطالعات دردسترس نیز مربوط به بررسی تأثیرات طولانی‌مدت آپلین می‌باشند (۲۳،۲۶) که برمبنای آن‌ها، تناقضات فراوانی در روابط و مکانیسم‌های احتمالی اپلین با مقاومت به انسولین و قندخون وجود دارد. ازسوی‌دیگر، همواره اثرات حاد فعالیت ورزشی بر آدیپوکاین‌ها حائز اهمیت بوده است، اما تاکنون، پژوهشی به بررسی اثر تمرین ورزشی حاد بر آدیپوکاین جدید آپلین در بیماران مبتلابه دیابت نوع دو نپرداخته است؛ لذا، این پژوهش درصدد است تا به بررسی تأثیر حاد فعالیت هوازی در شدت‌های مختلف بر سطوح آپلین پلاسما، گلوکز خون و مقاومت به انسولین در مردان مبتلابه دیابت نوع دو بپردازد تا با استفاده از یافته‌های‌آن بتوان به مکانیسم‌های احتمالی تأثیر متقابل ورزش و آپلین در شدت‌های متفاوت پی برد و درعین‌حال، از راه‌کارهای لازم جهت تجویز فعالیت ورزشی مؤثر در بیماران دیابت نوع دو بهره برد.

1. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase
2. Dray

روش پژوهش

از میان مردان مبتلابه دیابت نوع دو در شهرستان اهواز، ۱۲ نفر از طریق مراجعه به کلینیک تخصصی دیابت بیمارستان گلستان و انجمن دیابت استان خوزستان به‌صورت داوطلبانه انتخاب شدند. سپس، پرسش‌نامهٔ همکاری و اطلاعات فردی شامل: علاقه به شرکت در آزمون، مشخصات فردی، عدم مصرف سیگار و هرگونه مواد مخدر دیگر و نیز عدم ابتلا به هرگونه بیماری خاص نظیر بیماری‌های قلبی، هیپوفیز، کلیوی، کبدی و متابولیک تکمیل گردید. شایان‌ذکر است که تمامی هماهنگی‌ها به‌لحاظ اخلاق پزشکی با کمیتهٔ اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور انجام شد و تحت نظارت فوق‌تخصص دیابت و غدد درون‌ریز کلینیک تخصصی دیابت بیمارستان گلستان اهواز و نیز انجمن دیابت استان خوزستان برمبنای رضایت بیماران انجام گرفت. آزمودنی‌ها در دو جلسه با فاصلهٔ یک هفته از یکدیگر به آزمایشگاه مراجعه کردند و آزمون خود را انجام دادند. به آن‌ها توصیه شد که ۲۴ ساعت قبل از هر جلسهٔ ارزیابی، از انجام هرگونه فعالیت ورزشی سنگین خودداری کنند. قابل‌ذکر است که تن‌سنجی و سنجش ترکیب بدنی هر آزمودنی پیش از شروع اولین جلسه در آزمایشگاه مورد ارزیابی قرار گرفت. ترکیب بدن آزمودنی‌ها با استفاده از دستگاه مقاومت زیستی الکتریکی[1] (مدل المپیا ۳/۳، کمپانی گوان، کره جنوبی) اندازه‌گیری شد. همچنین، به‌منظور تعیین اوج اکسیژن مصرفی، آزمودنی‌ها پروتکل بروس تعدیل‌شده را بر روی نوارگردان (مدل ساتورن، اچ/ پی/ کوسموس[2]، آلمان) انجام دادند و داده‌های مرتبط با مبادلهٔ گازهای تنفسی، به‌طور مداوم با استفاده از دستگاه گاز آنالایزر (مدل گانشورن[3]، آلمان) و توسط نرم‌افزار ال اس ۸[4] جمع‌آوری گردید (۲۷).

طی جلسات فعالیت ورزشی و پس از ۱۰ ساعت ناشتایی، آزمودنی‌ها در دو شدت ۵۰ و ۸۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی (VO2peak) درمعرض دویدن روی نوارگردان قرار گرفتند. تمرین درساعات هفت تا نه صبح انجام گرفت. به منظور تعیین تأثیر شدت فعالیت، هزینهٔ انرژی هرجلسه فعالیت ورزشی درشدت‌های مختلف برابر با ۳۰۰ کیلوکالری (حداقل هزینهٔ انرژی برای کنترل وزن بدن درهرجلسه) (۲۸)، درنظرگرفته شد که به صورت غیرمستقیم توسط گازآنالایزرو حجم Vo2 و Vco2 مصرفی در شدت موردنظر توسط آزمونگر از طریق فرمول زیر برای هرآزمودنی درنظر گرفته شد (۲۹):

$$VCO2\ (L) \times VO2\ (L) + 1.1 \times \text{Energy expenditure (kcal/min)} = 3.9$$

1. Bio Impedance
2. Saturn, H/P/Cosmos
3. Gunshorn
4. LS8

پیش از آغاز پروتکل تمرین، آزمودنی‌ها به‌مدت پنج دقیقه و با شدت پایین، تمرین گرم‌کردن بدن را روی تردمیل انجام دادند. میانگین ضربان قلب آزمودنی‌ها درشدت ۵۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی، ۱۲۵ ضربه دردقیقه و درشدت ۸۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی، ۱۶۹ ضربه در دقیقه بود که از طریق ضربان‌سنج پلار[1] نصب‌شده روی سینهٔ آزمودنی‌ها، به‌صورت مستقیم درصفحهٔ نمایشگر قابل مشاهده بود. لازم‌به‌ذکر است که با توجه به ثابت‌بودن هزینهٔ انرژی در پروتکل پژوهش، زمان فعالیت هر فرد در هر شدت متغیر بود.

همچنین، نمونهٔ خون وریدی از سیاهرگ بازویی پیش از فعالیت، بلافاصله پس از آن و ۲۴ ساعت پس از فعالیت ورزشی در لوله‌های حاوی (اتیلن دیامان تترا استیک اسید[2]) ریخته شد. سپس، بلافاصله پس از اتمام خون‌گیری و به منظور جداسازی پلاسما، نمونه‌ها به‌مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه،در دمای چهار درجهٔ سانتی‌گراد سانتریفوژ شدند و پلاسماها در دمای ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد ذخیره گردیدند. علاوه‌براین، به‌منظور اندازه‌گیری و تعیین تغییرات حجم پلاسما حین فعالیت، از فرمول دیل و کاستیل[3] (۳۰) استفاده شد. سطوح آپلین پلاسما نیز با استفاده از روش الایزا (کیت انسانی توتال آپلین[4]) اندازه‌گیری شد. شایان‌ذکر است که ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری آپلین به‌ترتیب ۵/۷ درصد و ۵/۲۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. درادامه، جهت اندازه‌گیری گلوکز پلاسما از روش فتومتریک و اتوآنالایزر و نیز دستگاه بی تی[5]۳۰۰۰ استفاده گردید و گلوکز خون با استفاده از کیت شرکت پارس‌آزمون و سطوح انسولین خون با روش الایزا و کیت انسانی[6] با حساسیت ۰/۴ میکرو واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین نیز با استفاده از روش ارزیابی مدل همئوستازی و براساس معادلهٔ زیر محاسبه گردید (۳۱):

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting glucose (mg/dl)} \times \text{fasting insulin (}\mu\text{IU/ml)} / 405$$

علاوه‌براین، تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار اس.پی.اس.اس ۱۹[7] آنالیز شدند. ابتدا، طبیعی‌بودن تمامی داده‌هابا استفاده از روش شاپیرو ویلکز ارزیابی شد. از آن جا که تمامی داده‌ها طبیعی بودند، به منظور تجزیه و تحلیل آن‌ها از آزمون تحلیل واریانس درون‌گروهی دوراهه با اندازه‌گیری مکرر در

1. Polar
2. EDTA
3. Dill & Castile
4. Eastbiophorm, USA/China
5. BT-3000
6. Monobind, USA
7. SPSS 19

شدت‌ها و زمان‌های نمونه‌گیری (قبل، بلافاصله بعد و ۲۴ ساعت بعد از آزمون) استفاده شد. سطح معناداری برای تمام تحلیل‌های آماری نیز $P<0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین و انحراف معیار خصوصیات آزمودنی‌ها (سن، قد، وزن، درصد چربی بدن، شاخص تودهٔ بدن، اوج اکسیژن مصرفی و سابقهٔ دیابت) در جدول شماره یک نشان شده است.

جدول ۱ ــ مشخصات تن سنجی، ترکیب بدنی و اوج اکسیژن مصرفی آزمودنی‌ها

شاخص	میانگین ± انحراف معیار
سن (سال)	۵۲/۶±۳/۶
قد (سانتی‌متر)	۱۷۱/۳±۶/۷
وزن (کیلوگرم)	۸۷/۶±۴/۷
اوج اکسیژن مصرفی (میلی لیتر بر کیلوگرم در دقیقه)	۳۰/۶±۳/۹
شاخص تودهٔ بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۹/۵±۲/۵
درصد چربی بدن (درصد)	۲۹/۴±۲/۱
دورهٔ دیابت (سال)	۴/۲±۲/۲

در شکل شماره دو، نتایج آزمون تحلیل واریانس دوراهه با اندازه‌گیری مکرر در سطح معناداری ($P<0.05$) ارائه شده است و بیانگر این می‌باشد که سطوح آپلین پلاسما بلافاصله پس از تمرین با شدت ۸۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی نسبت به پیش از تمرین و ۲۴ ساعت پس از اتمام دورهٔ تمرین، افزایش معناداری داشته است ($P=0.032$)؛ درحالی‌که تغییر معناداری در سطوح آپلین پلاسما بلافاصله پس از تمرین با شدت ۵۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی نسبت به‌پیش از تمرین و ۲۴ ساعت بعد از اتمام دورهٔ تمرین مشاهده نمی‌شود ($P<0.05$). همچنین، در مقادیر گلوکز خون، انسولین خون و شاخص مقاومت به انسولین نیز در هر دو شدت ۵۰ و ۸۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی، بلافاصله پس از تمرین نسبت به‌پیش از تمرین و ۲۴ ساعت پس از اتمام دورهٔ تمرین تغییر معناداری مشاهده نمی‌شود ($P<0.05$). علاوه‌براین، نتایج آزمون تحلیل واریانس درون‌گروهی دو راهه با اندازه‌گیری مکرر، تفاوت معناداری را در اثر اصلی شدت ($F=5.238, P=0.032$) در غلظت آپلین پلاسما نشان می‌دهد و این درحالی است که یافته‌ها، هیچ‌گونه تفاوت معناداری را در زمان نمونه‌گیری ($F=1.422, P=0.246$) و تعامل بین زمان نمونه‌گیری و شدت ($F=0.149, P=0.704$) درغلظت آپلین پلاسما نشان نمی‌دهند ($P<0.05$).

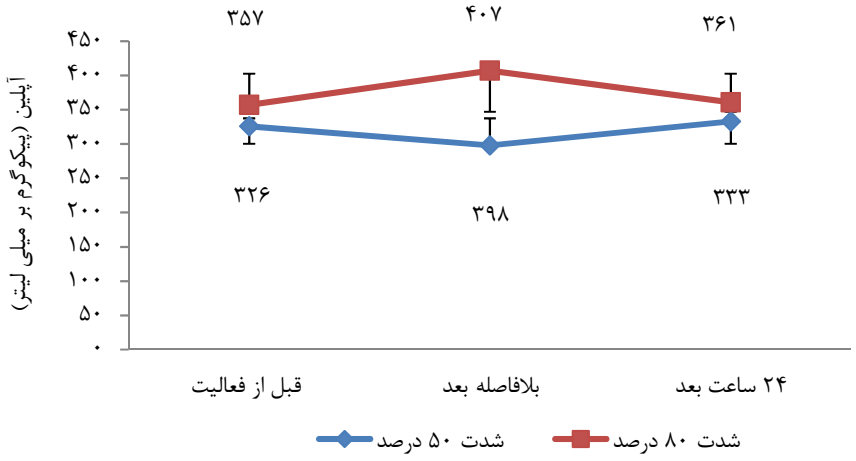
جدول ۲ ـ نتایج آزمون تحلیل واریانس دوراهه با اندازه‌گیری مکرر متغیرهای پژوهش

متغیر	شدت	پیش از فعالیت	بلافاصله پس از فعالیت	۲۴ ساعت پس از فعالیت	تغییرات درون‌گروهی F	تغییرات درون‌گروهی P	تغییرات بین‌گروهی F	تغییرات بین‌گروهی P
آپلین (پیکوگرم برمیلی‌لیتر)	۵۰٪	۳۲۶/۲۴±۶/۰	۲۹۸/۹۴±۱/۱	۳۳۳/۲۶±۳/۸	۰/۷۱۵	۰/۴۱۶	۵/۲۳۸	۰/۰۳۲*
	۸۰٪	۳۵۷/۷۴±۹/۹	۴۰۲/۷۲±۶/۴	۳۶۱/۷۶±۲/۷	۱/۲۵۶	۰/۲۸۶		
انسولین (میکرو واحد بر میلی‌لیتر)	۵۰٪	۷/۲±۳/۰	۶/۱±۹/۹	۷/۲±۵/۲	۰/۳۱۷	۰/۵۸۵	۰/۳۹۸	۰/۵۳۵
	۸۰٪	۶/۱±۶/۸	۶/۱±۸/۳	۶/۱±۷/۸	۰/۰۵۴	۰/۸۲۰		
گلوکز (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۵۰٪	۱۶۸/۲۷±۱/۲	۱۵۰/۲۶±۷/۷	۱۷۰/۱۹±۰/۹	۰/۲۶۳	۰/۶۱۸	۰/۱۷۴	۰/۶۸۱
	۸۰٪	۱۶۲/۱۸±۷/۷	۱۵۰/۲۳±۰/۲	۱۶۷/۲۲±۲/۲	۲/۳۲۶	۰/۱۵۵		
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	۵۰٪	۲/۰±۶۰/۵۳	۲/۰±۶۶/۵۱	۲/۰±۶۵/۴۴	۰/۵۴۶	۰/۴۷۶	۰/۰۶۳	۰/۸۰۴
	۸۰٪	۲/۰±۶۲/۶۹	۲/۰±۴۵/۵۷	۲/۰±۶۸/۶۳	۳/۹۲۰	۰/۰۷۳		

داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد می‌باشند.

*تفاوت معنادار در سطح $P<0.05$ بین شدت‌های تمرین

نتایج جدول شماره یک و دو بیانگر این است که بین دو شدت تمرین هوازی (۵۰ و ۸۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی) در غلظت‌های پلاسمایی آپلین تفاوت معناداری وجود دارد.



شکل ۱ ـ تغییرات آپلین در شدت‌های مختلف فعالیت حاد هوازی

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر نشان داد که تمرین حاد هوازی در شدت بالا (۸۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی) بر غلظت آپلین پلاسما تأثیرگذار بوده و سبب افزایش معنادار میزان پلاسمایی آپلین می‌شود. دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین منجر به بروز التهاب مزمن خفیف می انجامد و در مقابل می تواند فعالیت بدنی در کاهش التهاب سیستمی مزمن نقش مهمی داشته باشد (۳۲). درحقیقت، افزایش مقادیر خونی مارکرهای التهابی مانند آپلین، پاسخی محافظت‌کننده از بدن در برابر بیماری‌ها است (۳۳). برخی از ویژگی‌های ضدالتهابی فعالیت ورزشی ممکن است با تعدیل آدیپوکاین‌های تولیدشده از بافت چربی همراه باشد. علاوه‌براین، فعالیت ورزشی طولانی‌مدت موجب کاهش تولید آدیپوکاین‌های آتروژنیک می‌شود؛ درحالی‌که تولید آدیپوکاین‌های آنتی‌آتروژنیکی را افزایش می‌دهد (۳۴). تمرینات بدنی منظم با شدت متوسط، از طریق کاهش تحریک سمپاتیکی و افزایش آدیپوکاین‌های ضدالتهابی، میزان رهایش میانجی‌های التهابی که در ابتلا به بیماری‌های مزمن نقش مهمی دارند را از بافت چربی مهار می‌کند، اما درمقابل، فعالیت حاد و شدید ورزشی با افزایش مارکرهای التهابی خون همراه است (۳۳). احتمال می‌رود این موضوع دربارۀ آپلین نیز مورد تأیید باشد؛ بنابراین، ممکن است فعالیت شدید ورزشی با ویژگی التهابی خود موجب افزایش سطوح آپلین پلاسما شود.

علاوه براین، پژوهش‌ها رابطۀ مثبت و معناداری را بین ترشح آپلین پلاسما و سطوح انسولین خون نشان داده‌اند (۳۵). این احتمال وجود دارد که آپلین به‌صورت مستقیم با بهبود دریافت گلوکز و سیگنال‌های انسولین درون‌سلولی بر مقاوت به انسولین تأثیر داشته باشد (۲۰). این اثر، به‌شکل غیرمستقیم‌از طریق بهبود متابولیسم انرژی شامل: افزایش تکامل حیات میتوکندری و تطابق تنگاتنگ بین اکسیداسیون اسیدهای چرب و چرخۀ تری‌کربوکسلیک اسید حادث می‌شود (۲۶). علاوه براین، آپلین برای حفظ حساسیت به انسولین در محیط زنده ضروری می‌باشد (۲۰)؛ زیرا قادر است جذب گلوکز برانگیخته‌شده با انسولین درآدیپوسیت‌های 3T3-L1 مقاوم به انسولین را بهبود بخشد. علی‌رغم این که آپلین جذب گلوکز در آدیپوسیت‌های 3T3-L1 مقاوم به انسولین را از طریق مسیر PI3K/Akt افزایش می‌دهد (۳۴)، اما تاکنون مشخص نشده است که آیا آپلین به‌صورت فعال، میانجی تنظیم حساسیت انسولین می‌باشد یا خیر؟ بااین‌حال، فعالیت پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP، رابطۀ اصلی بین حساسیت انسولین در اثر ورزش و تغییرات آپلین را فراهم می‌آورد (۲۲). یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهند که سطوح آپلین با تغییر در سطوح انسولین خون تغییر می‌کند. این رابطه به‌گونه‌ای است که به نظر می‌رسد افزایش ترشح آن، از ترشح انسولین در پانکراس جلوگیری می‌کند (۱۷). همچنین،

نشان داده‌شده است که انسولین، تولید آپلین از بافت چربی را تحریک می‌کند. در پژوهش درای[1] و همکاران که بر روی نمونه‌های انسانی انجام شد، رابطهٔ مثبت و معناداری بین آپلین پلاسما و غلظت انسولین و نیز آپلین پلاسما و گلوکز خون وجود داشت که این یافته‌ها، ارتباط بین آپلین و دیابت نوع دو را تقویت می‌کند؛ یعنی نشان می‌دهد که افزایش آپلین پلاسما در بلندمدت می‌تواند نشانه‌ای برای افزایش ترشح انسولین یا مقاومت دربرابر عمل آن باشد که این حالت، احتمالاً تحت تأثیر هایپرگلایسمی مزمن قرار دارد که به این شرایط،"مقاومت به انسولین" اطلاق می‌شود؛ بنابراین، این موضوع که در شرایط ابتلا به مقاومت به انسولین یا دیابت نوع دو، سطوح آپلین پلاسما بالا باشد دور از انتظار نیست (۳۵). هرچند، استدلال‌های فوق می‌تواند یک سازوکار ساده باشد، اما همان‌طور که پیش‌ازاین بیان شد، فرایندها و اعمالی که موجب کاهش التهاب می‌شوند (مانند انجام فعالیت‌های بدنی منظم) می‌تواند مقادیر آدیپوکاین‌ها را در خون تغییر دهد. ازسوی‌دیگر، پژوهش‌های گذشته نشان داده‌اند که افزایش شدت فعالیت ورزشی حاد باعث افزایش غلظت IL-۶ (۳۶)، هورمون رشد (۳۷) و نیز افزایش اندک غلظت TNF–α می‌شود (۳۸). همچنین، ترشح آپلین تحت تأثیر توسط عوامل مختلفی از جمله سایتوکاین‌هایی نظیر TNF–α قرار می‌گیرد (۳۹)؛ ازاین‌رو، با افزایش عوامل التهابی نظیر TNF–α می‌توان این احتمال را مطرح کرد که آپلین پلاسما در شدت‌های بالای متأثر از TNF–α می‌تواند افزایش پیدا کند. این یافته با نتایج پژوهش رایت[2] و همکاران که نشان دادند یک جلسه تمرین شنا به‌مدت یک ساعت در روز باعث افزایش چهار برابری سطوح آپلین پس از تمرین می‌شود، هم‌راستا می‌باشد (۴۰). اگرچه، این نتایج با یافتهٔ شیبانی و همکاران که نشان دادند در دوندگان زن، تمرین رست سبب کاهش سطوح پلاسمایی آپلین نسبت به‌پیش‌آزمون می‌شود، هم‌راستا نمی‌باشد (۴۱). دلایل این اختلاف می‌تواند به‌دلیل نوع، شدت و مدت پروتکل تمرین، جنسیت آزمودنی‌ها که در پژوهش مذکور زن بودند و نیز شرایط مکانی و زمانی آزمودنی‌ها باشد. ازسوی دیگر، کدوگلو[3] و همکاران در پژوهشی به بررسی فعالیت بدنی بر آدیپوکاین‌های جدید ازجمله آپلین، در بیماران مبتلابه دیابت نوع دو پرداختند. یافته‌های آن‌ها افزایش مقادیر آپلین را در افراد تمرین‌کرده درمقایسه با گروه شاهد نشان داد که در این زمینه با پژوهش حاضر هم‌راستا می‌باشد (۲۲). طبق یافته‌های پژوهش حاضر، تغییر معناداری در غلظت آپلین پلاسما در شدت (۵۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی) مشاهده نمی‌شود. عدم‌تغییر در غلظت آپلین در زمان‌های نمونه‌گیری ممکن است به‌دلیل

1. Dray
2. Wright
3. Kadoglou

عوامل گوناگونی ازجمله میزان چربی و توزیع آن، شرایط التهابی، هورمون‌ها و عوامل دیگر از جمله نوع و شدت فعالیت ورزشی انجام شده باشد. می‌توان گفت این یافته با مطالعات موجود در زمینهٔ ورزش طولانی‌مدت که در آن‌ها تغییراتی در سطوح هورمون پس از ورزش هوازی برای چند ماه یافت نشد مطابقت ندارد (۲۶،۴۰).

همچنین، در پژوهش حاضر، شاخص مقاومت به انسولین، تفاوت معناداریرا بین شدت‌ها و زمان نمونه‌گیری فعالیت حاد نشان نداد. عدم تفاوت این فاکتورها در شدت‌های مختلف فعالیت حاد ممکن است به‌دلیل استرس ناشی از فعالیت باشد. ازسوی‌دیگر، در افراد دیابتی، در پاسخ به فشار فعالیت به‌منظور سازگاری با وضع موجود، عدم مصرف و به‌کارگیری گلیکوژن عضله، کبد و منابع چربی، سطح گلوکز کاهش می‌یابد و طی فعالیت در سطوح پایینی قرار می‌گیرد (۴۱). ابراهیمی و همکاران در پژوهش خود به بررسی اثر شدت‌های ۵۵ و ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب بیشینه درفعالیت هوازی بر انرژی دریافتی، اشتها و هورمون‌های تنظیم‌کنندهٔ انرژی در مردان جوان غیرفعال پرداختند و کاهش در مقاومت به انسولین و گلوکز خون را در گروه با شدت تمرین بالا (۷۵ درصد) گزارش کردند (۴۲). همچنین، گله‌دارای و همکاران به بررسی تأثیر نوع تمرین طی محدودیت کالری بر غلظت آدیپوکاین-های پلاسما مردان چاق پرداختند. نتایج نشان داد که ترکیب ۱۲ هفته تمرین اینتروال شدید با شدت ۸۵ درصدحداکثر ضربان قلب بیشینه و محدودیت کالری، انسولین ناشتا در مردان چاق را کاهش می‌دهد (۴۳). محبی و همکاران نیز در پژوهشی به بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح اپلین پلاسما و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع دو پرداختند. نتایج پژوهش آنان نشان داد که در پی هشت هفته تمرین هوازی با شدت ۳۰ تا۷۰ درصد حداکثر ضربان قلب، کاهش معناداری در مقاومت به انسولین مشاهده می‌شود (۶). در تأیید ادعای این مطالعه مبنی‌بر عدم تغییر در مقاومت به انسولین در شدت‌های مختلف تمرین هوازی، نتایج پژوهش حاضر با هیچ‌یک از پژوهش‌های ذکرشده مطابقت ندارد و دلیل اصلی عدم تطابق نتایج این پژوهش با یافته‌های پژوهش‌های مذکور، تفاوت در مدت‌زمان دورهٔ تمرین و هزینهٔ انرژی طی پروتکل تمرینی است که با پژوهش حاضر هم‌سانی ندارد. همچنین، تفاوت در نوع و سن آزمودنی نیز می‌تواند دال بر عدم تطابق یافته‌های پژوهش حاضر با مطالعات مذکور باشد. به‌نظر می‌رسد که مدت‌زمان فعالیت و انرژی مصرفی (۳۰۰ کیلوکالری در هرجلسه) در مطالعهٔ حاضر، کمتر از حد آستانه برای تغییرات معنادار در مقاومت به انسولین بوده است. علاوه‌براین، تعادل منفی انرژی نیز به اندازه‌ای نبوده است که مقاومت به انسولین را به شکل معناداری کاهش دهد و این مسأله می‌تواند توجیه خوبی بر این ادعا باشد.

اگرچه، مطالعات ضدونقیضی درمورد تأثیر فعالیت بدنی بر ادیپوکاین جدید آپلین گزارش‌شده است، اما تاکنون، دلایل واضح و روشنی در ارتباط با سازوکارهای احتمالی آپلین بیان‌نشده است و به‌نظر می‌رسد باوجود نوبنیاد بودن آپلین به عنوان یک آدیپوکاین جدید، همچنان مجال مطالعه درخصوص تأثیرات حاد و طولانی‌مدت فعالیت‌های ورزشی مختلف بر این هورمون وجود دارد و بررسی روابط و سازوکارهای احتمالی آپلین با تأثیرپذیری از فعالیت بدنی، مطالعات بیشتری را می‌طلبد.

به‌طورکلی، باید گفت که فعالیت حاد هوازی با شدت بالا می‌تواند بر غلظت آپلین پلاسما در افراد مبتلابه دیابت نوع دو تأثیرگذار باشد و این احتمال وجود دارد که عدم تغییر در سایر متغیرهای گلوکز خون و مقاومت به انسولین، ناشی از ثابت‌بودن هزینهٔ انرژی در هر جلسه از فعالیت باشد. همچنین، عدم‌تغییر این متغیرها را شاید بتوان به میزان شدت یا مدت فعالیت ورزشی، عدم کنترل رژیم غذایی و یا سازوکارهای مولکولی ناشناختهٔ دیگری نسبت داد. خاطرنشان می شود که نتایج پژوهش حاضر پیشنهاد می کند که تمرین در شدت بالا (۸۰ درصد اوج اکسیژن مصرفی) می تواند به طور موثری بر غلظت آپلین پلاسمای بیماران دیابت نوع دو مفید واقع شود.

منابع

1. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(6): 2548-56.
2. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S,et al. Molecular properties of apelin: Tissue distribution and receptor binding. Biochim Biophys Acta. 2001; 1538(2-3): 162-71.
3. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric-dependent mechanism. Regul Pept. 2001; 99(2-3): 87-92.
4. Castan-LaurellI, Boucher J, Dray C, Daviaud D,Guigne C, Valet P. Apelin, a novel adipokine overproduced in obesity: Friend or foe? Mol Cell Endocrinol. 2005; 245(1): 7–9.
5. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin m RNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. Regul Pept. 2005; 132(1-3): 27-32.

۶. محبی حمید، رحمانی‌نیا فرهاد، هدایتی امامی محمدحسن، سعیدی ضیابری تهمینه. تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح آپلین پلاسما و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲. فیزیولوژی ورزشی. ۱۳۹۲؛ (۲۰) ۵: ۲۸ـ۱۱۵.

7. Bełtowski J. Apelin and visfatin: Unique beneficial adipokines upregulated in obesity? Med Sci Monit. 2006; 12(6): 112-9.

8. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. Endnocrinology. 2005; 146(4): 1764-71.
9. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochem Biophys Res Commun.1998, 251(2): 471-6.
10. Masri B, Morin N, Cornu M, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin (65-77) activates p70 S6 Kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. FASEBJ. 2004; 18(15): 1909-11.
11. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006; 114(10): 544-8.
12. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008; 116(05): 289-92.
13. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, et al. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. Diabetes Care. 2009; 32(12): 150-8.
14. Shiming XU, Philip S, Patrick Y. Apelin and insulin resistance: Another arrow for the quiver? J Diabetes. 2011;3(3):225-31
15. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garsia-almida J, Garsia-arnes J, Francisco J, et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. Obes Surg. 2009; 19(11): 1574-80.
16. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M,et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice.Cell Metab. 2008; 8(5): 437-45.
17. Sorhede Winzell M, Magnusson C, Ahren B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. Regul Pept. 2005; 131(1-3):12-7.
18. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, Tsalenko A, Deng A, Tabibiazar R, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. Circulation. 2003; 108(12): 1432-9.
19. Ringström C, Nitert MD, Bennet H, Fex M, Valet P, Rehfeld JF, et al. Apelin is a novel islet peptide.Regul Pept. 2010; 162(1-3): 44-51.
20. Yue P, Hong J, Aillaud M, Alicia C, et al. Apelin are necessary for the maintenance of insulin sensitivity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010; 298(1): 59–67.
21. Attane C, Daviaud D, Dray C, Dusaulcy R, Masseboeuf M, Prevot D, et al. Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo. JMolEndocrinol. 2010; 46(1): 21–8.
22. Kadoglou N, Ioannis S, Vrabas I, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, et al. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. Med Sci Monit. 2012; 18(5): 290-5.
23. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2006; 29(6): 1433-8.
24. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. Cell Metab. 2013; 17(2): 162-84.

25. Blair SN, Church TS. The fitness, obesity, and health equation: Is physical activity the common denominator? JAMA. 2004; 292(10): 1232-4.
26. Krist J, Wieder K, Klotng N, Obergbach A, alisch S. Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. Obes Facts.2013, 6(1): 57-69.
27. SalamehA.Graded exercise stress testing: Treadmill protocols comparison of peak exercise times in cardiac patients. Master Thesis. Ohio, US: University of Akron; 2009.
28. Pollock ML, Gaesser GA, Butcher JD, Dishman RK, Franklin BA, et al. ACSM position stand: The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. ACSM. 1998, 30(6): 975-91.
29. WeirJB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. J Physiol. 1949; 109(1-2):1-9.
30. Dill DB, Costill DL. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration.J Appl Physiol. 1974; 37(2):247-8.
31. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28(7): 412–9.
32. Trayhurn P, Wood I. Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr. 2004; 92(3):347-55.
33. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003; 42(5):861-8.
34. Zhu F, Weijie Li, Yanjie C, Wang Ch, Wang Y, Liang D, et al. Apelin stimulates glucose uptake through the P13K/AKt pathway and improves insulin resistance.Mol Cell Biochem. 2011; 353(1-2):305-13.
35. Dray C, Bost F, Castan L, Francois J, Laville M, Vidal H, et al. Apelin and AOJ regulation in adipose tissue and skeletal muscle of type 2 diabetic mice and humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010; 298(6):1161-9.
36. Weltman A, Weltman JY, Roy C, Wideman L, Patrie J, Johannes D, et al. Growth hormone response to graded exercise intensities is attenuated and the gender difference abolished in older adults. Journal of Applied Physiology. 2006, 100(5): 1623-9.
37. Højbjerre L, Rosenzweig M, Dela F, Bruun JM, Stallknecht B. Acute exercise increases adipose tissue interstitial adiponectin concentration in healthy overweight and lean subjects. Eur J Endocrinol. 2007; 157(5):613-23.
38. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. J Appl Physiol. 2005; 98(4):1154-62.
39. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et al. TNFα up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. The FASEB Journal. 2006; 20(9): 1528-30.
40. Wright D, Sutherland L. Exercise increases apelin expression in white adipose tissue. Medicine & Science in Sports& Exercise. 2009; 41(5): 38.

۴۱. شیبانی شهین، شمشکی افسانه، حناچی پریچهر. اثر تمرین رست بر میزان اپلین پلاسما و فشارخون در زنان دونده. نشریهٔ علوم پزشکی قم. ۱۳۹۱؛ ۶(۳):۳۱ ـ۲۷.
۴۲. گله‌داری محمد، آذربایجانی محمدعلی. تأثیر نوع تمرین طی محدودیت کالری بر غلظت ادیپوکاین‌های پلاسمای مردان چاق. نشریهٔ فیزیولوژی ورزشی. ۱۳۹۳؛ ۶(۲۴): ۱۲۱ ـ۳۸.
۴۳. ابراهیمی محسن، رحمانی‌نیا فرهاد، دمیرچی ارسلان، میرزایی بهمن. اثر شدت فعالیت هوازی بر انرژی دریافتی، اشتها و هورمون‌های تنظیم‌کنندهٔ انرژی در مردان جوان غیرفعال. نشریهٔ فیزیولوژی ورزشی. ۱۳۹۳؛ ۵(۲۰): ۲۸ ـ۱۵.

نحوه استناددهی

افشون پور محمدطاهر، حبیبی عبدالحمید، رنجبر روح الله. مقایسهٔ تأثیر دو شدت فعالیت حاد هوازی بر غلظت آپلین پلاسما، گلوکز خون و شاخص مقاومت به انسولین مردان مبتلا به دیابت نوع دو. فیزیولوژی ورزشی. تابستان ۱۳۹۵؛ ۸(۳۰):۲۸-۱۱۵.

Afshoun Pour M.T, Habibi A, Ranjbar. R. Comparison the Effect of Two Different Intensities of Acute Aerobic Exercise on Plasma Concentrations of Apelin, Blood Glucose and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Men. Sport Physiology. Summer 2016; 8 (30): 115-28.

Comparison the Effect of Two Different Intensities of Acute Aerobic Exercise on Plasma Concentrations of Apelin, Blood Glucose and Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Men

M.T. Afshoun Pour[1], A. Habibi[2], R. Ranjbar[3]

1. M.Sc of Shahid Chamran University of Ahwaz*
2. Associate Professor at Shahid Chamran University of Ahwaz
3. Assistant Professor at Shahid Chamran University of Ahwaz

Received date: 2015/04/12 Accepted date: 2015/10/15

Abstract

The aim of this study was to compare the effect of two different intensities of acute aerobic exercise on plasma Apelin concentration, blood glucose and insulin resistance in type 2 diabetic men. Twelve type 2 diabetic men were selected and assigned to perform acute aerobic exercise training (mean ±SD, n = 12 age, 52.6 ± 3.6 yrs; height, 171.3 ± 6.7 cm; weight, 87.6 ± 4.7 kg). Anthropometric measures and maximal oxygen uptake (vo2max) were measured using a modified Bruce test. Acute exercise training was performed in two sessions (two different intensities 50% and 80% vo2max). Before, immediately and 24 hours after each activity, blood samples to measure plasma Apelin level, insulin, glucose and HOMA-IR were collected. Following the end blood sampling, data analysis was performed with two-way ANOVA with repeated measures and $P<0.05$ considered significant. Finding showed a significant difference between the two intensities of acute aerobic exercise in plasma Apelin (50% intensity: $p=0.416$, 80% intensity: $p=0.0286$), while no significant difference in the time and the interaction between intensity and time was observed ($p<0.05$). Also, finding showed no significant difference in blood glucose and insulin resistance index in intensity, time and the interaction between intensity and time. It seems that high intensity of acute aerobic exercise has significant effect on the plasma level of Apelin in type 2 diabetic men. Although no significant effect on glucose and insulin resistance was observed.

Keywords: Type 2 Diabetes, Plasma Apelin, Insulin Resistance, Blood Glucose, Exercise Intensity.

*Corresponding Author Email:Mohammad.afshon@gmail.com