مجله دیابت و متابولیسم ایران. آذر و دی ۱۴۰۳؛ دوره ۲۴ (شماره ۵) ۳۰۱-۲۹۱

مقاله پژوهشی

تأثیر یک دوره تمرین استقامتی، بر فیبروز قلبی و آنزیم‌های اکسیداتیو موش‌های دیابتی نوع دو

مهدی فراموشی*[۱]، رامین امیرساسان[۲]، وحید ساری صراف[۲]

چکیده

مقدمه: دیابت نوع دو یک بیماری مزمن متابولیکی و اختلال پیچیده با چندین عارضهٔ کوچک و بزرگ عروقی در قسمت‌های مختلف بدن است که با فیبروز قلبی همراه است. از طرفی به‌نظر می‌رسد تمرین استقامتی با کاهش میزان گلوکز ناشتا و افزایش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی موجب پیشگیری از توسعهٔ فیبروز قلبی در دیابت می‌شود.

روش‌ها: ۲٤ سر موش نر نژاد ویستار پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه به‌طور تصادفی به سه گروه سالم کنترل (NC. n= ۸) دیابت کنترل (DC. n= ۸) و دیابت ورزش (DT. n= ۸) تقسیم شدند. دیابت از طریق مصرف رژیم غذایی پُرچرب و تزریق استرپتوزوتوسین القا شد. گروه‌های تمرینی، ۸ هفته تمرین تناوبی استقامتی را روی نوارگردان اجرا کردند. برای بررسی میزان فیبروز و به‌هم ریختگی سلولی از رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین و ماسون تری کروم استفاده شد. مالون دی‌آلدهیدسرم (MDA) توسط اسپکتروفتومتری تیوباربیتوریک اسید اندازه‌گیری شد. همچنین آنتی‌اکسیدان کل سرم نیز به روش FRAP سنجیده شد.

یافته ها: موش‌ها در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش در میزان فیبروز، گلوکز ناشتا و همچنین کاهش در تری‌گلیسرید و کلسترول تام مشاهده شد (P< ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: تمرین استقامتی در بیماران دیابتی با کاهش قند خون ناشتا، پروفایل لیپیدی و افزایش آنتی‌اکسیدان کل موجب پیشگیری از توسعهٔ فیبروز قلبی ناشی از دیابت می‌شود. با این حال مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: تمرین استقامتی، فیبروز قلبی، آنزیم‌های اکسیداتیو، دیابت نوع دو

۱- گروه دروس عمومی و معارف، دانشکدهٔ چندرسانه‌ای، دانشگاه هنر اسلامی تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

***نشانی:** آذربایجان شرقی، تبریز، خیابان آزادی، چهار راه طالقانی، دانشگاه هنر اسلامی تبریز، تلفن: ۰۹۱٤٤۲٦۳۸۱۳، نمابر: ۰٤۱۳٥٤۱۹۹٦۹، پست الکترونیک: m.faramoushi@tabriziau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۰۱ **تاریخ درخواست اصلاح:** ۱۴۰۳/۰۹/۳۰ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۳/۱۰/۱۵

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]

مقدمه

دیابت یک اختلال پیچیده با چندین عارضه کوچک و بزرگ عروقی در قسمت‌های مختلف بدن است [۱]. دیابت نوع دو یک بیماری متابولیک مزمن است که پس از بیماری‌های عفونی، بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان و تروما، پنجمین عامل مرگ‌ومیر در جهان محسوب می‌شود و نزدیک به ٦/٣ درصد از جمعیت جهان (٤٦٢ میلیون) از دیابت نوع دو رنج می‌برند که تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۲۵ به ٦۰۰ میلیون افزایش یابد [۲]. به‌علاوه، هزینه‌های بهداشتی در این بیماری در مقایسه با افراد سالم ۳/۲ برابر بیشتر است [۳]. این بیماری مزمن طی سال‌ها علاوه بر اینکه عوارض جبران‌ناپذیری در قسمت‌های مختلف بدن ایجاد می‌کند، موجب خطر فیبروز قلبی می‌شود و حتی می‌تواند علائم هشداری هم نداشته باشد و به همین دلیل کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد. علت فیبروز قلبی ناشی از دیابت به‌طور کامل مشخص نشده است اما به‌نظر می‌رسد، تغییر متابولیسم قلب و در نهایت کاهش گیرنده‌های گلوکز در میوکارد می‌تواند شروع کننده باشد [٤]. فیبروز بین سلولی یک شاخص هیستولوژیک، در قلب دیابتی‌هاست که با جایگزین شدن میوسیت‌های دچار مرگ شده و در پاسخ به نفوذ التهاب رُخ می‌دهد. افزایش رسوب ماتریکس خارج سلولی، منجر به سفتی بطن چپ در قلب دیابتی‌ها می‌شود [٥]. در حالت اختلال در متابولیسم میوکارد اتکای طبیعی قلب به متابولیسم چربی برای تأمین انرژی بیش از پیش افزایش یافته و محتوی و انتقال گیرنده‌های گلوکز در میوکارد کاهش می‌یابد. GLUT4[1] اصلی‌ترین ایزوفرم انتقال دهندهٔ گلوکز است که عمدتاً در سلول‌های حساس به انسولین مثل بافت آدیپوز، عضلات اسکلتی و کاردیومیوسیت‌ها[2] بیان می‌شود [٦]. ولی دیابت منجر به کاهش GLUT4 مورد نیاز در سطح سلول می‌گردد. و نیز سنتز GLUT4 درون سلولی کاهش می‌یابد [۷]. سطوح بالای قند خون مداوم که مشخصه دیابت است، تولید ROS را از طریق سازِکارهایی مانند اکسیداسیون خودکار گلوکز، فعال شدن مسیر پلیول[3] و افزایش محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs[4]) در عروق افزایش می‌دهد. علاوه بر این، در دیابت، اختلال شایع میتوکندری منجر به انتشار اضافی ROS می‌شود [۸]. پیامدهای استرس اکسیداتیو در دیابت گسترده و چندوجهی است. اختلال عملکرد سلول‌های بتا و آپوپتوز به دلیل اثرات مخرب ROS رخ می‌دهد که تولید و ترشح انسولین را بیشتر به‌خطر می‌اندازد. استرس اکسیداتیو همچنین به مقاومت به انسولین کمک می کند و توانایی انسولین برای تسهیل جذب گلوکز به سلول‌ها را مختل می‌کند [۹].

متخصصین اصول اساسی درمان دیابت را داروهای پایین آورندهٔ گلوکز خون، انسولین، رژیم غذایی می‌دانند [۱۰] ولی در این بین برخی مسیرهای پیام‌رسانی افزایش جذب گلوکز به درون سلول، مثل تمرین‌های استقامتی کمتر مورد توجه قرارگرفته است. افزایش توانایی برداشت قلب تمرین کرده از گلوکز می‌تواند اثر محافظتی در فیبروز قلبی داشته باشد و در نتیجهٔ سازگاری با تمرین ورزشی جابه‌جایی انتقال دهنده‌های گلوکز از وزیکول به سطح سلول افزایش می‌یابد که این عمل از طریق مسیرهای وابسته به انسولین و غیر وابسته به انسولین انجام می‌گیرد [۱۱].

تمرین‌های منظم یکی از راهکارهای مناسب برای افزایش تعداد گیرنده‌های گلوکز و تعدیل اتکا بیش از حد بر مصرف چربی در میوکارد دیابتی و بهبود عملکرد آن است. در این زمینه O'gorman و همکاران (۲۰۰٦) نشان دادند که تمرین کوتاه‌مدت باعث افزایش ورود گلوکز به عضله با واسطهٔ انسولین در بیماران دیابتی نوع دو و نه در افراد سالم شد. همچنین محتوای پروتئین GLUT4 در بیماران دیابتی نوع دو افزایش یافت اما تغییر معنی‌داری در محتوای این پروتئین در افراد چاق سالم مشاهده نشد [٤].

تمرین ورزشی همچنین تأثیر ضدالتهابی نیز دارد که می‌تواند جذب گلوکز را بهبود بخشد، با این حال این منافع به‌تدریج با قطع تمرین‌های از بین می‌رود. تحقیق Lehnen و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد تمرین های استقامتی موجب تغییر معنی‌دار میزان GLUT4 قلبی، عضلات ساق پا و بافت چربی در گروه موش‌های صحرایی نمی‌شود [۱۲] ولی Cunha و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که هشت هفته تمرین هوازی با شدت‌های متفاوت موجب افزایش معنی‌دار GLUT4 عضلات موش‌های دیابتی می‌شود [۱۳]. همچنین نشان داده شده است که تمرین ورزشی، فیبروز و آپوپتوز را همراه با بهبود ظرفیت

[1] Glucose transporter 4
[2] Cardiomyocytes
[3] Polyol pathway
[4] End Glycation Advances

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]

آنتی‌اکسیدانی و کاهش رادیکال‌های آزاد در دیابتی القایی کاهش داده و مقاومت قلب را در برابر آسیب بالا می‌برد [۱۵، ۱٤]. همچنین تمرین‌های منظم هوازی عملکرد میتوکندریایی را از طریق کاهش سطوح گونه‌های فعال اکسیژن، افزایش سنتز نیتریک اکساید و بیوژنز میتوکندریایی تقویت می‌کند [۱٦].
لذا هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین استقامتی بر میزان فیبروز قلبی و آنزیم‌های اکسیداتیو موش‌های صحرایی دیابتی‌های نوع دو است.

روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع تجربی و طرح پیش‌آزمون، پس‌آزمون با گروه کنترل هست. نمونهٔ تحقیق: در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر سفید نژاد ویستار (n= ۲٤) با سن حدود ۳ ماهگی در محدودهٔ وزنی ۲۲۰ الی ۲٤۰ گرم استفاده شد که از انستیتو پاستور تهران خریداری شده بود. موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به سه گروه هشت‌تایی تقسیم‌بندی شدند: گروه اول کنترل سالم (NC) گروه دوم: کنترل دیابتی (DC)، گروه سوم دیابتی + تمرین (DT) بودند. موش‌ها در آزمایشگاه حیوانات در یک محیط کم تنش (دمای ۲۲-۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ درصد و کم سروصدا) و سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته به‌صورت ٤ تایی در هر قفس قرار داده شدند. فرایند کار با موش‌های صحرایی در این تحقیق در کمیتهٔ اخلاق کار با حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تبریز به کد IR.TBZMED.REC.1395.966 به تأیید رسید.

القای دیابت نوع دو

بعد از گذشت دو هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، دیابتی کردن نمونه‌های دیابتی از طریق دو هفته مصرف غذای پُرچرب (۵۰ درصد چربی، ۲۵ درصد پروتئین، ۲۵ درصد کربوهیدرات و سایر مواد) که توسط محققان و با همکاری شرکت کانی دام تهیه شده بود انجام شد و سپس برای دیابتی کردن موش‌ها از تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (تهیه‌شده از شرکت سیگما آلدریچ[1]) با دوز ۳۷ mg/kg در بافر سیترات (٤/۵ PH و ۰/۱ M) بعد از ٦ ساعت ناشتایی اعمال شد برای گروه شاهد همان میزان بافر تزریق شد. ۷۲ ساعت بعد از تزریق دارو، گلوکز نمونهٔ خونی از ورید دمی حیوان با استفاده از گلوکومتر قابل‌حمل بررسی شد و غلظت گلوکز بالاتر از ۲۵۰ (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) به‌عنوان موش‌های صحرایی دیابتی وارد تحقیق شدند. به‌منظور کنترل وزن، وزن‌کشی موش‌های صحرایی در ابتدا، وسط و انتهای تمرین‌های توسط ترازوی دیجیتالی مدل سکا[2] ساخت آلمان انجام شد [۱۷].

تمرین استقامتی (هوازی)

موش‌های گروه تمرین ابتدا با پروتکل تمرینی آشنا شدند سپس، به‌مدت پنج جلسه در هفته و هشت هفته بر روی نوار گردان موتوردار دویدند. موش‌های صحرایی به‌مدت ۱۰ دقیقه در روز و با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و با شیب شش درجه (۱۰٪) تمرین خود را در اوایل صبح تا ظهر انجام دادند (هفتهٔ اول). سرعت و مدت تمرین به‌تدریج در طول سه هفته بعد افزایش یافت تا اینکه در هفته‌های پایانی مدت و شدت تمرین به‌ترتیب به ۵۵ دقیقه در روز و ۲٦ متر در دقیقه رسید [۱۷،۱۸]. زمان تمرین موش‌ها در روز در مدت هشت هفته ثابت نگه داشته شد. با توجه به پیشینه تحقیق این شدت از تمرین به‌عنوان تمرین هوازی با شدت متوسط محسوب می‌شد تا موش‌های دیابتی توان انجام آن را داشته باشند [٦].
آنالیزهای بیوشیمیایی: اندازه‌گیری میزان گلوکز ناشتای سرم برحسب میلی‌گرم بر دسی‌لیتر توسط روش آنزیمی گلوکزاکسیداز (زیست شیمی) انجام شد.

اندازه‌گیری میزان فیبروز

آزمایش‌های هیستولوژیک: برای بررسی میزان فیبروز و بهم ریختگی سلولی از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین[3](H&E) و ماسون تری کروم[4] استفاده شد. بعد از تهیه نمونه بافتی از بطن چپ، نمونه‌ها در فرمالدهید ۱۰درصد فیکس شده سپس به روش هماتوکسیلین ائوزین (H&E) و ماسون تری کروم رنگ آمیزی شدند [۱۹]. نمونه‌های رنگ آمیزی شده با میکروسکوپ نوری مطالعه و با بزرگنمایی ٤۰۰ برابر عکس برداری شد.

[1] Sigma Alderich

[2] Seca
[3] Hematoxylin and eosin
[4] Masson’s trichrome

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]

برای کمی نمودن میزان فیبروز عکس‌های تهیه شده در نرم‌افزار GIS آنالیز شد.

روش تهیه برش بافتی قلب

بطن چپ خارج شده از قلب موش، در فرمالین گذاشته شد وسپس مراحل زیر انجام گردید.

۱- **آبگیری با الکل اتیلیک:** ابتدا فرمالین نمونهٔ بافتی را با کاغذ خشک کن، خشک کرده و سپس نمونه‌ها را به شیشه‌های در سنبادهای محتوی الکل اتیلیک ۷۰ درجه، وارد کردیم. مراحل آبگیری به‌صورت زیر انجام شد:

الکل اتیلیک ۷۰ درجه، ٢٤ ساعت، الکل اتیلیک ۹۰ درجه ۱، ٦ ساعت، الکل اتیلیک ۹۰ درجه ۲ ، ٦ ساعت، الکل اتیلیک ۹٦ درجه، ۱۲ ساعت

۲- **الکل گیری و شفاف کردن:** نمونه‌های بافتی بعد از خارج کردن از الکل اتیلیک ۹٦ درجه ابتدا خشک کرده سپس مراحل شفاف‌سازی با استفاده از محلول بوتانل به‌ترتیب زیر انجام شد: بوتانل اول ١٤ ساعت، بوتانل دوم ۱۲ ساعت، بوتانل سوم ۱۰ ساعت

۳- **آغشتگی با پارافین:** نمونه‌های بافتی بعد از خروج از بوتانل سوم ابتدا با کاغذ خشک کن، خشک کرده و سپس به آرامی وارد بشرهای محتوی ۵۰ سی سی پارافین مذاب گردید. بشرها را در دستگاهی که دمای آن روی ۵۸ درجهٔ سانتی‌گراد تنظیم شده است، قرار داده بعد از ۸ ساعت پارافین نمونه‌ها را با پارافین جدید، تعویض کردیم. تعویض پارافین را چهار بار انجام دادیم و هر بار نمونه‌ها را به‌مدت ۸ ساعت درون پارافین مذاب قرار داده شد.

٤- **قالبگیری:** ابتدا مقداری پارافین مذاب در کف قالب ریخته تا سفت شود، سپس بقیهٔ پارافین مذاب اضافه شد. با پنس نمونه‌های بافتی را درپارافین قرار داده تا پارافین کاملاً سرد شد، قالب‌ها به یخچال منتقل و بعد از ۲ ساعت پارافین به خوبی سفت شده بودند در نهایت بلوک‌ها از قالب آلومینیومی خارج شدند.

۵- **تهیه برش بافتی:** در این مرحله نمونه‌های دارای قالب پارافینی را با میکروتوم به ضخامت۱۰-۵ میکرون برش داده شد.

اساس رنگ آمیزی

هماتوکسیلین نوعی رنگ بازی است و ساختارهایی را که با آن رنگ می‌گیرند به رنگ آبی تا بنفش در می‌آورد. ائوزین نوعی مادهٔ رنگی اسیدی است و ساختارهایی را که با آن رنگ می‌شوند به رنگ قرمز در می‌آورد. با این روش رنگ آمیزی هسته‌ها به رنگ آبی و سیتوپلاسم به رنگ قرمز در می‌آیند.

شاخص‌های اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی

مالون دی آلدهیدسرم (MDA) توسط اسپکتروفتومتری تیوباربیتوریک اسید با استفاده از روش اصلاح شده Buege و Aust اندازه‌گیری شد [۲۰]. همچنین آنتی‌اکسیدان کل سرم نیز با استفاده از روش FRAP[1] ارائه شده توسط Mancini و همکاران (۲۰۱۸) اندازه‌گیری گردید اساس سنجش FRAP بر کاهش یون‌های فریک (Fe^{3+}) به فرو (Fe^{2+}) به‌وسیلهٔ قدرت کاهندگی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی پلاسما یا هر نمونهٔ دیگر است که به روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۵۹۳ نانومتر سنجیده می‌شود [۲۰].

روش تجزیه‌وتحلیل آماری

برای تجزیه‌وتحلیل آماری از آمار توصیفی به صورت میانگین $\pm$ انحراف از میانگین و جداول و نمودار (با استفاده از نرم‌افزار Excel 2013) استفاده شد برای طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کالموگراف اسمیرنف استفاده شد. برای بررسی تفاوت‌های درون گروهی و بین‌گروهی از طرح آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تحت نسخهٔ ۲۳ نرم‌افزار آماری SPSS استفاده شد.

یافته‌ها

تزریق استرپتوزتوسین (STZ) موجب افزایش میزان گلوکز ناشتا پس از هشت هفته در گروه دیابت کنترل (۳۸ ±۳۵۷/۳۵) بود که نشان دهندهٔ القای مناسب دیابت است.

نتایج جدول ۱ نشان داد میزان گلوکز ناشتا و مالون دی‌آلدهید سرم با تمرین استقامتی کاهش معنی‌دار نشان داده است (P< ۰/۰۵) و آنتی‌اکسیدان کل سرم نیز با تمرین استقامتی افزایش معنی‌داری داشت (P< ۰/۰۵).

[1] Ferric Reducing Antioxidant Power

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]

جدول ۱- تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی بر وزن و گلوکز ناشتا و برخی شاخص‌های اکسیداتیو

شاخص	کنترل سالم (n= ۸)	کنترل دیابت (n= ۸)	تمرین دیابتی (n= ۸)
وزن اولیه موش‌ها (g)	۲٤٥/۷٥±٦/۰	۲٤٦/۷٥± ٦/۸	۲٤٤/٥٥±٥/٤
وزن نهایی موش‌ها (g)	۲۹۸/۱۲±۳/٤	۲۷٤/۳۷±۹/۹	۲۱۸/۱۱± ۱۱
گلوکز ناشتا (mg/dl)	۱۲٤/٦۸±٥/٥	۳٥۷/۳٥± ۳۸*	۱٦۹/۳±۳/۱۹#
آنتی‌اکسیدان کل سرم (mmol)	۱/۱۰±۰/۰٦	۱/۰۳±۰/۰٥	۱/۳۰±۰/۰۷*#
مالون دی آلدهید سرم(umol/l)	۲/۸۷±۰/۱٦	٤/۰۲±۰/۲۲*	۲/٥۱±۰/۱٥#

*تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل سالم (P< ۰/۰٥) و # تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه دیابتی (P< ۰/۰٥)

در ادامه نتایج جدول -۲ نیز نشـان داد میـزان تری‌گلیسـرید و کلسترول تام با دیابتی شدن تغییر معنی‌داری نداشته است ولـی ۸ هفته تمرین استقامتی موجب کاهش معنی دار این دوشاخص در مقایسه با هر دود گروه شده است (P<۰/۰٥).

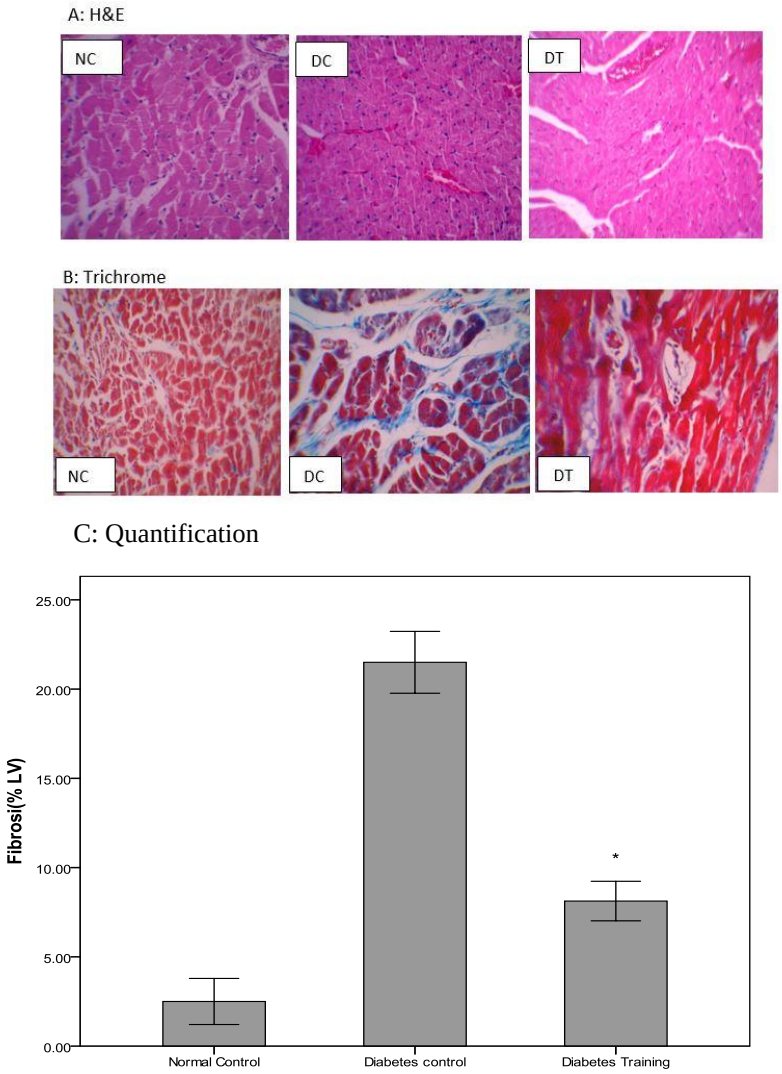
جدول ۲- تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر برخی شاخص‌های لیپیدی

شاخص	کنترل سالم (n= ۸)	دیابت (n= ۸)	تمرین دیابتی (n= ۸)
تری‌گلیسرید (mg/dl)	٥۰/۸۷± ۱/۹	٥۷/۳۷± ۲/٦	۳٤/۸۸±۱/٤*#
کلسترول تام (mg/dl)	٦۷/۱۲± ۱/۳	۷٥/۰۰± ۱/۷	٦٤/۷۷±۱/۲#

تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل (P< ۰/۰٥) و #تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه دیابتی (P< ۰/۰٥)

همچنین مطابق شکل ۱ قابل میزان فیبروز در گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشته است اما اعمال متغیر مستقل (تمرین استقامتی) باعث کاهش معنی‌دار در میزان فیبروز قلب موش‌های صحرایی نسبت به گروه کنترل شده است (P< ۰/۰۲٥)

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]



شکل ۱-تصاویر هیستوپاتولوژیک بخشی از بافت قلب، رنگ‌آمیزی شده به‌وسیلهٔ: A: هماتوکسیلین-ائوزین B: ماسون تری کروم و C: کمی سازی فیبروز در سه گروه کنترل سالم (NC)، کنترل دیابت (DC)، و تمرین دیابتی (DT). بزرگنمایی تصاویر ۴۰۰ برابر است.

*تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل (P< ۰/۰۲۵)

بحث

نتایج آزمون تحلیل واریانس تفاوت معنی‌داری در میزان فیبروز میوکارد سه گروه نشان داد (Sig= ۰/۰۰۰). بدین معنی که تمرین استقامتی، موجب کاهش معنی‌دار میزان میوکارد رت‌های دیابتی نوع دو شد.

یکی از ویژگی‌های قلب دیابتی، فیبروز است، اختلال در متابولیسم قلبی گلوکز یکی از عوامل پیش برندهٔ فیبروز میوکارد است [۲۱]. همان‌گونه که در بخش A و B شکل ۱- مشاهده می‌شود، به‌هم‌ریختگی ساختار سلولی و فیبروز (که به رنگ آبی دیده می‌شود) بطن چپ گروه کنترل دیابتی در رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و تری کروم به‌خوبی دیده می‌شود. فیبروز در میوکارد بطن چپ گروه کنترل دیابتی چند برابر گروه کنترل سالم بوده است، درحالی‌که تمرین استقامتی این میزان را در گروه تمرین دیابتی به کمتر از نصف تقلیل داده است. Zheng و همکاران (۲۰۲۳) (۲٤)، Wright و همکاران (۲۰۱٤)، Hafstad و همکاران (۲۰۱۳)، نشان دادند تمرین یا فعالیت ورزشی موجب پیشگیری از روند توسعهٔ فیبروز می‌شود که با یافته‌های تحقیق حاضر همسوست (۲٤-۲۲). Hafstad و همکاران (۲۰۱۳) بیان

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]

کردند که تأثیر متابولیکی تمرین ورزشی بر قلب دیابتی‌ها ناشناخته است، لذا در این راستا تحقیقی بر روی قلب موش‌های دیابتی انجام دادند؛ آنها در تحقیق خود نشان دادند، ۸ تا ۱۰ هفته تمرین با شدت بالا (HIT[1]) و با شدت متوسط (MIT[2]) با کاهش فیبروز و شاخص‌های استرس اکسیداتیو و نیز بهبود عملکرد انقباضی قلب موجب کاهش میزان کاردیومیوپاتی موش‌های دیابتی چاق شده با غذای چرب می‌شود. نتایج تحقیق آنها نشان داد که تمرین با شدت متوسط در کاهش میزان فیبروز مؤثر است، همچنین آنها نتیجه‌گیری کردند که کاهش مقاومت انسولینی میوکارد با تمرین، علت اساسی کاهش شاخص‌های توسعهٔ فیبروز است [۲۲].

فیبروز در قلب دیابتی‌ها به چندین دلیل توسعه پیدا می‌کند، اختلال در متابولیسم چربی و گلوکز (کاهش GLUT4 میوکارد)، هیپرتروفی پاتولوژیک و نیز اختلال در بیوژنز میتوکندریایی (کاهش PGC-1α) و ایجاد استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش مزمن گلوکز از جمله عواملی هستند که موجب توسعهٔ فیبروز قلبی شده و عملکرد انقباضی قلب را مختل می‌کنند [۲۵]. نتایج این تحقیق در شکل ۱ نیز نشان داد که دیابت با افزایش میزان مالون دی آلدید و چربی خون موجب فیبروز قلبی می‌شود. دیابت نوع دو موجب کاهش ناقل‌های غشایی گلوکز و در نتیجه کاهش متابولیسم گلوکز در قلب می‌شود، بنابراین اتکا بر چربی افزایش یافته و موجب اکسیداسیون بیش از حد چربی‌ها در قلب می‌شود، لذا تجمع چربی و لیپوتوکسیتی[3] در میوکارد افزایش می‌یابد [۲۶]. این شرایط موجب توسعهٔ فیبروز در سلول‌های قلبی و اختلال در عملکرد میوکارد می‌گردد. از طرفی اختلال در عملکرد گیرنده‌های چربی و کاهش میزان بیان آن موجب تجمع تری‌گلیسرید داخل سلولی شده و مقاومت انسولینی را به همراه دارد [۲۷]. دربارهٔ علّت‌ها در نتایج جدول ۲ به وضوح مشاهده شد که با ایجاد دیابت القایی شاخص‌های لیپیدی در میان گروه دیابت کنترل نسبت به گروه سالم افزایش پیدا کرده است. افزایش میزان استرس اکسیداتیو از یک طرف، اختلال در متابولیسم چربی و افزایش مزمن گلوکز به‌عنوان سه عامل مهم در توسعهٔ فیبروز قلبی در این تحقیق مشاهده شد که با تحقیقات پیشین و متون علمی موجود هم‌خوان است. تمرین هوازی با افزایش بیان ژن و یا پروتئین‌های ناقل گلوکز عضله (GLUT4) موجب تنظیم متقابل و مناسب گیرنده‌های گلوکز و چربی در متابولیسم میوکارد دیابتی‌ها شده و باعث پیشگیری از فیبروز می‌شود [۲۸]. هم‌زمان با این افزایش، محتوای پروتئین گیرنده‌های انسولین نیز بالا رفته و در نتیجه این سازگاری‌ها، حساسیت و پاسخ به انسولین بهبود می‌یابد [۲۹]. نشان داده شده است که حتی یک دورهٔ ۷ تا ۱۰ روزهٔ تمرینی نیز باعث بروز ماندگار این تغییرات می‌شود. به‌علاوه، فعالیت ورزشی منظم به‌واسطهٔ فعال‌سازی PGC-1α و اهداف پایین‌دست آن شامل عامل A رونویسی میتوکندریایی (mtTFA) و عوامل تنفس هسته‌ای (NRF1 و NRF2) که بیان چندین پُلی‌پپتید تشکیل‌دهندهٔ کمپلکس آنزیم‌های تنفسی را تنظیم می‌کنند، بیوژنز میتوکندریایی را افزایش می‌دهد [۳۰]. این رخدادهای مولکولی در تنظیم افزایشی عملکرد بیوانرژیکی میتوکندری به اوج می‌رسند و بنابراین در حیوانات و انسان‌هایی که فعالیت ورزشی منظم انجام می‌دهند، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشند [۳۰]. به‌نظر می‌رسد افزایش بیان AMPK و افزایش محتوای پروتئین GLUT4 در میوکارد کلید به‌دست آوردن مزایای فعالیت ورزشی در کاهش میزان آپوپتوز و فیبروز و کنترل کاردیومیوپاتی و دیابت نوع دو باشد [۳۱]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند ورزش استقامتی طولانی مدت و با شدت متوسط و منظم از طریق افزایش تحمل قلب در برابر استرس‌ها باعث پیشگیری و یا حتی بهبود عملکرد قلب می‌شود [۳۲]. که با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوان است.

Gimenes و همکاران (۲۰۱۵) نیز نشان دادند که ۹ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر روی نوارگردان (با سرعت ۱۱ متر در دقیقه و روزانه به‌مدت ۱۸ دقیقه) با بهبود قند خون موجب کاهش فاکتورهای استرس اکسیداتیو با تمرین، در کاهش میزان فیبروز در دیابتی‌ها دخالت دارد [۳۳]. یافته‌های Wright و همکاران (۲۰۱٤) و Gimenes و همکاران (۲۰۱۵) همسو با یافتهٔ این بخش از تحقیق حاضر است، در این تحقیق نیز تمرین ورزشی با کنترل قند خون و افزایش آنتی‌اکسیدان تام موجب کاهش میزان فیبروز قلبی در موش‌های دیابتی نوع دو شد.

نشان داده شده است که تمرین منظم ورزشی، ROS ناشی از دیابت کاهش می‌دهد و در نتیجه مقاومت انسولینی تقلیل می‌یابد [۳٤]. چندین مطالعه نشان داده‌اند که بالا رفتن ظرفیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان از طریق افزودن MnSOD[4] قابل‌نفوذ به سلول و بیان بیش از حد کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز-۳ (GPx3) برای

[1] High Intensity Training
[2] Modarate Intensity Training
[3] lipotoxicity
[4] Manganese superoxide dismutase

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]

کاستن از ROS می‌تواند حساسیت به انسولین را در سلول‌های هدف یا موش‌ها بهبود بخشد [۳۵، ۳۶].

Gosh و همکاران (۲۰۰۵) در تحقیق خود با عنوان «دیابت باعث تخلیه گلوتاتیون میتوکندریایی و القای آپوپتوز کاردیومیوسیت می‌شود» نشان دادند که افزایش استرس اکسیداتیو متعاقب بیماری دیابت باعث افزایش میزان ROS و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی شده و در نتیجه مرگ سلولی یا الگوی آپوپتوز روی می‌دهد. همچنین آنها نشان دادند حضور عوامل آنتی‌اکسیدانی نقش دفاعی و محافظتی در کاهش مرگ سلول‌های قلبی متعاقب کاردیومیوپاتی دیابتی دارد [۳۷]. تمرین استقامتی طولانی موجب پیشگیری از فیبروز و به‌هم‌ریختگی سلولی در میوکارد می‌شود [۲٤]. در دیابتی‌ها اتکای قلب به مصرف اکسیژن و متابولیسم چربی جهت تأمین انرژی بیشتر می‌شود و اکسیداسیون طبیعی گلوکز بین ۳۰ تا ٤۰ درصد کاهش پیدا می‌کند بدین ترتیب عملکرد میوکارد پایین می‌آید اما افزایش بیان GLUT4 با تحریک AMPK در شرایط تمرین، کاهش استرس اکسیداتیو و نیز کاهش پروفایل لیپیدی با تمرین ورزشی می‌تواند از اتکای قلب به چربی بکاهد و از بروز فیبروز جلوگیری کند [۲٤، ۱٦، ٦].

یکی دیگر از فرضیات کاهش میزان فیبروز، کنترل قند خون است، نتایج برخی از مقالات انجام گرفته بر روی بیماران دیابتی نوع دو، نشان می‌دهند که کنترل قند خون ناشتا و کاهش میزان آن در مدت طولانی موجب درمان یا کاهش میزان فیبروز می‌شود [۳۸]، نتایج تحقیق حاضر نیز نشان می‌دهد با که کاهش قند خون ناشتای میزان فیبروز قلبی نیز تقلیل یافته است. در این تحقیق با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، تمرین استقامتی متوسط و متناوب با بهبود گلوکز ناشتا و کاهش پروفایل لیپیدی از یک طرف و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی از طرف دیگر موجب پیشگیری از فیبروز ناشی از دیابت در بیماران دیابت نوع دو شد.

نتیجه‌گیری

تمرین استقامتی در این تحقیق موجب پیشگیری از توسعهٔ میزان فیبروز در میوکارد موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو شد، این عمل با کنترل نسبی گلوکز خون ناشتا همراه بود، همچنین نتایج تحقیق نشان داد میزان مالون دی آلدهید سرم با دیابت افزایش و آنتی اکسیدان کل کاهش می‌یابد اما تمرین استقامتی با کاهش میزان استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان کل را افزایش معنی‌داری می‌دهد، همچنین نتیجهٔ دیگر این تحقیق نشان داد پروفایل لیپیدی در دیابتی نوع دو با انجام تمرین استقامتی کاهش معنی‌داری می‌یابد، بنابراین نتیجه‌گیری می‌شود احتمالاً تمرین استقامتی با بهبود گلوکوز خون ناشتا و پروفایل لیپیدی و افزایش میزان شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی موجب پیشگیری از روند توسعهٔ فیبروز قلبی و اختلال عملکرد میوکارد در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود، امّا با توجه به اینکه این تحقیق در مُدل حیوانی انجام شده است برای تعمیم نتایج آن به انسان به تحقیقات تکمیلی بیشتری نیاز است.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

سپاسگزاری

از مسئولین محترم دانشکدهٔ تربیت بدنی دانشگاه تبریز و تمام افرادی که در اجرای این تحقیق ما را یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

مآخذ

1. Sood A, Fernandes V, Preeti K, Rajan S, Khatri DK, Singh SB. S1PR2 inhibition mitigates cognitive deficit in diabetic mice by modulating microglial activation via Akt-p53-TIGAR pathway. *International Immunopharmacology*. 2024; 126:111278.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047–53.
3. Jiménez-Martínez P, Ramirez-Campillo R, Alix-Fages C, Gene-Morales J, García-Ramos A, Colado JC. Chronic resistance training effects on serum adipokines in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *In: Healthcare. MDPI*; 2023. p. 594.
4. O'gorman DJ, Karlsson HKR, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49(12):2983–92.
5. Pan K-L, Hsu Y-C, Chang S-T, Chung C-M, Lin C-

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]

L. The Role of cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy: From Pathophysiology to Clinical Diagnostic Tools. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.
6. Faramoushi M, Sasan RA, Sarraf VS, Karimi P. Cardiac fibrosis and down regulation of GLUT4 in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by chronic exposures to intermittent altitude. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research [Internet]*. 2016; 8(1):26–33.
7. Waller AP, Kalyanasundaram A, Hayes S, Periasamy M, Lacombe VA. Sarcoplasmic reticulum Ca 2+ ATPase pump is a major regulator of glucose transport in the healthy and diabetic heart. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2015; 1852(5):873–81.
8. Mohamad HE, Askar ME, Hafez MM. Management of cardiac fibrosis in diabetic rats; the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) and calcium channel blockers (CCBs). *Diabetology & Metabolic Syndrome [Internet]*. 2011; 3(1):1–12.
9. Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, Russo V, Mollica MP, Salvatore T, et al. Oxidative stress in type 2 diabetes: impacts from pathogenesis to lifestyle modifications. *Current Issues in Molecular Biology*. 2023; 45(8):6651–66.
10. Li C, Lv L, Li H, Yu D. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid. *Cardiovascular Diabetology*. 2012; 11(1):73.
11. Kurdak H, Sandikci S, Ergen N, Dogan A, Kurdak SS. The effects of regular aerobic exercise on renal functions in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2010; 9(2):294–9.
12. Lehnen A, Leguisamo N, Pinto G, Markoski M, De Angelis K. Exercise-stimulated GLUT4 expression is similar in normotensive and hypertensive rats. *Horm Metab Res*. 2011; 43:231–5.
13. Cunha VN, Paula Lima M, Motta-Santos D, Pesquero JL, Andrade RV, Almeida JA, et al. Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice. *Cell Biochemistry and Function*. 2015; 33(7):435–42.
14. Zorzi A, ElMaghawry M, Rigato I, Bianchini FC, Ponta GC, Michieli P, et al. Exercise-induced normalization of right precordial negative T waves in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2013; 112(3):411–5.
15. Wang L, Mascher H, Psilander N, Blomstrand E, Sahlin K. Resistance exercise enhances the molecular signaling of mitochondrial biogenesis induced by endurance exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2011; 111(5):1335–44.
16. Ebrahimnezhad N, Nayebifar S, Soltani Z, Khoramipour K. High-intensity interval training reduced oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of male rats with type 2 diabetes: The role of the PGC1α-Keap1-Nrf2 signaling pathway. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2023; 26(11):1313.
17. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research*. 2005; 52(4):313–20.
18. Saengsirisuwan V, Perez FR, Sloniger J a, Maier T, Henriksen EJ. Interactions of exercise training and alpha-lipoic acid on insulin signaling in skeletal muscle of obese Zucker rats. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. 2004; 287(3):E529–36.
19. Lin YM, Huang SK, Wang HF, Chen LM, Tsai FJ, Hsu HH, et al. Short-term versus long-term intermittent hypobaric hypoxia on cardiac fibrosis and fas death receptor dependent apoptotic pathway in rat hearts. *Chinese Journal of Physiology*. 2008; 51(5):308–16.
20. Mancini FR, Affret A, Dow C, Balkau B, Bonnet F, Boutron-Ruault MC, et al. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes in the large prospective E3N-EPIC cohort. *Diabetologia*. 2018; 61(2):308–16.
21. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and Maladaptive Cardiorespiratory Responses to Continuous and Intermittent Hypoxia Mediated by Hypoxia-Inducible Factors 1 and 2. *Physiological Reviews*. 2012; 92(3):967–1003.
22. Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, Höper AC, Larsen TS, Aasum E. High- And moderate-Intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-Induced obesity. *Diabetes*. 2013; 62:2287–94.
23. Wright KJ, Thomas MM, Betik AC, Belke D, Hepple RT. Exercise training initiated in late middle age attenuates cardiac fibrosis and advanced glycation end-product accumulation in senescent rats. *Experimental Gerontology*. 2014; 50:9–18.
24. Zheng L, Qin R, Rao Z, Xiao W. High-intensity interval training induces renal injury and fibrosis in type 2 diabetic mice. *Life Sciences*. 2023; 324:121740.
25. Picatoste B, Egido J, Tuñón J, Lorenzo Ó. Updating Experimental Models of Diabetic Cardiomyopathy. *Journal of Diabetes Research*. 2015; 2015:1–16.
26. Van De Weijer T, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*. 2011; 92(1):10–8.
27. Escobar-Ortiz A, Hernández-Saavedra D, Lizardi-Mendoza J, Pérez-Ramírez IF, Mora-Izaguirre O, Ramos-Gómez M, et al. Consumption of cricket (Acheta domesticus) flour decreases insulin resistance and fat accumulation in rats fed with high-fat and-fructose diet. *Journal of Food Biochemistry*. 2022; 46(9):e14269.
28. Lehnen AM, Leguisamo NM, Pinto GH, Markoski MM, De Angelis K, Machado UF, et al. The beneficial effects of exercise in rodents are preserved after detraining: a phenomenon unrelated to GLUT4 expression. *Cardiovasc Diabetol*. 2010; 9(67):10–1186.
29. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]

preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular Diabetology [Internet]*. 2011; 10(1):12.
30. Li L, Mühlfeld C, Niemann B, Pan R, Li R, Hilfiker-Kleiner D, et al. Mitochondrial biogenesis and PGC-1α deacetylation by chronic treadmill exercise: differential response in cardiac and skeletal muscle. *Basic Research in Cardiology*. 2011; 106(6):1221–34.
31. Chen Y-C, Lee S-D, Ho L-T, Kuo C-H. The Effects of Altitude Training on the AMPK-Related Glucose Transport Pathway in the Red Skeletal Muscle of Both Lean and Obese Zucker Rats. *High Altitude Medicine & Biology*. 2011; 12(4):371–8.
32. Ji E, Ko I, Cho J, Davis RW, Hwang G, Jee Y, et al. Treadmill exercise inhibits apoptotic neuronal cell death with suppressed vascular endothelial growth factor expression in the retinas of the diabetic rats. *J Exerc Rehabil*. 2013; 9(3):348–53.
33. Gimenes C, Gimenes R, Rosa CM, Xavier NP, Campos DHS, Fernandes a a H, et al. Low Intensity Physical Exercise Attenuates Cardiac Remodeling and Myocardial Oxidative Stress and Dysfunction in Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research [Internet]*. 2015; 2015:1–10.
34. Mansouri E, Khorsandi L, Moaiedi MZ. Grape seed proanthocyanidin extract improved some of biochemical parameters and antioxidant disturbances of red blood cells in diabetic rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2015; 14(1):329–34.
35. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1α. *Cell*. 2006;127(6):1109–22.
36. Ikemura M, Hyoudou K, Kobayashi Y, Yamashita F, and Hashida M NM. Improvement of insulin resistance by removal of systemic hydrogen peroxide by PEGylated catalase in obese mice. *Molecular Pharmacology*. 2010;7(6):2069–76.
37. Ghosh S, Pulinilkunnil T, Yuen G, Kewalramani G, An D, Qi D, et al. Cardiomyocyte apoptosis induced by short-term diabetes requires mitochondrial GSH depletion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289:768–76.
38. Chen SM, Lin HY, Kuo CH. Altitude training improves glycemic control. *Chinese Journal of Physiology*. 2013; 56:193–8.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]

The Effect of Endurance Training on Myocardial Fibrosis and Oxidative Enzymes in Type 2 Diabetic Rats

Mahdi Faramoushi*[1], Ramin Amirsasan[2], Vahid Sarisarraf[2]

1. Faculty of Multimedia, Tabriz Islamic Art University, Tabriz, Iran
2. Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease and a complex disorder with several micro and macro vascular complications in different parts of the body, which is associated with cardiac fibrosis. On the other hand, endurance training seems to prevent the development of cardiac fibrosis in diabetes by reducing fasting glucose levels and increasing antioxidant indices.
Methods: 24 male Wistar rats were randomly divided into three groups: healthy control (NC, n=8), diabetes control (DC, n=8) and exercise diabetes (DT, n=8) after familiarization with the laboratory environment. Diabetes was induced to diabetic animals through streptozotocin injection. Training groups, performed 8 weeks of intermittent endurance training on a treadmill. Hematoxylin-eosin and Masson trichrome staining were used to check the level of fibrosis and cell disorder. Serum malondialdehyde (MDA) was measured by thiobarbituric acid spectrophotometry. Also, total serum antioxidants were measured by FRAP method.
Results: Compared to the diabetic control group, rats in the training group showed a decrease in fibrosis, fasting glucose, and also a decrease in triglyceride and total cholesterol ($P<0.05$).
Conclusion: Based on the results, it seems that Endurance training in diabetic Rats prevents the development of cardiac fibrosis caused by diabetes by reducing fasting blood sugar, lipid profile and increasing total antioxidants. However, more studies are needed.

Keywords: Endurance training, Cardiac fibrosis, Oxidative enzymes, Type II diabetes, Rat

* Tabriz Islamic Arts University, Taleghani Crossroads, Azadi Street, East Azerbaijan, Tabriz, Iran. Tell: +989144263813, Fax: +984135419969, Email: m.faramoushi@tabriziau.ac.ir

Copyright © 2025 ranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-03-13]