Archive of SID

نقش ورزش شنای استقامتی بر وقوع آپوپتوز در میوپاتی دیابتی تجربی موش صحرایی

یوسف دوستار[1*]، داریوش مهاجری[1]، علی رضایی[2]، مهرداد هاشمی[3]

۱. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
۲. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
۳. گروه ژنتیک مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران، تهران، ایران
* نویسنده مسئول مکاتبات: vetdoustar@yahoo.com

(دریافت مقاله: ۸۷/۱۰/۲۸ پذیرش نهایی: ۸۸/۷/٦)

چکیده

میوپاتی دیابتی از عوامل عمده آسیب سلول‌های عضلانی در بیماران دیابتی می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین نقش ورزش شنا بر وقوع آپوپتوز در میوپاتی دیابتی تجربی می‌باشد. در این مطالعه تعداد ٥٦ سر موش صحرائی نر نژاد ویستار با سن ۱۲ هفته و وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم انتخاب و به طور تصادفی در دو گروه ۲۸ تائی توزیع گردید. دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به روش تزریق داخل صفاقی به‌طور تجربی در هر دو گروه القا گردید. گروه تیمار در شرایط معمول تغذیه و نگه‌داری، به‌مدت ۱۲ هفته و هر هفته ۵ روز و هر روز ۱ ساعت مجبور به ورزش منظم شنا گردید. گروه شاهد در این مدت بدون هیچ‌گونه فعالیت فیزیکی و ورزشی در همان شرایط معمول تغذیه نگه‌داری شد. پس از گذشت ۱۲ هفته از بافت عضله دوسر ساق هر دو گروه نمونه‌برداری و پس از پایدارسازی در فرمالین بافری ۱۰ درصد، با استفاده از روش‌های معمول تهیه مقاطع آسیب‌شناسی برش‌هایی با ضخامت ٦-٥ میکرون تهیه و به روش‌های هماتوکسیلین-ائوزین و تکنیک اختصاصی تانل رنگ‌آمیزی شدند. مطالعه آسیب شناسی بافتی در گروه شاهد نشانگر آپوپتوز و نکروز در سلول‌های عضلانی بود. این تغییرات در گروه تیمار بسیار کم و اختلاف بین دو گروه همواره معنی‌دار بود ($p<0/001$). نتایج به‌دست‌آمده از این بررسی مشخص نمود که ورزش شنا می‌تواند باعث کاهش تغییرات پاتولوژیک و بهبودی نسبی آسیب‌های بافت عضلانی در موارد میوپاتی دیابتی گردد.

مجله دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ۱۳۸۸، دوره ۳، شماره ۴، ۶۳۶-۶۲۹.

کلمات کلیدی: آپوپتوز، میوپاتی دیابتی، ورزش شنای استقامتی، موش صحرائی

مقدمه

دیابت ملیتوس شایع‌ترین بیماری متابولیکی است که با هیپرگلیسمی ناشی از کمبود مطلق یا نسبی انسولین مشخص می‌گردد (۱۰). بیش از ۱۵۰ میلیون نفر در جهان و نزدیک به ۳ میلیون نفر در ایران به آن دچار هستند و پیش‌بینی می‌شود که این تعداد در سال ۲۰۱۰ به ۲۲۱ میلیون نفر و طبق پیشگویی سازمان بهداشت جهانی، در سال ۲۰۲۵ به ۳۰۰ میلیون نفر در بالغین خواهد رسید. این درحالی است که کاهش قندخون این بیماران با روش‌های استاندارد و مصرف داروهای شیمیایی برای پیشگیری کامل از عوارض آن مانند اختلالات عضلانی، قلبی- عروقی، بیماری‌های چشمی، نوروپاتی‌ها و نارسایی‌های

www.SID.ir

Archive of SID

کلیوی کافی نیستند و به نظر می‌رسد که برای درمان این بیماری که اکنون به عنوان یک اپیدمی نهفته محسوب می‌شود، می‌بایست راه‌های دیگری را جستجو نمود. سه نوع ضایعه مهم در میوپاتی دیابتی مدنظر می‌باشد ۱- آسیب سلولی ۲- آتروفی ۳- میوزیت (۲۰). مهم‌ترین ضایعه عضلانی، تغییرات آتروفیک و دژنراسیون سلولی می‌باشد که شامل کاهش مشخص قطر و طول رشته عضلانی و شکل‌گیری واکوئل‌ها در سارکوپلاسم سلول عضلانی است. به نظر می‌رسد دو فرآیند در ایجاد ضایعات بافت عضلانی نقش داشته باشند. یک عامل عبارت از نقص متابولیکی است که در تمام بیماران اتفاق می‌افتد و احتمالاً مربوط به محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته است که مسئول تغییرات آتروفیک و دژنراسیون سلولی می‌باشد و دیگری افزایش استرس اکسیداتیو است که مهم‌ترین عامل مرگ سلولی می‌باشد. سلول‌های عضلانی در بیماران مبتلا به دیابت ممکن است به علت تجمع بیش از اندازه گلیکوژن در آنها دچار تغییرات دژنراتیو گردند (۵). گاهی نیز در موارد هیپرگلیسمی شدید، اسمولالیته سلول‌های عضلانی بالا رفته و سلول‌ها دچار تغییرات دژنراتیو می‌گردند (۱۶ و ۱۷). مجموعه فوق‌الذکر بیانگر اهمیت بیماری دیابت در بروز ضایعات عضلانی است و در هر صورت، یکی از راه‌های درمانی و پیشگیری برای عوارض حاصل از این بیماری توصیه فعالیت بدن به شکل منظم در طول روز برای بیماران می‌باشد و به این خاطر است که ورزش به عنوان یک برنامه درمانی عمده در درمان دیابت مطرح است (۱۰). هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر ورزش شنا بر آپوپتوز در میوپاتی دیابتی تجربی است تا مشخص گردد که آیا تمرینات منظم شنا می‌تواند در کاهش مرگ سلولی‌های عضلانی ناشی از آپوپتوز در مبتلایان به دیابت موثر واقع گردد؟

مواد و روش‌کار

تعداد ۵۶ سر موش صحرائی سه ماهه از نژاد ویستار به وزن ۳۰۰- ۲۵۰ گرم انتخاب و به‌طور تصادفی در دو گروه ۲۸ تائی توزیع گردیدند. شرایط تغذیه و نگه‌داری برای هر دو گروه یکسان در نظر گرفته شد.

جهت ایجاد دیابت در هر دو گروه از استرپتوزوتوسین (Sigma و USA) به‌صورت تک دوز و به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به روش تزریق داخل صفاقی استفاده شد. ۴۸ ساعت بعد از تزریق، جهت اطمینان از ایجاد دیابت در موش‌ها، قطره‌ای خون از ورید دمی اخذ و میزان قندخون توسط دستگاه گلوکومتر (Boehringer Mannheim Indianapolis IN) قرائت گردید (۸، ۱۲ و ۱۴). قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر خون به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد. ورزش شنا هفته‌ای ۵ روز و هر روز به مدت یک ساعت و به‌مدت ۱۲ هفته اجرا گردید. در پایان هفته دوازدهم، هر دو گروه توسط ایجاد دررفتگی در مهره‌های گردن (Cervical dislocation) به راحتی کشته شده و نمونه‌های بافتی از بافت عضله دو سر ساق اخذ و پس از پایدارسازی در فرمالین بافری ۱۰٪، از آنها مقاطعی با ضخامت ۶-۵ میکرون جهت رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین و تانل تهیه گردید (۲، ۵ و ۱۰). تعداد سلول‌های نکروتیک و آپوپتوتیک در ۱۰ میدان میکروسکوپی با درشت‌نمائی ۴۰× به طور تصادفی، شمارش و فتومیکروگراف‌هایی با وضوح ۱۲ مگاپیکسل (IXUS 960IS) تهیه گردید.

نتایج به‌دست آمده با استفاده از بسته نرم‌افزاری spss ویرایش ۱۳ و آزمون آماری t-Test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و اختلافات با $p<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شد.

www.SID.ir

Archive of SID

اجرای تکنیک تانل برای تشخیص سلول‌های آپوپتوتیک:

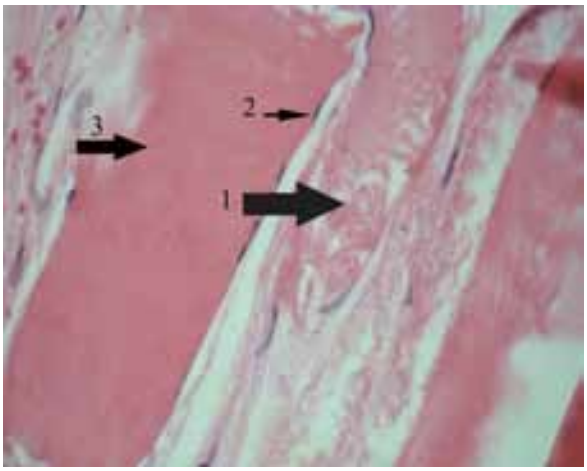
برای این کار از کیت تانل (insitu cell death detection kit، POD، کمپانی Roche، ساخت کشور آلمان) استفاده شد.

۱- ابتدا مقاطع تهیه شده پس از پارافین‌زدائی و آب‌دهی با پروتئیناز K مجاور و پس از انکوباسیون به‌مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با محلول فسفات بافر شستشو و مقاطع بافتی با محلول واکنش‌گر تانل به میزان ۵۰ میکرولیتر به‌مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه‌سانتی‌گراد مجاور گردیدند. در این مرحله مقاطع بافتی پس از انکوباسیون با محلول مبدل (۵۰ میکرولیتر) به‌مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با محلول فسفات بافر شستشو و سپس با محلول دی‌آمینو بنزیدین تتراکلراید نیز مجاور و به‌مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه‌سانتی‌گراد مجدداً انکوبه گردیدند. نهایتاً مقاطع بافتی با فسفات بافر شستشو و با تولوئیدین بلو رنگ‌آمیزی شدند (۲، ۱۸ و ۲۲).

نتایج

در مشاهدات ظاهری تغییرات آتروفیک و نکروتیک در بخش‌های مختلف بافت عضلانی موش‌های گروه شاهد مشاهده گردید. از نظر آسیب‌شناسی بافتی این تغییرات به‌صورت کاهش بارز اندازه سلول‌های عضلانی توأم با واکوئله شدن سارکوپلاسم بود. در سلول‌های نکروتیک افزایش ائوزینوفیلی سیتوپلاسم مشاهده گردید. تغییرات فوق در گروه تیمار بسیار خفیف و در اغلب موارد قابل چشم‌پوشی بود (نگاره‌های ۱ تا ۴). تراکم شدید کروماتین سلول‌های عضلانی و تکه‌تکه شدن آن در سلول‌های آپوپتوتیک مشاهده شد که مرگ سلولی به روش آپوپتوز در این سلول‌ها با رنگ‌آمیزی تانل به واسطه قهوه‌ای شدن سلول‌های مزبور تأثیر شد (نگاره‌های ۵ و ۶). نسبت سلول‌های دچار آپوپتوز در بافت عضلانی گروه تیمار به گروه شاهد کمتر بود.

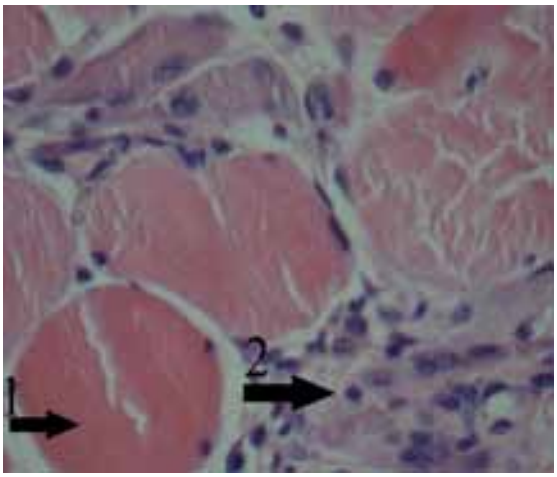
نگاره۱- نمای ظاهری از بافت عضله دو سر ساق گروه تیمار (بالایی) و گروه شاهد (پائینی). به تغییرات آتروفیک در بافت عضله گروه شاهد در مقایسه با گروه تیمار توجه شود.



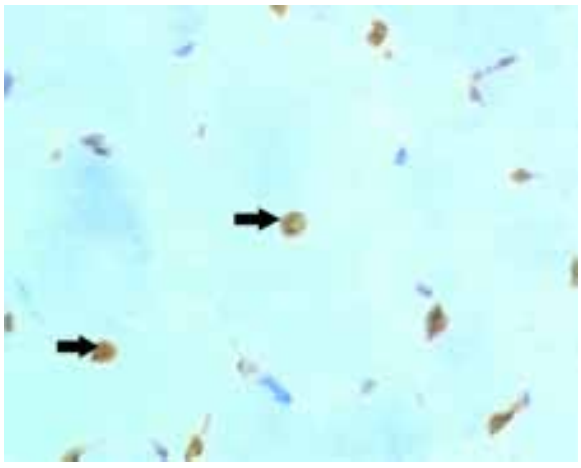
نگاره۲- نمای ریزبینی از بافت عضلانی دو سر ساق موش گروه شاهد. به تغییرات دژنراتیو (پیکان ۱) و پیکنوز هسته سلول‌های عضلانی (پیکان ۲) و افزایش خاصیت ائوزینوفیلی سارکوپلاسم سلول‌های عضلانی (فلش۳) توجه نمائید. (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین، بزرگنمائی ۱۰۰).

www.SID.ir

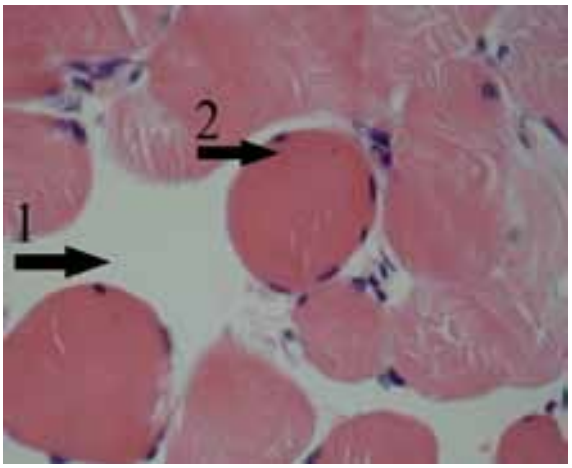
Archive of SID



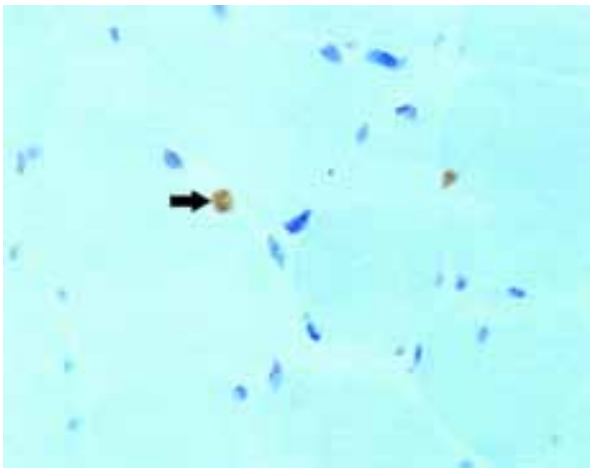
نگاره۳- نمای‌ریزبینی از بافت عضلانی دو سر ساق موش گروه شاهد. به ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای و رسوب کلاژن (پیکان ۲) که سرآغاز شکل گیری فیبروز متعاقب نکروز بافت عضله می‌باشد (پیکان ۱) توجه نمائید (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، بزرگنمائی ۴۰۰).



نگاره۵- نمای ریزبینی از بافت عضلانی گروه شاهد که در آن سلول‌های دچار آپوپتوز با واکنش تانل مثبت به رنگ قهوه‌ای (پیکان‌ها) قابل مشاهده می‌باشند (رنگ‌آمیزی تانل، بزرگنمائی ۱۰۰).



نگاره٤- نمای ریزبینی از بافت عضلانی گروه تیمار که در آن نکروز سلول‌های عضلانی (پیکان ۲) و ادم بینابینی (پیکان ۱)، قابل رویت می‌باشد. (رنگ آمیزی هماتوکسیلینت ائوزین، بزرگنمائی ۴۰۰).



نگاره٦- نمای ریزبینی از بافت عضلانی گروه تیمار که در مقایسه با گروه شاهد، تعداد معدودی از سلول‌های دچار آپوپتوز با واکنش تانل مثبت (پیکان) قابل مشاهده می‌باشند (رنگ آمیزی تانل، بزرگنمائی ۱۰۰).

www.SID.ir

Archive of SID

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها:

اختلاف میانگین تعداد سلول‌های دچار نکروز و آپوپتوز بین گروه‌های تیمار و شاهد معنی‌دار بود (جدول ۱).

جدول۱- مقایسه میانگین مرگ سلولی به روش نکروز و آپوپتوز. بین دو گروه شاهد و تیمار

الگوی مرگ سلولی / گروه‌ها	نکروز	آپوپتوز
شاهد	۸/۲۵±۰/۲۶۵	۱۱/۷۱±۰/۴۰۱
تیمار	۲/۱٤±۰/۲۷	۲/۳۵۷±۰/۲۶۸
***t*-Test**	p=۰/۰۰۱	p=۰/۰۰۱

داده‌ها به صورت mean+SEM نمایش داده شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

میوپاتی ناشی از دیابت به عنوان یک ضایعه بسیار مهم توسط دانشمندان متعددی مورد بررسی قرار گرفته است و سعی در کاهش ضایعات بافت عضلانی بیماران مبتلا به دیابت از دیرباز آرزوی تمامی محققین سراسر دنیا بوده است. داروهای متعددی در این زمینه مورد استفاده قرار گرفته است اما تا به حال نتوانسته‌اند به شکل مناسبی عوارض حاصله از دیابت را در بافت عضلانی کاهش دهند. مدتی است که فعالیت فیزیکی و تمرینات ورزشی منظم در این خصوص مطرح گردیده است که در بررسی حاضر نیز به تأثیر بخشی از فعالیت‌های منظم ورزشی نظیر ورزش شنا پرداخته شده است. همان‌طوری که در بخش نتایج نیز به آن اشاره گردید، ورزش شنا تاحدودی توانسته است ضایعات میوپاتی دیابتی را نظیر دژنراسیون و نکروز (فیبروز بافت عضله) کاهش دهد. چگونگی تأثیر ورزش شنا در کاهش شدّت عارضه میوپاتی، توسط محققین زیادی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۱ و ۱۵).

مکانیسم‌های متعددی در القاء آپوپتوز متعاقب بیماری دیابت در میوسیت‌های بافت عضلانی دخیل می‌باشند که از آن جمله می‌توان به نقش استرس‌های اکسیداتیو در بافت عضلانی موش‌های دیابتیک اشاره نمود. رادیکال‌های آزاد اکسیژن حاصله از استرس‌های اکسیداتیو و غیر فعال شدن آنزیم کینازی ERK1/2 و فعال شدن آنزیم کینازی دیگری به‌نام C-JUN/C-JUN/AP-1 می‌توانند بیانگر وقوع آپوپتوز در پی استرس‌های اکسیداتیو باشند. آنچه که مسلم است مابقی مسیر مرگ سلولی از طریق آنزیم کاسپاز ۳ و پلی آدنوزین دی فسفات ریبوز پلی‌مراز (PARP) خواهد بود (۲، ۱۱ و ۱۷). نقش مهاری آنزیم GSK-3β در راه‌اندازی آپوپتوز از مسیر TNF-α به‌واسطه تجمع بیش از اندازه گلیکوژن در سلول‌های عضلانی از بین می‌رود و با فسفوریلاسیون P65 و بیان ژن NF.kB سلول عضلانی دچار آپوپتوز می‌گردد (۱۳). بنابراین سه عامل مهم در القاء آپوپتوز را نباید فراموش کرد ۱- افزایش میزان هموگلوبین گلیکوزیله ۲- استرس‌های اکسیداتیو ۳- تجمع بیش از اندازه گلیکوژن در سلول‌های عضلانی. به‌طور کلی ورزش‌شنا با تأثیر در موارد بیان شده باعث کاهش عوارض دیابت در بافت عضلانی می‌گردد (۱۹ و ۲۱). محققین اتفاق نظر بر این دارند که ورزش با کاهش استرس اکسیداتیو از عوامل بسیار مهم در کاهش روند آسیب‌های القائی توسط بیماری دیابت می‌باشد. به این صورت که، متعاقب فعالیت‌های ورزشی میزان بیان ژن مربوط به IGF-II یا فاکتور رشد شبه انسولینی در بافت عضلانی افزایش می‌یابد. از آنجائی‌که این فاکتور نقش حفاظتی در سلول‌های عضلانی داشته و در بهبود هیپوگلیسمی و افزایش حساسیت به انسولین بافت عضلانی موثر می‌باشد، بنابراین نقش مثبت ورزش در کاهش عوارض دیابت و هم‌خوانی نتایج مطالعه حاضر با نتایج سایر محققین مورد تائید قرار می‌گیرد. باید توجه داشت که IGF -II آگونیست انسولین بوده و می‌تواند در موارد کارسینوم بافت عضلانی برای تأمین گلوکز مصرفی بسیار بالای سلول‌های سرطانی حائز اهمیت باشد (۲، ۶، ۷، ۹ و۲۴). پس چنین برمی‌آید که این فاکتور همیشه نقش مثبتی نخواهد داشت و

www.SID.ir

Archive of SID

بهتر است فعالیت‌های ورزشی در بیماران دیابتی در مراحل اولیه بیماری به‌صورت مستمر و منظم آغاز شود (۲۰). تحقیقات نشان داده است که تجمع گلیکوژن در سلول علاوه بر بیماری دیابت در موارد بیماری سل، سپتی‌سمی‌ها، هپاتیت و بیماری‌های خودایمن نیز رخداد داشته و تجمع بیش از اندازه آن می‌تواند آسیب‌های جبران ناپذیری را بر سلول وارد نماید (۶ و ۱۲). در نتایج مطالعه حاضر نیز آسیب القاء شده توسط انباشت بیش از اندازه گلیکوژن با شکل‌گیری بافت فیبروز مشهود بود. فعالیت‌های ورزشی با ایجاد هیپوگلیسمی باعث کاهش دریافت گلوکز توسط سلول‌های عضلانی شده و بدین-ترتیب وقوع بیماری ذخیره‌ای گلیکوژن در بافت عضلانی کاهش می‌یابد (۲۲) و از این طریق نقش مثبت ورزش با کاهش عوارض حاصله از دیابت مشخص می‌گردد که نتایج حاصله در مطالعه حاضر نیز مؤید آن می‌باشد (۱۱). با رخداد گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی، گلوکز بدون کمک آنزیم‌ها و به-طور شیمیائی به گروه‌های آمینی و پروتئین‌ها متصل می‌شود و از این طریق محصولات گلیکوزیلاسیون تولید می‌گردد که این مواد ممکن است بازآرائی شده و محصولات گلیکوزیلاسیون زودرس و پایداری به‌نام نوع آمادوری (Amadori-Type) ایجاد کنند. درجه گلیکوزیلاسیون آنزیمی به‌طور مستقیم وابسته به مقدار گلوکز خون است. محصولات گلیکوزیلاسیون ایجاد شده بر روی کلاژن و سایر پروتئین‌های با عمر طولانی موجود در بافت‌های بینابینی و دیواره رگ‌های خونی، به‌جای آن‌که تخریب شوند، بیشتر دچار تغییرات شیمیائی آهسته گشته و بازآرائی می‌شوند که در نهایت اشکال غیر قابل برگشت و پیشرفته محصولات نهائی گلیکوزیلاسیون تولید می‌گردد که محصولات نهائی فوق AGE (Advance glycosylation end products) نامیده می‌شوند. تشکیلAGE بر روی پروتئین‌ها، چربی‌ها و اسیدهای نوکلئیک رخ می‌دهد. این مواد روی پروتئین‌هائی از قبیل کلاژن باعث ایجاد ارتباطات متقاطع بین پلی‌پپتیدهای ملکول کلاژن شده و موجب گیرافتادن پلاسما یا پروتئین‌های بینابینی می‌شوند. به‌طور مثال در رگ‌های بزرگ، گیرافتادن لیپوپروتئین‌های کم چگال باعث می‌شود که خروج آن از دیواره رگ کند و رسوب کلسترول در انتیما افزایش یابد و در نتیجه شکل‌گیری ضایعات موضعی دیواره عروق (آتروژن) تسریع گردد. در مویرگ‌ها پروتئین‌های پلاسما مثل آلبومین به غشاء پایه گلیکوزیله متصل و این امر تا حدی مسئول افزایش ضخامت غشاء پایه می‌شود که مشخصه میکروآنژیوپاتی دیابتی است. پروتئین‌های که با AGE اتصالات متقاطع پیدا کرده‌اند، نسبت به هضم پروتئولیتیک مقاوم هستند. بنابراین اتصالات متقاطع نه تنها باعث کاهش برداشت پروتئین‌ها می‌گردند، بلکه باعث تجمع پروتئین‌ها نیز می‌شوند. ایجاد اتصالات متقاطع به‌واسطه AGE در کلاژن نوع ۴ موجود در غشاء پایه، ممکن است واکنش‌های بین کلاژن و سایر اجزاء ماده بینابینی (لامینین، پروتئوگلیکان‌ها) را مختل ساخته و منجر به نقایص ساختمانی و عملکردی در غشاء پایه و بافت بینابینی گردد. AGE به گیرنده‌های موجود بر سطح بسیاری از سلول‌ها متصل می‌شود (آندوتلیوم، منوسیت‌ها، ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و سلول‌های مزانشیمی). این اتصالات باعث مجموعه گوناگونی از فعالیت‌های بیولوژیک می‌شود. از جمله مهاجرت منوسیت‌ها، رهاسازی سایتوکین‌ها و عوامل رشد از ماکروفاژها، افزایش نفوذپذیری آندوتلیال‌ها، افزایش خاصیت انعقادپذیری سطح سلول‌های آندوتلیال و ماکروفاژها و افزایش تکثیر و تولید ماتریکس خارج سلولی توسط فیبروبلاست‌ها و سلول‌های ماهیچه صاف می‌گردد. با توجه به مجموعه فوق و نتایج به‌دست آمده از این بررسی، کاهش آسیب سلولی در این مطالعه می‌تواند در پی کاهش تشکیل AGE متعاقب ورزش شنا باشد (۱۰). Stephen و همکاران وی در سال ۲۰۰۶ به تأثیر بیماری دیابت در ساختار بافت عضلانی اشاره نمودند (۲۳). نتایج مطالعات ایشان نشان داد که آسیب‌های عروقی نظیر میکروآنژیوپاتی به علت:

۱-افزایش استرس‌های اکسیداتیو، ۲-کاهش میزان

www.SID.ir

Archive of SID

لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا، ۳-افزایش گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها، ۴- هیپرگلیسمی و ۵-افزایش پراکسیداسیون چربی و تولید ۸-ایزو پروستاگلاندین اف ۲ آلفا بوده و علاوه بر تغییرات عروقی افزایش ماتریکس همبندی در بافت بینابینی سلول‌های عضلانی قابل مشاهده است. مطالعاتی که تا کنون انجام شده، به نقش ورزش‌های منظم در کاهش عوارض بیماری دیابت اشاره دارند که با نتایج مطالعه حاضر در بیشتر موارد همخوانی داشته و نتایج این مطالعه را به‌خوبی توجیح می‌نمایند (۹، ۲۰، ۲۳ و ۲۴). یکی از فاکتورهای رشد بسیار مهم که در میوپاتی دیابتی نقش دارد، TGF-β می‌باشد. هیپرگلیسمی از مهم‌ترین عوامل القاءگر تولید و آزادسازی TGF-β از سلول‌های میوفیبروبلاست تمایز یافته از سلول‌های عضلانی می‌باشد. افزایش شدید قندخون باعث تحریک پرولیفراسیون میوفیبروبلاست‌ها شده و بنابراین میزان زیادی کلاژن نوع ۱ و ۴ و TGF-β تولید می‌گردد (۳ و ۴). فعالیت‌های ورزشی می‌توانند با افزایش حساسیت انسولینی و القاء هیپوگلیسمی از پرولیفراسیون سلول‌های میوفیبروبلاست جلوگیری و از این طریق تولید و آزادسازی TGF-β و کلاژن‌های نوع ۱ و ۴ را مهار نمایند (۸ و ۱۰). مسلم است که ورزش با کنترل قندخون باعث مهار تولید و آزاد سازی TGF-β گشته و روند فیبروز بافت عضلانی را در بیماران دیابتی کاهش می‌دهد (۱، ۹، ۲۳ و ۲۴). در بیماران دیابتی به علت حضور بیش از اندازه یون‌های کلسیم در سیتوزول و سرتاسر غشای سلول و میتوکندری و فعال شدن عامل کالپین و بیان بیشتر پروتئین Bax القاء مرگ سلول اتفاق می‌افتد درحالی‌که با انجام فعالیت‌های فیزیکی منظم تعادل میزان یون کلسیم در سارکوپلاسم سلول عضلانی برقرار می‌شود که به مهار اثرات بیماری دیابت در بروز آسیب سلولی کمک می‌نماید (۱۰).

درمجموع، ورزش شنا با مکانیسم‌های مختلف در بهبود میوپاتی دیابتی موثر می‌باشد. بنابراین نتیجه گرفته می‌شود که ورزش شنا می‌تواند یک رهیافت درمانی و پیشگیری کننده از عوارض دیابت در بافت عضلانی بیماران باشد، لکن کشف دلایل مؤثر بودن ورزش شنا و اثر آن در بهبودی میوپاتی ناشی از دیابت، نیازمند مطالعه بیشتری است.

تشکر و قدردانی

با تشکر از همکاران حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز.

کلمات اختصاری

AGE: Advanced Glycosylated Hemoglobin
EGF: Epidermal Growth Factor
ERK1/2: Extracellular Signal-Regulated Kinase
GSK3β: Glycogen Synthase Kinase
HbA1c: Glycosylated Hemoglobin
HS: Heparin Sulphate
HSPG: Heparin Sulphate Proteoglycans
IGF: Insulin like Growth Factor
JUN/C: C-Jun Amino-Terminal Kinase
PARP: Poly (ADP-Ribose) Polymerase
TGF-β: Transforming Growth Factor Beta

www.SID.ir

Archive of SID

فهرست منابع

1. Amie, J.D. and Kimberly, M.J. (2006): Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 291: C1208-C1212.
2. Atalay, M. and Laaksonen, D.E. (2002): Diabetes, oxidative stress and physical exercise. Journal of Sports Science and Medicine, 1: 1-14.
3. Aubury, A.K. Focal and multifocal neuropathies of diabetes. In: Dick, P.J., Thomas, P.K., Asbury, A.K., Winegrad, A.I. and Porte, D. (1987): Diabetic Neuropathy. Saunders, Philadelphia, 18: 56-65.
4. Cameron, N.E., Cotter, M.A. and Robertson, S. (1990): Changes in skeletal muscle contractile properties in streptozotocin induced diabetic rats and role of polyol pathway and hypoinsulinemia. Diabetes, 39: 460-465.
5. Challiss, R.A.J., Blackledge, M.J. and Radda, G.K. (1990): Spatially resolved changes in diabetic rat skeletal muscle metabolism in vivo studied by 31P-n.m.r. spectroscopy. Biochem. J., 268: 111-115.
6. Challiss, R.A.J., Vranic, M., and Radda, G.K. (1989): Bioenergeticsب changes during contractio n and recovery in diabetic rat skeletal muscle. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 256: E129-E137.
7. Chiasevra, J.M., Ward-Cook, K.M. and McCune, S.A. (2000): Effect of aerobic training on diabetic hepatopathy in a rat model of type 2 diabetes mellitus. Ann. Clin. Lab. Sci., 30: 346-353.
8. Cotter, M., Cameron, N.E., Lean, D.R. and Robertson, S. (1989): Effects of long-term streptozotocin diabetes on the contractile and histochemical properties of rat muscles. Q. J. Exp. Physiol., 74: 65-74.
9. De Lissio, M., Goodyear, L.J., Fuller, S., Krawitt, E.L. and Devlin, J.T. (1991): Effects of treadmill exercise on fuel metabolism in hepatic cirrhosis. J. Appl. Physiol., 70: 210-215.
10. Dockery, P. and Sharma, A.K. (1990): Ultrastructural abnormalities of myelinated fibers in the tibial nerve of streptozotocin diabetic rats. J. Neurol. Sci., 98: 327-345.
11. Doustar, Y., Salehi, I., Mohamadi, M., Mohajeri, D. and Hashemi, M. (1999): Study of effects of treadmill exercise on diabetic nephropathy in rats. Medical science journal of Islamic university Tehran Medical Unit 2007, 17: 187-193.
12. Duncan, C.J. (1987): Role of calcium in triggering rapid ultra-structural damage in muscle: a study with chemically skinned fibers. J. Cell. Sci., 87: 581-594.
13. Ehrlich, P. (1883): Ber das vorkommen von glykogen im diabetischen und normalen or ganismus. Z. Klin. Med., 6: 33-53.
14. Fahim, M.A. (1989): Rapid neuromuscular remodeling following limb immobilization. Anat. Rec., 224: 102-109.
15. Fahim, M.A. (1995): Chronic corticosterone treatment induced ultrastructural changes at rat neuromuscular junctions. Anat. Rec., 242: 424-431.
16. Fahim, M.A. (1997): Endurance exercise modulates neuromuscular junction of C57BL/6NNia ageing mice. J. Appl. Physiol., 83: 59-66.
17. Fahim, M.A., El-Sabban, F. and Davidson N. (1998): Muscle contractility decrement and correlated morphology during the pathogenesis of streptozotocin-diabetic mice. Anat. Rec., 251: 240-244.
18. Fahim, M.A. and Robbins, N. (1982): Ultra-structural studies of young and old mouse neuromuscular junctions. J. Neurocytol., 11: 641-656.
19. Harati, Y. (1987): Diabetic peripheral neuropathies. Ann. Intern. Med., 107: 546-559.
20. Hida, W., Shindoh, C., Satoh, J., Sagara, M., Kikuchi, Y., Toyota, T., et al. (1996): N-acetylcysteine inhibits loss of diaphragmfunction in streptozotocin treated rats. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 153: 1875-1879.
21. Peirce, N.S. (1998): Diabetes and exercise. Br. J. Sport. Med., 33: 161-172.
22. Ronald, J.S., Glen, P.K., David, H.W. and Carmen, C.S. (2005): Physical activity/exercise and type 2 diabetes. Diabetes Spectrum, 18: 88-101.
23. Stephen, A., Harrison, E.M.B., Zachary, D.G. and Adrian, M. (2006): Di Bisceglie, Diabetic Hepatosclerosis: Diabetic Microangiopathy of the Liver. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 130: 27-32.
24. Zinman, B., Ruderman, N., Campaigne, B.N., Devlin, J.T. and Schneider, S.H. (2003): Physical activity/ exercise and diabetes mellitus. Diabetes Care, 26: 73-77.

www.SID.ir