دریافت:۹۰/۱۲/۱۵ پذیرش:۹۱/۰۳/۲۷ ص ص: ۴۲-۲۷

اثر تمرین با شدت متوسط، به تنهایی و همراه با مصرف گلوکزامین بر استئوآرتریت زانوی موش صحرایی

محمد فلاح محمدی[۱]، دکتر ضیاء فلاح محمدی[۲]، سید حسین میرکریم‌پور[۳]

چکیده

زمینه و هدف: استئوآرتریت، شایع‌ترین نوع آرتریت بوده و یکی از ۱۰ دلیل اصلی معلولیت در دنیا به شمار می‌رود. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر ورزش با شدت متوسط، به تنهایی و همراه با مصرف مکمل گلوکزامین بر استئوآرتریت زانوی موش صحرایی بود.

مواد و روش‌ها: ۲۵سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (میانگین وزن ۱±۱۷۳ گرموسن ۸ هفته) خریداری و به صورت تصادفی به ۵ گروه: ۱) کنترل سالم، ۲) کنترل پایه، ۳) گلوکزامین، ۴) تمرین و ۵) گلوکزامین+تمرین تقسیم شدند (هر گروه ۵ سر). به منظور ایجاد استئوآرتریت در آزمودنی‌ها، ماده‌ی مونویدواستات به زانوی آن‌ها تزریق شد. سپس آزمودنی-ها به مدت ۲۸ روز به مصرف مکمل گلوکزامین (۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) و اجرای برنامه‌ی ورزشی با شدت متوسط روی نوارگردان پرداختند. پس از پایان دوره‌ی درمانی، حیوانات کشته شده و مقاطع بافتی زانوی آن‌ها به صورت هیستوپاتولوژیک مورد بررسی قرار گرفت. به منظور تجزیه و تحلیل کمی یافته‌ها از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه ($P<۰/۰۵$) و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق حاضر، نشانگر تأثیر مثبت ترکیب ورزش با شدت متوسط و مصرف مکمل گلوکزامین بر شاخص‌های هیستوپاتولوژیکنسبت عمق ضایعه ($F=۷۱/۷$، $P=۰/۰۰۱$)، عرض کل ناحیه تخریب شده ($F=۱۸/۱$، $P=۰/۰۰۱$) و عرض ناحیه تخریب شده به طور معنی‌دار ($F=۱۲/۳$، $P=۰/۰۰۱$) بود، اما این اثر در مقایسه با ورزش به تنهایی، بیشتر نبود.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این تحقیق، مصرف مکمل گلوکزامین و انجام ورزش با شدت متوسط، هر یک به تنهایی و به صورت ترکیبی می‌توانند نقش مثبتی در بهبود علائم استئوآرتریت زانوی موش صحرایی ایفا نمایند، اما به نظر می‌رسد که انجام ورزش با شدت متوسط ،آثار درمانی بیشتری دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، گلوکزامین، استئوآرتریت، موش صحرایی.

۱ کارشناس ارشد دانشگاه گیلان mohammad1671@yahoo.com

۲ دانشیار دانشگاه مازندران

۳ کارشناس ارشد آسیب‌شناسی ورزشی و حرکات اصلاحی دانشگاه تهران

مقدمه

استئوآرتریت، شایع‌ترین اختلال عضلانی-اسکلتی بوده و دلیل اصلی درد و معلولیت در امریکا و استرالیا به شمار می‌رود (۱). گزارش شده است که ۴۵ تا ۷۵ درصد از افراد بالای ۵۵ سال دچار این بیماری هستند که این مسأله، استئوآرتریت را به عنوان یک نگرانی جهانی مطرح می‌نماید (۲). از سال ۱۹۹۵ تا سال ۲۰۰۵، تعداد افراد مبتلا به استئوآرتریت، حدوداً ۶ میلیون نفر بیشتر شده است و انتظار می‌رود که شمار افراد معلول به دلیل ابتلا به این بیماری تا سال ۲۰۲۰ دو برابر شود (۳).

ویژگی اصلی استئوآرتریت، بروز آسیب به مرکز غضروف مفصلی و نیز تشکیل بافت استخوانی جدید در حاشیه و مرکز مفصل است (۴). اگرچه ویژگی اصلی پاتولوژیک استئوآرتریت، تخریب پیشرونده‌ی غضروف مفصلی است، اما این بیماری تنها محدود به غضروف نبوده، بلکه مفصل سینوویال و تمام بافت‌های مرتبط همچون سینوویوم، استخوان ساب‌کندرال، مینیسک‌ها و رباط‌ها را درگیر می‌کند (۵). تخریب پیشرونده‌ی غضروف مفصلی، توأم با تغییر شکل دادن استخوان ساب-کندرال بوده و به مرور زمان این تغییر شکل منجر به ایجاد استئوفیت (تکثیر بافت استخوانی) در اطراف مفصل و در نهایت، محدودیت در حرکت مفصل می‌گردد (۲). این بیماری می‌تواند همه‌ی مفاصل بدن را درگیر سازد، اما وقوع آن در بین مفاصل تحمل‌کننده‌ی وزن بدن نظیر زانو و ران رایج‌تر است (۶).

علی‌رغم اینکه ماهیت و علایم استئوآرتریت به خوبی مشخص شده است و عوامل خطرزای مرتبط با آن نیز به دقت مورد مطالعه قرار گرفته است، اما تاکنون هیچ درمان قطعی برای این بیماری تعیین نشده است(۸،۱،۷). روش‌های درمانی که برای درمان استئوآرتریت به کار گرفته می‌شود شامل روش-های دارویی و غیردارویی است. امروزه استفاده از مکمل‌های غذایی ؛چون گلوکزامین بسیار رایج بوده و به همین دلیل تحقیقات گسترده‌ای روی میزان اثربخشی آن‌ها انجام شده است (۴،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳). با این حال، تاکنون هیچگونه توافقی در مورد بکارگیری یا عدم به کارگیری از این مکمل در میان مجامع پزشکی دنیا بوجود نیامده است. برای نمونه، در تحقیقی توسط ون[1] و همکاران (۲۰۱۰)، نقش مصرف مکمل گلوکزامین سولفات به تنهایی، روی استئوآرتریت زانوی موش صحرایی مورد مطالعه قرار گرفت. مکمل گلوکزامین سولفات به شکل روزانه و برای ۱۰ هفته، به میزان ۲۵۰ میلی-گرم/کیلوگرم و از طریق قرص‌های ۲ میلی‌گرمی به آزمودنی‌های دچار استئوآرتریت خورانده می‌شد. گروه کنترل نیز تنها از قرص‌های ۲ میلی‌گرمی (دارونما) استفاده می‌کردند. تجزیه و تحلیل‌های هیستولوژیک نشان داد که آزمودنی‌های گروه گلوکزامین، به شکل معناداری کمتر از گروه کنترل، دچار

1Wen

دژنراسیون غضروف شدند. همچنین گلوکزامین موجب توقف التهاب غشای سینوویال و تنظیم متابولیسم کندروسیت‌ها، احتمالاً از طریق مهار جزءِ پایانی آنزیم پروتئین کیناز فعال شونده در اثر استرس و آنزیم ERK[1] شد (۱۴). مطالعه‌ای نیز در ایران به وسیله رجایی و همکاران (۱۳۸۸) در مورد مقایسه‌ی اثر مصرف مکمل گلوکزامین و ترکیب گلوکزامین و متیل سولفونیل متان در درمان علائم استئوآرتریت زانو در آزمودنی‌هایی که دچار استئوآرتریت اولیه بودند انجام شده است. پس از شش ماه و در پایان دوره‌ی درمان مشخص شد که میزان درد آزمودنی‌ها در گروه گلوکزامین حدود ۲۸/۸٪ و در گروه گلوکزامین و متیل سولفونیل حدود ۲۶/۱٪ کاهش پیدا کرد که البته میزان کاهش درد بین دو گروه به لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت (۱۵). اما در مطالعه‌ای فراتحلیلی که به وسیله ندل[2] و همکاران (۲۰۱۰) انجام شد، آثار مصرف مکمل گلوکزامین، کندروئیتین و ترکیب آن‌ها با هم در بیماران مبتلا به استئوآرتریت ران و زانو مورد بررسی قرار گرفت. پژوهشگران پس از بررسی ۱۰ مطالعه‌ی انجام شده در این مورد که در حدود ۳۸۰۳ بیمار در آن‌ها شرکت داشتند، به این نتیجه رسیدند که مصرف این دو مکمل به طور مجزا یا به شکل ترکیبی، نسبت به گروه دارونما، موجب کاهش درد مفصل نشده و تأثیری روی کم شدن فضای مفصلی ندارند (۱۱).

در مورد روش‌های غیردارویی مورد استفاده در درمان استئوآرتریت، می‌توان به ورزش اشاره نمود که تحقیقات متعددی به تأثیر آن بر علایم این بیماری پرداخته‌اند (۱۷،۱۶،۱۳،۱). در این مورد، باید این نکته را مورد توجه قرار داد که نتایج برخی از تحقیقات، از نقش مخرب ورزش شدید در بروز استئوآرتریت حکایت دارند (۲۰،۱۹،۱۸)، در حالیکه بیشتر مطالعات انجام شده، اثر ورزش با شدت متوسط را مثبت ارزیابی کرده‌اند (۲۳،۲۲،۲۱). برای نمونه، یک مطالعه‌ی دوز-پاسخ به وسیله گالویس[3] و همکاران (۲۰۰۴)، به بررسی نقش شدت‌های مختلف تمرین روی علائم استئوآرتریت زانوی موش صحرایی پرداخته است. این پژوهشگران نتیجه گرفتند که تمرین روی نوارگردان با شدت کم تا متوسط، تأثیر مثبتی روی شدت زخم‌های غضروفی داشته، حال آنکه تمرین با شدت بالا، باعث از بین رفتن این اثر شده است (۲۳). در مطالعه‌ی دیگری به وسیله سیفوئنتس[4] و همکاران (۲۰۱۰)، نقش تمرین روی نوارگردان با شدت متوسط بر استئوآرتریت زانوی موش صحرایی، مثبت ارزیابی شد (۲۱).

بر اساس توصیه‌های انجمن بین‌المللی تحقیقات استئوآرتریت در سال ۲۰۱۰، درمان مطلوب علایم استئوآرتریت ران و زانو شامل ترکیبی از روش‌های درمانی دارویی و غیردارویی است (۲۴). با توجه

1Extracellular signal-regulated kinase
2Wandel
3Galois
4Cifuentes

به مروری که بر تحقیقات گذشته انجام شده، مطالعات کمتری وجود دارند که به بررسی تأثیر ترکیب هر دو روش دارویی و غیردارویی پرداخته باشند. البته ۴ مطالعه در این رابطه یافت شد که روی آزمودنی‌های انسانی انجام شده است و نتایج متناقضی را نشان می‌دهد (۲۶،۱۳،۲۵،۱). لازم به ذکر است که این ۴ مطالعه با استفاده از پرسش‌نامه و نیز ارزیابی چند مؤلفه‌ی آمادگی جسمانی از طریق آزمون‌های عملکردی، به بررسی آثار پروتکل درمانی پرداخته‌اند. در واقع، تا به امروز آثار مداخلات درمانی روی غضروف بیماران دچار استئوآرتریت، به میزان زیادی ناشناخته باقی مانده است، زیراکه محققان در حال حاضر قادر به بررسی محتویات بیوشیمیایی بافت غضروف در بدن موجود زنده[1]نیستند (۲۷). البته، استفاده از ابزارهایی همچون رادیوگرافی رایج است، اما بوگارد و همکاران (۱۹۹۸) بیان کرده‌اند که این ابزار قادر به تشخیص بیماری، تنها در مراحل پیشرفته و شدید آن است (۲۸). به همین علت، به نظر می‌رسد تغییراتی که در بافت آسیب‌دیده رخ می‌دهد به خوبی مشخص نخواهد شد. به همین منظور و برای بررسی دقیق تغییراتی که روی بافت آسیب‌دیده پس از اجرای پروتکل درمانی روی می‌دهد، نیاز به بررسی‌های هیستوپاتولوژیکاست. بدیهی است که چنین روش-های مطالعاتی (تهاجمی) روی مدل‌های انسانی قابل انجام نبوده و برای این منظور نیاز به یک مدل حیوانی است که هم از نظر بافت مفصلی و هم از نظر پاتولوژی استئوآرتریت، به انسان شباهت داشته باشد. طبق مطالعات به عمل آمده، تزریق داخل مفصلی ماده‌ی منوسدیم یدواستات[2] (MIA) در مدل-های حیوانی (همچون موش صحرایی)، منجر به ایجاد تغییرات پاتولوژیک مشابه استئوآرتریت در انسان می‌شود. MIA مهارکننده‌ی گلیسر الدئید ۳-فسفات دهیدروژناز است و با مهار گلیکولیز منجر به مرگ کندروسیت‌ها، متلاشی شدن ترابکول‌های استخوانی همراه با فیبروز و افزایش استئوکلاست‌ها، تشکیل ترابکول‌های جدید و کیست‌های ساب‌کندرال می‌گردد (۶). بنابراین، هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی آثار درمانی ترکیب تمرین هوازی با شدت متوسط همراه با مصرف مکمل گلوکزامین روی علائم استئوآرتریت زانوی موش صحرایی بوده است.

مواد و روش‌ها

۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (میانگین وزن ۱±۱۷۳ گرم، و سن ۸ هفته) از انیستیتو پاستور شمال ایران (آمل) خریداری و به مرکز تحقیقات منتقل شدند. حیوانات درمحیطی(با شرایط استاندارد) با دمای ۲±۲۲ درجهسانتی گرادوچرخهروشناییبهتاریکی ۱۲:۱۲ ساعتورطوبتهوا ۵±۵۰ درصدنگهداری می‌شدند. در این پژوهش آب مورد نیاز هر حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژهٔ

1In vivo
2Monosodium Iodoacetate

حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها قرار داده شد. حیوان‌ها آزادانه به غذای مخصوص موش (شرکتخوراکدامبهپرور،کرج) دسترسی داشتند.حیوانات پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی دو هفته‌ای با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان، به صورت تصادفی به ۵ گروه: ۱) کنترل سالم، ۲) کنترل پایه (فقط تحت تزریق مونوسدیم یدواستات قرار گرفتند)، ۳) تمرین، ۴) گلوکزامین و ۵) گلوکزامین+تمرین تقسیم شدند.

قبل از اجرای پروتکل تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت چند روز با نحوه‌ی انجام فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند. برنامه آشنایی با برنامه‌ی تمرینی شامل ۱ هفته راه رفتن با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه بود (۲۱). به منظور ایجاد استئوآرتریت در زانوی موش‌های صحرایی، از تزریق درون‌مفصلی مونویدواستات استفاده شد. بدین جهت، ابتدا حیوان با تزریق زیرصفاقی کتامین(mg/kg ۹۰) و زایلازین (۲۰mg/kg) بیهوش شده، سپس اقدام به تزریق تک‌دوز مونوسدیم یدواستات (محصول شرکت Sigma-Aldrich) به مقدار ۱ میلی‌گرم محلول در ۵۰ میکرولیتر سالین و (با استفاده از سرنگ انسولین U-۱۰۰) در زانوی راست آزمودنی و در لیگامنت تحت‌کشککی آن شد. در زانوی چپ آزمودنی، ۵۰ میکرولیتر سالین تزریق گردید (۲۲).

یک روز پس از تزریق مونویدواستات، برنامه‌ی تمرینی آغاز گردید. این برنامه شامل راه-رفتنروینوارگردانبدونشیبویژه‌یجوندگان با سرعت ۱۸ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در هر روز و به مدت ۲۸ روز بود که به عنوان شدت متوسط تعیین گشته است (۲۳). همچنین به منظور بررسی آثار درمانی گلوکزامین (شرکت Serva USA)، مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز در طی ۲۸ روز و از طریق گاواژ به آزمودنی‌ها خورانده شد (۱۴).

در روز ۲۸، تمام گروه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه با تزریق داخل صفاقی ماده بیهوشی ترکیبی از کتامین و زایلازین بی‌هوش و کشته شدند. برای جمع‌آوری نمونه‌ها، هر دو پای آزمودنی‌ها ازناحیه استخوان ران و درشت‌نی با قیچی مخصوص جدا و بافت‌های نرم آن با دقت برداشته شد. آنگاه، هر زانو به صورت جداگانه در داخل ویال ۵۰ سی‌سی با برچسب کددار حاوی محلول فرمالین۱۰٪ قرار گرفتهو به آزمایشگاه پاتولوژی فرستاده شد. در بخش مطالعات هیستوپاتولوژی، نمونه‌های فوق به مدت ۷۲ ساعت در اسید فرمیک ۵٪ قرار داده شد تا عمل دکلسیفیکاسیون به طور کامل انجام پذیرد. سپس در اتانول آبگیری شده و با پارافین قالبگیری شدند تا پس از آن مقطع فرونتال و ساجیتال از مفصل درشت‌نئی-رانی تهیه شود. مقاطع تهیه شده با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند. شاخص‌های مهم هیستوپاتولوژیک در این آزمایش‌ها بر اساس دستورالعمل انجمن بین‌المللی تحقیقات استئوآرتریت شامل ۱) نسبت عمق

ضایعه (DR[1])، ۲) عرض کل ناحیه‌ی تخریب شده (TDW[2]) و ۳) عرض ناحیه‌ی تخریب شده به طور معنی‌دار (SDW[3]) بود. نسبت عمق ضایعه، میزان عمق دژنراسیون غضروف (شامل نواحی تخریب شده‌ی کندروسیت‌ها و پروتئوگلیکان‌ها) است که از نقطه‌ی وسط هر دو برش ساجیتال و فرونتال از درشت‌نی به دست می‌آید. عرض کل ناحیه‌ی تخریب شده، همان عرض کل ناحیه‌ای از غضروف مفصلی است که دچار تغییرات دژنراتیو (تخریب/فیبریلاسیون ماتریکس، تخریب پروتئوگلیکان، با یا بدون مرگ کندروسیت) شده است. همچنین، عرض ناحیه‌ی تخریب شده به طور معنی‌دار نیز اندازه‌ی عرض غضروف درشت‌نی است که ضخامت آن به میزان ۵۰٪ یا بیشتر، به طور جدی تخریب گشته است (۲۳). بسته به میزان صدمات، به هر یک از شاخص‌های فوق، نمراتی بر حسب میکرومتر تعلق می‌گرفت تا بتوان اطلاعات فوق را به صورت کمی (میانگین±انحراف استاندارد) بیان نموده و آنالیز آماری دقیقی را در مورد میزان کل صدمات پاتولوژیکی ارائه کرد (۲۲).

به منظور تجزیه و تحلیل آماری نتایج حاصل، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه در سطح معناداری P<۰/۰۵و سپس جهت تعیین آن که میانگین کدام گروه‌ها با یکدیگر دارای تفاوت معنادار هستند از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. کلیه‌ی مراحل تجزیه و تحلیل آماری و رسم نمودارها توسط نرم‌افزار spss نسخه‌ی ۱۶ انجام شده است.

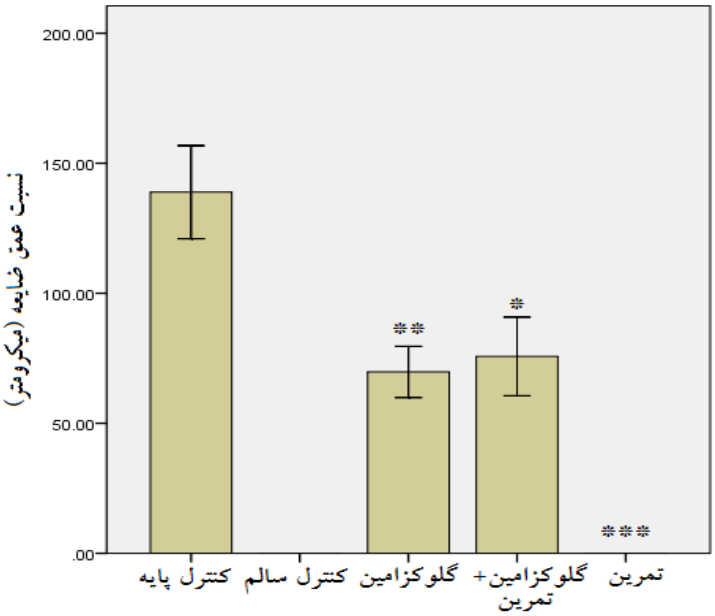
یافته‌ها

نتایج بررسی‌های هیستوپاتولوژیک در تمامی گروه‌ها بدین شرح می‌باشد: ۱) نسبت عمق ضایعه (F=۷۱/۷، P=۰/۰۰۱)، ۲) عرض کل ناحیه تخریب شده (F=۱۸/۱، P=۰/۰۰۱) و ۳) عرض ناحیه تخریب شده به طور معنی‌دار (F=۱۲/۳، P=۰/۰۰۱). ضمناً در ادامه، نتایج بررسی شاخص‌های هیستوپاتولوژیک به صورت جداگانه برای هر گروه ارائه خواهد شد.

نسبت عمق ضایعه

در مورد شاخص نسبت عمق ضایعه، بین گروه گلوکزامین+تمرین با گروه تمرین و گروه کنترل پایه تفاوت معناداری وجود داشت (P=۰/۰۰۱). اما تفاوت بین گروهگلوکزامین+تمرین و گروه مکمل گلوکزامین معنادار نبود(P<۰/۰۵). همچنین بین گروه مکمل گلوکزامینو گروه کنترل پایه و گروه تمرین تفاوت معناداری وجود داشت(P=۰/۰۰۱). اختلاف بین گروه تمرین و گروه کنترل پایه نیز معنادار بود (P=۰/۰۰۱). نتایج این یافته‌ها در نمودار ۱ ارائه شده است.

1Depth ratio of lesions
2Total degeneration width
3Significant degeneration width



نمودار ۱. نمرات پاتولوژی (میانگین±انحراف استاندارد) نسبت عمق ضایعه بر حسب میکرومتر. نمرات بالاتر نشان‌دهنده‌ی صدمات بیشتر می‌باشد.

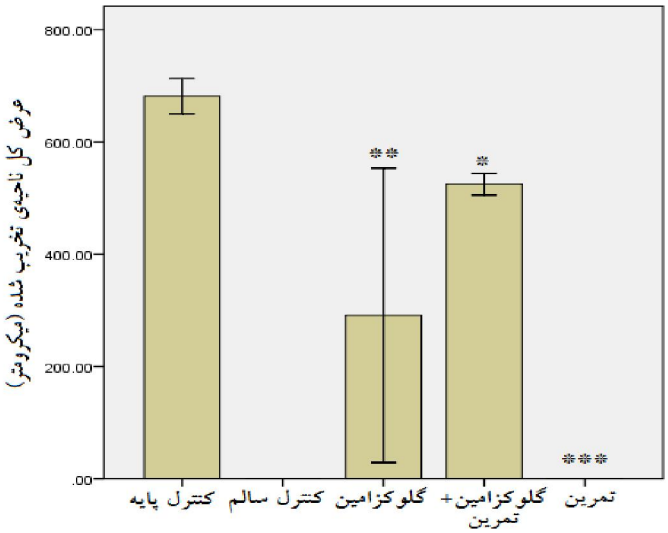
* نشان‌دهنده‌ی وجود اختلاف معنادار با گروه تمرین و کنترل پایه.

** نشان‌دهنده‌ی وجود اختلاف معنادار با گروه تمرین و کنترل پایه.

*** نشان‌دهنده‌ی وجود اختلاف معنادار با گروه کنترل پایه.

عرض کل ناحیه‌ی تخریب شده

در مورد شاخص عرض کل ناحیه‌ی تخریب شده، بین گروه گلوکزامین+تمرین با گروه تمرین تفاوت معناداری وجود داشت (P=۰/۰۰۱)، اما بین گروه گلوکزامین+تمرین و گروه کنترل پایه تفاوت معناداری وجود نداشت (P=۰/۵۵۱). تفاوت بین گروهگلوکزامین+تمرین و گروه مکمل گلوکزامین نیز معنادار نبود (P=۰/۱۸۷). میانگین گروه مکمل گلوکزامین با گروه کنترل پایه دارای تفاوت معنادار بود (P=۰/۰۰۸)، اما با گروه تمرین تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۰۶۵). اختلاف بین گروه تمرین و گروه کنترل پایه نیز معنادار بود (P=۰/۰۰۱). نتایج این یافته‌ها در نمودار ۲ ارائه شده است.



نمودار ۲. نمرات پاتولوژی (میانگین±انحراف استاندارد) عرض کل ناحیه‌ی تخریب شده بر حسب میکرومتر. نمرات بالاتر نشان‌دهنده‌ی صدمات بیشتر می‌باشد.

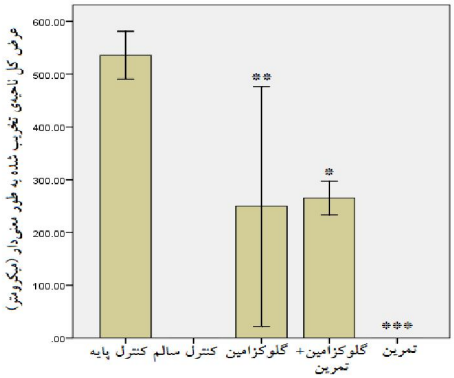
* نشان‌دهنده‌ی وجود اختلاف معنادار با گروه تمرین.

** نشان‌دهنده‌ی وجود اختلاف معنادار با گروه کنترل پایه.

*** نشان‌دهنده‌ی وجود اختلاف معنادار با گروه کنترل پایه.

عرض ناحیه‌ی تخریب شده به طور معنی‌دار

در مورد این شاخص نیز، بین گروه گلوکزامین+تمرین با گروه تمرین تفاوت معناداری وجود نداشت (P=۰/۰۵۴)، اما با گروه کنترل پایه تفاوت معناداری وجود داشت (P=۰/۰۴۸). تفاوت بین گروه گلوکزامین+تمرین و گروه مکمل گلوکزامین معنادار نبود (P<۰/۰۵). همچنین بین گروه مکمل گلوکزامین و گروه کنترل پایه تفاوت معناداری وجود داشت (P=۰/۰۴۸)، اما تفاوت بین این گروه و گروه تمرین معنادار نبود (P=۰/۰۷۷). اختلاف بین گروه تمرین و گروه کنترل پایه نیز معنادار بود (P=۰/۰۰۱). نتایج این یافته‌ها در نمودار ۳ ارائه شده است.



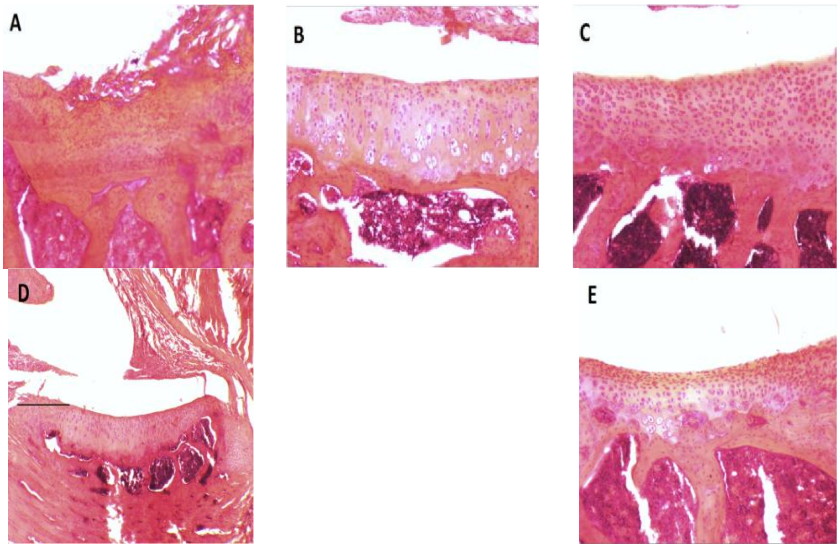
نمودار ۳. نمرات پاتولوژی (میانگین±انحراف استاندارد) عرض ناحیه‌ی تخریب شده به طور معنی‌دار بر حسب میکرومتر. نمرات بالاتر نشان‌دهنده‌ی صدمات بیشتر می‌باشد.

* نشان‌دهنده‌ی وجود اختلاف معنادار با گروه کنترل پایه.

** نشان‌دهنده‌ی وجود اختلاف معنادار با گروه کنترل پایه.

*** نشان‌دهنده‌ی وجود اختلاف معنادار با گروه کنترل پایه.

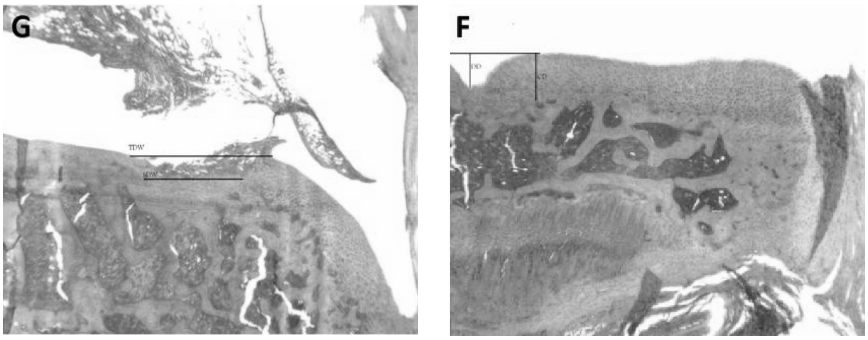
فوتومیکروگراف‌های گرفته شده توسط میکروسکوپ نوری از مقاطع رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین-ائوزین مربوط به همه‌ی گروه‌ها در شکل ۱ ارائه شده است.



شکل ۱. تغییرات هیستومورفولوژیک مقاطع مفاصل زانوی حیوانات گروه‌ها با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین (بزرگنمایی ۱۰ برابر). A: آزمودنی گروه کنترل پایه؛ ضایعات استئوآرتریت با از بین رفتن سلول‌های غضروفی و ایجاد یک فرورفتگی در سطح غضروف استخوان درشت‌نی دیده می-

شود. به رنگ قرمز صورتی محل ضایعه دقت فرمائید. B: آزمودنی گروه کنترل سالم؛ غضروف تغییر خاصی را نشان نداده است. C: در گروه تمرین، سلول‌های غضروفی در گروه‌های ایزوژنیک فراوان دیده می‌شوند که نشان از تحریک تقسیم سلولی است. D: آزمودنی گروه گلوکزامین؛ ناحیه‌ی تخریب شده با از دست رفتن سلول‌های غضروفی و حالت ائوزینوفیل مشخص است. E: آزمودنی گروه گلوکزامین+تمرین؛ قطر غضروف کاهش داشته و سلول‌های سطحی فشرده و ماتریکس بینابینی حالت ائوزینوفیل پیدا کرده است.

همچنین، شکل۲ نحوه‌ی ارزیابی و محاسبه‌ی شاخص‌های هیستوپاتولوژیک مورد استفاده در این تحقیق را نشان می‌دهد.



شکل ۲. F: فوتومیکروگراف با درشت نمایی ۳.۲ برابر که نحوه‌ی ارزیابی نسبت یا کسر عمق ضایعه را نشان می‌دهد؛ عمق ضایعه (DD= Degeneration Depth)، عمق غضروف (CD= Cartilage Depth)، و نسبت عمق ضایعه (DD/CD= Degeneration Depth Ratio)؛ هر چه عدد حاصله به عدد ۱ نزدیکتر باشد شدت ضایعه بیشتر بوده است. G: نشان‌دهنده‌ی تکنیک اندازه‌گیری پارامترهای استئوآرتریت در این مطالعه است؛ (TDW= total degeneration width) عرض کل ناحیه‌ی تخریب شده که از سطح اصلی غضروف اندازه‌گیری می‌شود، (SDW= significant degeneration width)عرض ناحیه تخریب شده به طور معنی‌دار از سطحی که تنها نیمی از سلول‌های غضروفی سالم باقیمانده‌اند اندازه‌گیری می‌شود.

بحث

مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی آثار درمانی ترکیب ورزش با شدت متوسط و مصرف مکمل گلوکزامین روی استئوآرتریت زانوی موش صحرایی انجام گرفت. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ورزش با شدت متوسط به تنهایی، دارای آثار قابل توجهی بوده و به شکل چشمگیری تقریباً موجب

بهبودی کامل علائم استئوآرتریت زانوی موش‌های صحرایی در ۳ شاخص هیستوپاتولوژیکِ نسبت عمق ضایعه (DR)، عرض کل ناحیه‌ی تخریب شده (TDW) و عرض ناحیه‌ی تخریب شده (SDW) به طور معنی‌دار گردید، اما ترکیب آن با مکمل گلوکزامین دارای آثار ضعیفی بود. همچنین مصرف مکمل گلوکزامین به تنهایی نیز معنادار بوده است اما میزان اثربخشی آن نسبت به گروهی که از برنامه-ی ورزشی پیروی کرد کمتر بود.

در مورد آثار درمانی مکمل‌های غذایی همچون گلوکزامین در درمان بیماری‌های مفصلی نظیر استئوآرتریت مطالعات متعددی انجام گرفته که نتایج ضد و نقیضی را به دنبال داشته است، به طوری که تاکنون مجامع پزشکی دنیا در ارتباط با مفید بودن مصرف آن به توافق نرسیده‌اند. برای نمونه ۳ مطالعه، نقش گلوکزامین را در مهار پیشرفت استئوآرتریت مفید دانسته‌اند (۶،۱۰،۱۴). نایتو[1] و همکاران (۲۰۱۰) به ارزیابی اثر مکمل گلوکزامین روی مدل تجربی استئوآرتریت در موش صحرایی پرداخته است. بدین منظور مکمل گلوکزامین به مدت ۸ هفته به صورت خوراکی (محلول در آب) و به میزان ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز تجویز گردید. پژوهشگران در انتها دریافتند که مکمل گلوکزامین در برابر استئوآرتریت، دارای آثار محافظت از غضروف بوده و این کار را از طریق حفظ پروتئوگلیکان و مهار تخریب کلاژن نوع ۲ و نیز افزایش تولید آن در غضروف مفصلی انجام می‌دهد (۱۰). نتایج وی با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو است. از سوی دیگر، در مطالعه‌ای فراتحلیلی که توسط وندل و همکاران (۲۰۱۰) انجام شد، آثار مصرف مکمل گلوکزامین، کندروئیتین و ترکیب آن‌ها با هم در بیماران مبتلا به استئوآرتریت ران و زانو مورد بررسی قرار گرفت. پژوهشگران در نهایت به این نتیجه رسیدند که مصرف این دو مکمل به طور مجزا یا به شکل ترکیبی، نسبت به گروه دارونما، موجب کاهش درد مفصل نشده و تأثیری روی کم شدن فضای مفصلی ندارد (۱۱). این نتایج با نتایج تحقیق حاضر همخوانی ندارد.

در مورد نقش ورزش در بهبود استئوآرتریت نیز تحقیقات متعددی روی مدل‌های انسانی و حیوانی انجام شده که تقریباً در مورد اثربخشی ورزش با شدت متوسط، اکثر مطالعات با یکدیگر توافق نظر دارند (۲۱،۲۲،۲۳،۲۹،۳۰). در حالی که نتایج برخی از تحقیقات، از نقش مخرب ورزش شدید در بروز استئوآرتریت حکایت دارند (۱۸،۱۹،۲۰،۳۱). در یکی از این مطالعات (۲۰۰۴)، اثر یک برنامه‌ی تمرینی روی پیشروی علائم در مدل تجربی استئوآرتریت در موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. محققان در پایان و پس از انجام ارزیابی هیستولوژیک، به این نتیجه رسیدند که تمرین با شدت کم و متوسط، تأثیر مثبتی بر شدت زخم‌های غضروفی داشت –که با نتایج تحقیق حاضر مطابقت دارد– اما

1Naito

تمرین با شدت زیاد موجب از بین رفتن اثر محافظت از غضروف ناشی از تمرین گردید. نویسندگان در نهایت پیشنهاد کردند که اثر مثبت تمرین با شدت کم و متوسط، احتمالاً به دلیل کاهش سطح مرگ سلولیِ کندروسیت‌ها از طریق ظرفیت‌های آنتی-اپوپتوتیک[1] مربوط به پروتئین شوک گرمایی ۷۰ (Hsp۷۰[2]) بوده است (۲۳).

سیفوئنتس[3] و همکاران در سال ۲۰۱۰ به بررسی آثار یک برنامه‌ی تمرینی با شدت متوسط روی غضروف مفصل موش‌های صحرایی دچار استئوآرتریت پرداختند. پس از بررسی هیستولوژیک، محققان دریافتند که برنامه‌ی تمرینی موجب محافظت غضروف مفصلی در برابر استئوآرتریت و افزایش مکانیزم دفاعی در مقابل استرس اکسایشی گردید. نویسندگان بیان کردند که دلیل این موضوع احتمالاً ناشی از افزایش فعالیت آنزیم‌های SOD (SuperoxideDismutase) و MPO (Myeloperoxidase) که نوعی آنتی‌اکسیدان هستند، می‌باشد (۲۱).

اساساً، غضروف، بافتی است که فاقد عروق خونی بوده و در نتیجه متابولیسم کندروسیت‌ها بستگی به توزیع و انتقال مواد مغذی از طریق مایع مفصلی دارد. بارگیری چرخه‌ای[4] از طریق فعالیت‌های بدنی موجب تغییر شکل[5]، ایجاد گرادیان فشار[6] و گردش مایع در درون بافت خواهد شد. بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده است که فشار مکانیکی اثر مستقیمی روی متابولیسم کندروسیت‌ها داشته و می‌تواند تحت شرایط خاصی باعث تحریک عوامل آنتی-اپوپتوتیک همچون Hsp۷۰گردد (۲۳). همچنین ورود نیروهای فشاری، کششی و برشی در حد کم و مناسب، می‌تواند موجب ارتقای تولید پروتئوگلیکان‌ها و سنتز کلاژن شود (۳۲). بعلاوه، ورزش باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و در نتیجه کاهش آسیب اکسیداتیو و افزایش مقاومت در برابر رادیکال‌های آزاد خواهد شد (۳۳). برخی از مطالعات، افزایش فعالیت آنزیم‌های SOD[7]، گلوتاتیون پروکسیداز[8] و کاتالاز[9] را پس از اجرای ورزش هوازی در موش‌های صحرایی جوان نشان داده‌اند (۳۵،۳۴).

محققان در تحقیق حاضر-بر اساس نظر رسمی انجمن بین‌المللی تحقیقات استئوآرتریت (۲۴) و نیز از آنجا که تقریباً در اکثر کلینیک‌ها برای درمان استئوآرتریت از ترکیب دو روش دارویی و غیردارویی استفاده می‌شود (۳۶)- بر این عقیده بودند که ترکیب تمرین و مصرف مکمل گلوکزامین می‌تواند

1Anti-Apoptotic
2Heat shock protein 70
3Cifuentes
4 Cyclic loading
5Deformation
6Pressure gradient
7 Superoxide Dismutase
8Glutathione peroxidase
9Catalase

آثار مضاعف و تعاملی (سینرجیستی)داشته باشد. برای نمونه، در پژوهشی که توسط تی‌ام[1] و همکاران انجام شده است، ۳۶ بیمار کم‌تحرک، برای ۶ هفته از داروی گلوکزامین استفاده کردند و سپس برای ۱۲ هفته از یک برنامه‌ی پیاده‌رویِ پیشرونده (۳ یا ۵ روز در هفته) نیز پیروی نمودند. محققان در پایان به این نتیجه دست یافتند که در خلال ۶ هفته‌ی اول (تنها مکمل گلوکزامین)، برخی از شاخص‌ها نظیر سطوح فعالیت بدنی، عملکرد بدنی و برخی شاخص‌ها مربوط به علائم استئوآرتریت، بهبود پیدا کرد. از هفته‌ی ششم تا پایان دوره (ترکیب برنامه‌ی تمرینی و مکمل گلوکزامین)، پیشرفت‌های بیشتری در این نتایج دیده شد (۱).

در مطالعه‌ی دیگر به وسیله پیترسن[2] و همکاران (۲۰۱۰)، ۳۶ بیمار سالمند به سه گروه (دارونما، ایبوپروفن و گلوکزامین) تقسیم شده و در خلال ۱۲ هفته تمرین قدرتی برای هر دو پا، با تمرکز روی عضلات چهارسر از این داروها استفاده می‌کردند. این پژوهش، تأثیر ترکیب گلوکزامین و تمرین را بهتر از سایرین تعیین نمود (۲۵). اما جالب آنکه مطالعه‌ای توسط مسیه[3] و همکاران (۲۰۰۷)، حاکی از نتایج متفاوتی بود. در این مطالعه، ۸۹ بیمار سالمند به مدت ۶ ماه، فقط به مصرف ترکیب گلوکزامین و کندروئیتین پرداختند و سپس به مدت ۶ ماه دیگر، یک برنامه‌ی ورزشی (شامل ۱ ساعت تمرین به شکل ۱۵ دقیقه پیاده‌روی و در خلال آن، ۲۰ دقیقه تمرین قدرتی برای ۲ روز در هفته) به درمان آن‌ها اضافه شد. در پایان مشخص شد که گروه گلوکزامین و کندروئیتین، از نظر عملکرد، درد یا تحرک، پس از هر دو مرحله‌ی درمانی (دارو، دارو و ورزش)، نسبت به گروه دارونما، هیچ برتری نداشتند (۱۳). این یافته هم‌راستا با نتایج تحقیق حاضر می‌باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، اثر تمرین روی هر سه شاخص هیستولوژیک مورد استفاده،قابل توجه بوده و به نظر می‌رسد تقریباً موجب بهبودی کامل علائم گشته است. بر اساس یافته‌های هیستولوژیک و همانطور که در فوتومیکروگراف مربوط نیز مشاهده می‌شود، تمرین باعث تحریک تقسیم سلولی سلول‌های غضروفی (کندروسیت‌ها) شده است (شکل ۱-C)،اما به نظر می‌رسد مصرف مکمل گلوکزامین در مقایسه با تمرین تأثیر کمتری به همراه داشته است. همچنین ترکیب تمرین و مصرف مکمل گلوکزامین نیز بهتر از مصرف مکمل گلوکزامین به تنهایی نبود. یکی از دلایل عدم اثربخشی گلوکزامین در گروه ترکیبی می‌تواند این موضوع باشد که اثر گلوکزامین به وسیله‌ی اثر ورزش خنثی شده است (۱۹). با این وجود، به منظور روشن شدن مکانیزم اثر فوق نیاز به تحقیقات بیشتر و دقیق‌تر می‌باشد. پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های آتی روی موش‌هایی با سن بالاتر و یا با استفاده از مدل‌های

1TM et al 2010
2Petersen
3Messier

دیگر ایجاد استئوآرتریت و نیز سایر انواع برنامه‌های تمرینی همچون ورزش‌های آبی (با شدت و مدت متفاوت) همراه با مصرف دوزهای بالاتر گلوکزامین (بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز)، دوره‌های طولانی‌تر و یا مصرف مکمل‌های غذایی گوناگون بپردازند. بعلاوه، بررسی و تجزیه و تحلیل عوامل التهابی و یا آنزیم‌های موجود در پلاسما نیز پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد، اجرای ورزش با شدت متوسط که در این مطالعه به کار گرفته شد، همراه با مصرف مکمل گلوکزامین، می‌تواند موجب درمان علائم استئوآرتریت زانو گردد. البته در مقایسه‌ی بین اجرای ورزش با شدت متوسط و ترکیب آن با مکمل گلوکزامین، به نظر می‌رسدکه اجرای ورزش مؤثرتراست.

منابع

1. TM Norman, Heesch KC, Brown WJ; Efficacy of a progressive walking program and glucosamine sulphate supplementation on osteoarthritic symptoms of the hip and knee: a feasibility trial. Arthritis Research & Therapy (2010);12:1-15.
2. Nicholson Shannon, Dickman Kathy, Maradiegue Ann; Reducing Premature Osteoarthritis in the Adolescent Through Appropriate Screening. Journal of Pediatric Nursing (2009);24:69-75.
3. Gupta S, et al.; The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. Rheumatology (2005);44:1531–1537.
4. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, et al.; EULAR Recommendations 2003: an evidence basedapproach to the management of knee osteoarthritis: Reportof a Task Force of the Standing Committee for InternationalClinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis (2003);62:1145–1155.
5. JastanMarani M, Purfarzi F, Moharramzad Y. [The effect of combination of glucosamine and chlorochin compared with glucosamine in the treatment of knee osteoarthritis]. Journal of Ardabil University of Medical Sciences 2009;9(2):157-163. (Persian).
6. Hadipur M, Mozaffari R. [Protective effects of nutrients on articular cartilage of rats and its histological assessment]. Journal of DaneshvarPezeshki 2008;15(75):88-94. (Persian).
7. Hadipur M, Mozaffari R, Safavi M. [The effect of pomegranate juice in protecting knee joint cartilage in experimental model of osteoarthritis]. Medical Journal of Islamic Azad University 2007;17(4):199-203. (Persian).
8. Bennell KL, HinmanRana S; A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. Journal of Science and Medicine in Sport (2011);14:4–9.
9. Hathcock JN, Shao Andrew; Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate. Regulatory Toxicology and Pharmacology (2007);47:78–83.

10. Naito K, et al.; Evaluation of the effect of glucosamine on an experimental rat osteoarthritis model. Life Sciences (2010);86:538–543.
11. Wandel Simon, et al.; Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. BMJ (2010);341:c4675.
12. Homandberg GA, et al.; Mixtures of glucosamine and chondroitin sulfate reverse fibronectin fragment mediated damage to cartilage more effectively than either agent alone.OsteoArthritis and Cartilage (2006);14:793-806.
13. Messier SP, Mihalko S; Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. Osteoarthritis and cartilage (2007);15:1256-1266.
14. Wen ZH, et al.; Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage (2010);18:1192-1202.
15. Rajaee A, Alirezaee A, Velaee N. [The Comparison between effects of glucosamine and MSM in the treatment of knee osteoarthritis]. Journal of ShahidBeheshti University of Medical Sciences 2009;5(71):283-287. (Persian).
16. Andersson LE, et al.; Serum levels of Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) increase temporarily after physical exercise in patients with knee osteoarthritis. BMC Musculoskeletal Disorders (2006);7:98-106.
17. Roddy E, et al.; Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee—the MOVE consensus. Rheumatology (2005);44:67–73.
18. Blagojevic M, et al.; Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis and Cartilage (2010);18:24-33.
19. Kawasaki T, et al.; Additive effects of glucosamine or risedronate for the treatment of osteoarthritis of the knee combined with home exercise: a prospective randomized 18-month trial. J Bone Miner Metab (2008);26:279–287.
20. Louboutin H, et al.; Osteoarthritis in patients with anterior cruciate ligament rupture: A review of risk factors. The Knee (2009);16:239–244.
21. Cifuentes DJ, et al.; Decrease in oxidative stress and histological changes induced by physical exercise calibrated in rats with osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. Osteoarthritis and Cartilage (2010);18:1088-1095.
22. Galois L, et al.; Moderate-impact exercise is associated with decreased severity of experimental osteoarthritis in rats. Rheumatology (2003);42:692–693.
23. Galois L, et al.; Dose–response relationship for exercise on severity of experimental osteoarthritis in rats: a pilot study. Osteoarthritis and Cartilage (2004);12:779-786.
24. Zhang W, Moskowitz RW; OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis and Cartilage (2008);16:137-162.
25. Petersen SG, et al.; Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training. Osteoarthritis and Cartilage (2010);18:34-40.
26. Stitik TP, et al.; Efficacy and Safety of Hyaluronan Treatment in Combination Therapy With Home Exercise for Knee Osteoarthritis Pain. Arch Phys Med Rehabil (2007);88:135-142.
27. Roos EM, Dahlberg Leif; Positive Effects of Moderate Exercise on Glycosaminoglycan Content in Knee Cartilage. A Four-Month, Randomized, Controlled Trial in Patients at Risk of Osteoarthritis. ARTHRITIS & RHEUMATISM (2005);52:3507–3514.

28. Boegard T, Rudling O, Petersson IF, Jonsson K; Correlation between radiographically diagnosed osteophytes and magnetic resonance detected cartilage defects in the tibiofemoral joint. Ann Rheum Dis (1998);57:401–407.
29. Sutton AJ, Muir KR, Mockett S, Fentem P; A case-control study to investigate the relation between low and moderate levels of physical activity and osteoarthritis of the knee using data collected as part of the Allied Dunbar National Fitness Survey. Ann Rheum Dis (2001);60:756-64.
30. Vignon Eric, et al.; Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS). Joint Bone Spine (2006);73:442–455.
31. Marti Bernard, et al.; Is excessive running predictive of degenerative hip disease? Controlled study of former elite athletes. BMJ (1989);299:91-3.
32. Knobloch TJ, Madhavan S, Nam J, AgarwalJr S, Agarwal S. Regulation of chondrocytic gene expression by biomechanical signals. Crit Rev Eukaryot Gene Expr(2008);18:139-150.
33. Pinho RA, Andrades ME, Oliveira MR, Pirola AC, Zago MS, Silveira PCL, et al.; Imbalance in SOD/CAT activities in rat skeletal muscles submitted to treadmill training exercise. Cell BiolInt(2006);30:848-853.
34. Meydani M, Evans W, Handelman G, Fielding RA, Meydani SN, Fiatarone MA, et al. Antioxidant response to exercise-induced oxidative stress and protection by vitamin E. Ann N Y AcadSci(1992);669:363-374.
35. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Ji LL, Martin D, Herb RA, et al.; Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle. Am J Physiol(1994);266:375-380.
36. Kawasaki T, et al.; Additive effects of glucosamine or risedronate for the treatment of osteoarthritis of the knee combined with home exercise: a prospective randomized 18-month trial.J Bone Miner Metab (2008)26:279–287.