Archive of SID

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۹۸ اسفند سال ۱۳۹۱ (۲۲۰-۲۰۸)

اثر ضد افسردگی عصاره متانولی زنجبیل در موش های دیابتی، با استفاده از تست شنای اجباری

داوود فرزین[۱]
فاطمه فتحی آزاد[۲]
مجتبی فاضلیان[۳]

چکیده

سابقه و هدف: افسردگی وابسته به دیابت ممکن است ناشی از کیفیت زندگی تحمیل شده از درمان، یا پیامد تغییرات بیوشیمیایی همراه بیماری باشد. گزارش شده است که درمان با عصاره متانولی ریزوم خشک شده زنجبیل، کاهش معنی‌داری در سطح افزایش یافته گلوکز ناشی از استرپتوزوتوسین ایجاد می‌کند. هدف ما در این مطالعه، ارزیابی رفتارهای موش دیابتی در یک مدل حیوانی افسردگی- یعنی تست شنای اجباری و تعیین آن، در شرایطی که عصاره زنجبیل یک ترکیب مؤثر ضدافسردگی باشد، گردید.

مواد و روش‌ها: در روش مطالعه ما که نوعی روش تجربی می باشد، موش های نر Balb/C (۲۵ تا ۳۰ گرم) ۷ روز پس از ایجاد دیابت با استرپتوزوتوسین (۱۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی) وارد تست شنای اجباری شدند. تست با یک روش رفتارشناسی آنالیز گردید و ما تغییرات سطوح گلوکز خون موش‌های دیابتی را در طی تست مورد تحقیق قرار دادیم. عصاره متانولی زنجبیل (۱۷۵، ۳۵۰ و ۷۰۰ میلی گرم/ کیلوگرم) از طریق داخل صفاقی ۴۵ دقیقه قبل از شروع تست تجویز گردید.

یافته‌ها: موش‌های دیابتی در طی انجام تست شنای اجباری بیشتر بی‌تحرک بودند. این موش‌ها در طی آزمایش به‌طور معنی‌داری شنای کم‌تری کردند. دوزهای ۱۷۵ و ۳۵۰ mg/kg عصاره زنجبیل، که سطوح گلوکز خونی را تغییر نداده بودند، بی‌حرکتی موش‌های دیابتی را بدون تفاوت معنی‌دار نسبت به موش‌های غیردیابتیک کنترل، کاهش دادند. سطح گلوکز خونی و زمان بی‌حرکتی در موش‌های دیابتی دریافت کننده دوز ۷۰۰ mg/kg عصاره زنجبیل، کمتر از موش‌های کنترل غیردیابتی و تفاوت بین این حیوانات معنی‌دار بود.

استنتاج: نتایج نشان می‌دهند که موش‌های دیابتی زمانی که در معرض تست شنای اجباری قرار می‌گیرند، رفتار شبه افسردگی شدیدتری بروز می دهند. عصاره زنجبیل در این حیوانات اثر شبه ضدافسردگی ایجاد می‌کند. احتمالاً که سطح افزایش یافته گلوکز در افسردگی وابسته به دیابت دخیل باشد، زیرا عصاره زنجبیل این تغییرات را با کنترل سطح گلوکز خون اصلاح نمود.

واژه های کلیدی: افسردگی، دیابت، تست شنای اجباری، زنجبیل، موش

مقدمه

زنجبیل (Zingiber officinale Roscoe, Zingiberacae) یکی از گیاهان دارویی است که به‌طور گسترده‌ای در طب سنتی ایران، چین و یونان برای درمان سرماخوردگی، روماتیسم، بیماری‌های اعصاب، التهاب لثه، درد دندان،

مؤلف مسئول: داوود فرزین- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکدهٔ پزشکی E-mail: davoodfarzin@yahoo.com
۱. مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، گروه فارماکولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. گروه فارماکوگنوزی، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دکتری عمومی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۰/۵/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۱/۱/۱۵ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۱۲/۸

www.SID.ir

Archive of SID

آسم، یبوست، دیابت و هم‌چنین در صنایع غذایی به‌عنوان یک معطر کننده مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱، ۲). مواد مؤثر موجود در ریشه زنجبیل متنوع، بسته به محل کشت و این‌که ریشه تازه یا خشک باشد، متغیر است. بوی زنجبیل مربوط به روغن فرار آن است که به‌صورت ۱ تا ۳ درصد تهیه می‌شود. بیش از ۵۰ ماده مؤثر از جمله: مونوترپنوئیدها و سسکویی ترپنوئیدها، بتا- سسکویی فلاندرن، بتا- بیسابولن در روغن فرار زنجبیل موجود است(۳). زنجبیل آثار فارماکولوژیک مختلفی در بدن دارد. به‌طور مثال، مصرف عصاره متانولی ریشه‌های خشک زنجبیل به‌طور معنی‌داری اثر فروکتوز را در افزایش سطح لیپید، افزایش وزن بدن و هیپرگلیسمی مهار می‌کند(۴). علاوه بر این، زنجبیل می‌تواند چاقی القاء شده با گلدتیوگلوکز را در موش‌ها کاهش دهد و حساسیت به انسولین را بهبود بخشد(۵). پتانسیل هیپوگلیسمیک، هیپوکلسترولمیک و هیپولیپیدمیک زنجبیل و اثر آنتاگونیستی آن بر روی پروتئین اوری و کاهش وزن ناشی از دیابت القاء شده توسط استرپتوزوتوسین نیز در موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که مصرف زنجبیل می‌تواند در افراد دیابتیک با ارزش باشد(۶).

مطالعات نوروسایکوفارماکولوژیک نشان داده است که تغییرات هورمونی و نوروشیمیایی ناشی از دیابت می‌تواند در بروز افسردگی نقش داشته باشد(۷، ۸). شیوع افسردگی در بیماران دیابتیک ۱۸ درصد بیشتر از جمعیت عمومی است و فقط ۳۳ درصد از موارد افسردگی بیماران دیابتیک تشخیص و درمان می‌شوند (۹، ۱۰). تشخیص به موقع و درمان مؤثر افسردگی ناشی از دیابت مهم است، زیرا موجب پذیرش بیشتر بیمار از رژیم‌های درمانی ضد دیابت، برای رسیدن به سطح گلوکز پلاسمایی مطلوب می شود(۹). در این راستا، مشخص شده است که عوامل ضد افسردگی نظیر مهار کننده‌های مونوآمین اکسیداز، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین می‌توانند با تنظیم آزادسازی انسولین و کنترل سطح گلوکز خون، علایم افسردگی را کاهش دهند(۱۱). این اثر پیشنهاد می‌کند، پتانسیل ضد دیابتی زنجبیل می تواند در کاهش علایم افسردگی مؤثر باشد. مطالعه حاضر برای بررسی اثر ضدافسردگی عصاره متانولی ریشه زنجبیل در موش‌های دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین در مدل تست شنای اجباری طراحی و اجرا شده است.

روش مطالعه ما تجربی بوده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات:

حیوانات مورد استفاده، موش‌های سفید نر از نژاد Balb/c با وزن ۲۵ الی ۳۰ گرم بودند. موش‌ها در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی در شرایط استاندارد نگهداری می‌شدند. از هر حیوان نیز فقط یک‌بار استفاده می‌شد.

تهیه عصاره متانولی ریزوم زنجبیل:

پودر ریزوم زنجبیل خریداری شد و عصاره متانولی آن [۳۰ گرم پودر در ۶۰۰ میلی لیتر متانول که به مدت دو روز در دستگاه سوکسله قرار می‌گرفت و پس از تبخیر متانول آن در فشار پایین، عصاره قهوه‌ای رنگی با بازده ۱۱ درصد به دست می‌آمد که در روغن آفتاب گردان حل می‌گردید]. ۱ گرم پودر حاوی ۳/۲۵ mg، ۶- جینجرول (۰/۳۲۵ درصد) و ۱/۲۷ mg، ۶- شاگاول (۰/۱۲۷ درصد) بود که با دوزهای داخل صفاقی ۱۷۵، ۳۵۰ و ۷۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم به حیوانات تزریق می‌شد. حلال کنترل در این مورد روغن آفتاب گردان بود.

ایجاد هیپرگلیسمی:

موش‌ها ازطریق تزریق داخل صفاقی دوز ۱۰۰ mg/kg استرپتوزوتوسین متعاقب یک حالت روزه داری شبانه (بدون غذا) هیپرگلیسمیک می شدند.

www.SID.ir

Archive of SID

جمع‌آوری نمونه‌های خونی و تعیین سطح گلوگز سرمی:

یک هفته پس از تزریق با استرپتوزوتوسین، نمونه‌های خونی (۰/۲ میلی لیتر) موش‌ها از طریق سوراخ قلبی تحت، sedation خفیف دی اتیل اتر گرفته می‌شد و سطح گلوکز آن‌ها با استفاده از دستگاه گلوکومتر تأیید شده توسط FDA و آزمایشگاه رفرانس ایران (Accu-Chek Active, Roche, Germany) تعیین مقدار می‌گردید. موش‌های دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین با غلظت گلوکز بالاتر از ۱۸۰ mg/cl به عنوان موش های دیابتی تلقی می شدند.

درمان موش‌های دیابتی و غیردیابتی با زنجبیل:

موش‌های دیابتیک به صورت تصادفی به ۴ گروه تقسیم می‌شدند گروه اول به عنوان گروه شاهد mg/kg ۱۰ Vehide داخل صفاقی تزریق شد و ۳ گروه بعدی به عنوان گروه مورد موش های دیابتی به ترتیب ۱۷۵، ۳۵۰ و mg/kg ۷۰۰ عصاره زنجبیل دریافت می کردند. موش‌های غیر دیابتی نیز به ۴ گروه تقسیم می شدند و درمان های فوق را دریافت می‌کردند.

تست شنای اجباری:

این تست یکی از معتبرترین و رایج ترین تست‌های حیوانی برای بررسی افسردگی می‌باشد(۱۶-۱۲). بر اساس نظریهٔ درماندگی آموخته شدهٔ آقای مارتین سلیگمن در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه گریزی از آن نداشته باشد، رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را متوقف می‌نماید و درمانده و بی حرکت می گردد(۱۷، ۱۸). روش آزمایش به این صورت بود که cm ۱۵ از ظرف شیشه‌ای استوانه‌ای با ارتفاع cm ۲۵ و قطر cm ۱۲ از آب ۲۵ درجه پر و موش‌های دیابتیک و غیردیابتیک پس از کسب درمان‌های لازم به‌صورت انفرادی از ارتفاع ۲۰ سانتی‌متری به ملایمت درون آب قرار داده می‌شدند. در این شرایط، حیوانات برای حفظ پایداری خود در آب شنا می‌کردند. پس از مدتی، حیوانات با قطع حرکات دست و پای خود از تحرک و فعالیت باز می‌ماندند که به‌طور قراردادی به آن بی حرکت شدن (Immobility) می‌گویند. برای اندازه‌گیری زمان بی‌حرکتی، مدت زمان بی‌حرکتی حیوان در طی یک محدودهٔ زمانی مشخص توسط کرونومتر ثبت می‌گردید. در این حالت، افزایش زمان بی‌حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به عنوان اثر بخشی درمان ضد افسردگی ارزیابی می‌شد. زمان‌گیری تمام نمونه‌ها به وسیله یک فرد و به‌صورت blind صورت می‌گرفت. شرایط محیط برای تمام گروه ها یکسان و زمان آزمایش شنای اجباری ۸ بود. در روند اجرای آزمایش، کلیه ضوابط مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران در مورد حیوانات رعایت می‌گردید.

مواد و محلول‌ها:

از مواد و محلول‌های زیر در آزمایش ها استفاده گردید:

پودر ریزوم زنجبیل (گل دارو، اصفهان)، استرپتوزوتوسین (سیگما، امریکا)، متانول (مرک، آلمان)، دی اتیل اتر (مرک، آلمان)، روغن آفتاب گردان (روت، آلمان).

آنالیز آماری:

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار Graph Pad Prism (Version ۵) صورت می‌گرفت. نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است. برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون‌های آماری T test، آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه و یا مکرر و متعاقب آن از تست Newman-Keuls استفاده می‌شد. تفاوت با $p < ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌گردید.

یافته‌ها

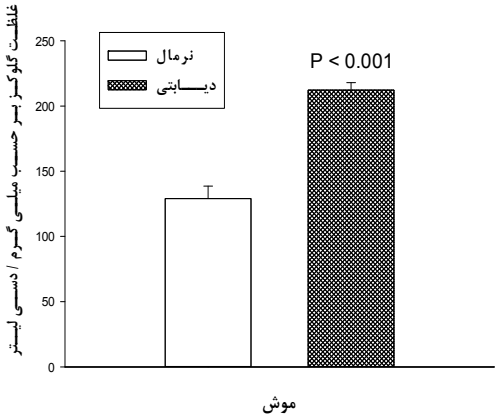
دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین:

تزریق داخل صفاقی تک دوز mg/kg ۱۰۰ استرپتوزوتوسین یک هفته قبل از نمونه‌برداری خونی، به

www.SID.ir

Archive of SID

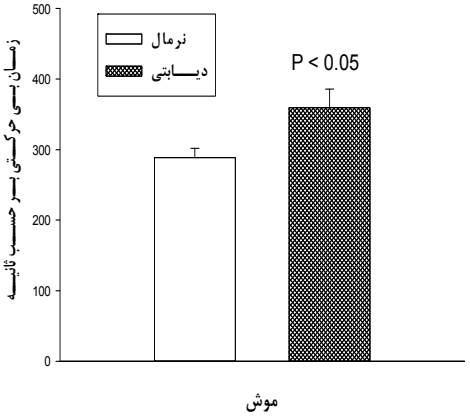
طـور معنـی‌داری ($p <$ ۰/۰۰۱) سـطح گلـوکز خـون را نسبت به گروه کنترل افزایش داد. افزایش سطح گلوکز خون بـه بـالاتر از ۱۸۰ mg/cl بـه‌عنـوان دیابـت ناشـی از استرپتوزوتوسین تلقی گردید (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: تغییرات غلظت خونی گلوکز ناشی از تزریق استرپتوزوتوسین تعداد حیوانات در گروه نرمال ۷ موش و در گروه دیابتیک ۹ موش بود.
$p<$۰/۰۰۱ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

اثر دیابت بر زمان بی‌حرکتی موش‌ها در تست شنای اجباری:

زمان بی حرکتی موش ها در تست شنای اجباری به طور معنی‌داری ($p <$ ۰/۰۵) در موش های دیابتی افزایش یافت (نمودار شماره ۲).



تصویر شماره ۲: اثر دیابت بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری. تعداد حیوانات در هر گروه ۶ موش بود.
$p<$۰/۰۵ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

Time Course اثر عصاره متانولی زنجبیل بر سطح گلوکز:

بـه مـوش‌هـای دیـابتی، عصـاره متـانولی زنجبیـل (۱۷۵ mg/kg، ۳۵۰ و ۷۰۰) از راه داخـل صـفاقی تزریـق گردید. سطح گلوکز خون حیوانات در زمان‌های ۰ (قبل از تزریق)، ۴۵، ۹۰ و ۱۳۵ دقیقـه پـس از تزریـق عصـاره زنجبیل اندازه‌گیـری شـد. تعـداد حیوانـات در هـر زمـان مورد آزمایش، ۷ موش بـود. مـاکزیمم اثـر ضـد دیـابتی عصاره زنجبیل، ۴۵ دقیقه پس از تزریق عصاره به دسـت آمد. این اثر برای دوز ۷۰۰ میلی‌گرم/ کیلـوگرم عصـاره زنجبیل معنـی‌دار بـود ($p <$ ۰/۰۲۴۳، F (۷/۵۴) =۲/۳۷۳) (نمودارهای شماره ۳ و ۴). در ارزیابی اثر ضـد افسـردگی، زمان ۴۵ دقیقه‌ای تزریـق بـرای عصـاره زنجبیـل انتخـاب گردید.

اثر ضد افسردگی عصاره زنجبیل در موش‌های غیر دیابتی:

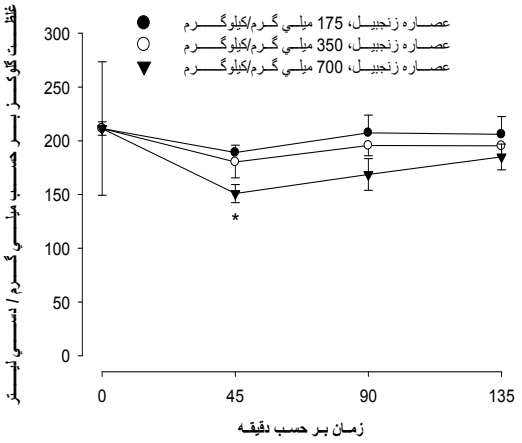
به موش‌های غیر دیابتی، عصاره زنجبیل با دوزهـای ۱۷۵ mg/kg، ۳۵۰ و ۷۰۰ تزریق گردید. ۴۵ دقیقـه پـس از تزریق، زمان بی‌حرکتی موش‌ها در تست شنای اجبـاری اندازه‌گیری شد. دوزهای ۳۵۰ و ۷۰۰ میلی‌گـرم/ کیلـوگرم عصـاره زنجبیـل بـه‌طـور معنـی‌داری زمـان بـی‌حرکتـی مـوش‌هـای غیردیـابتی را کـاهش دادنـد ($p <$ ۰/۰۲۳۷، F (۳/۲۰) =۳/۹۲۱) ولـی دوز ۱۷۵ میلـی‌گـرم/کیلـوگرم عصاره زنجبیل در کاهش زمان بی‌حرکتـی بـی اثـر بـود (نمودار شماره ۵).

اثر ضد افسردگی عصاره زنجبیل در موش‌های دیابتی:

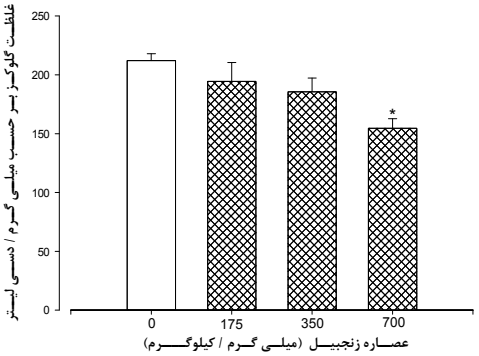
به موش‌های دیابتی، عصاره زنجبیل بـا دوزهـای ۱۷۵، ۳۵۰mg/kg و ۷۰۰ تزریـق گردیـد. ۴۵ دقیقـه پـس از تزریق، زمان بی حرکتی موش‌ها در تسـت شـنای اجبـاری اندازه‌گیری شـد. تمـامی دوزهـای تزریـق شـده عصـاره زنجبیل (۱۷۵، ۳۵۰ و ۷۰۰ میلی‌گرم/کیلـوگرم) بـه طـور معنی‌داری زمان بی حرکتـی مـوش هـا را کـاهش دادنـد ($p <$ ۰/۰۰۰۱، F (۳/۲۸) =۱۰/۶۶) (تصویر شماره ۶).

www.SID.ir

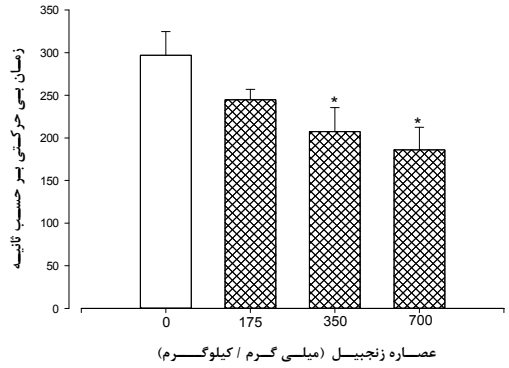
Archive of SID



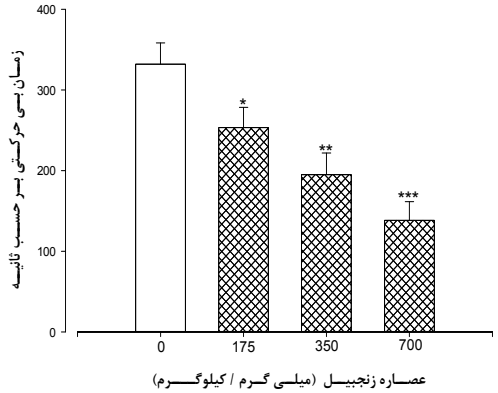
نمودار شماره ۳: Time Course اثر عصاره زنجبیل بر غلظت گلوکز خون در موش های دیابتی
$p<0/05$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.



نمودار شماره ۴: اثر ضد دیابتی عصاره زنجبیل در دقیقه ۴۵ پس از تزریق تعداد حیوانات در گروه کنترل ۹ موش و در گروه های دریافت کننده عصاره ۸ موش بود.
$p<0/01$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

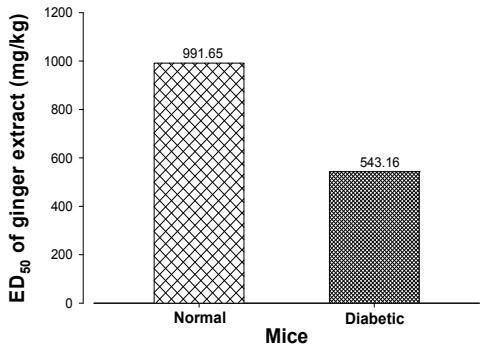


نمودار شماره ۵: اثر ضد افسردگی عصاره زنجبیل در موش های غیر دیابتی تعداد حیوانات در هر گروه ۶ موش بود.
$p<0/05$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.



نمودار شماره ۶: اثر ضد افسردگی عصاره زنجبیل در موش های دیابتی تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود.
$p<0/05$ *، $p<0/01$ ** و $p<0/001$ *** تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

محاسبه Effective dose (ED_{50}) عصاره زنجبیل در موش‌های غیردیابتی و دیابتی. به موش های غیردیابتی و دیابتی، عصاره زنجبیل با دوزهای ۱۷۵، ۳۵۰ و ۷۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم تزریق گردید. ۴۵ دقیقه پس از تزریق، زمان بی حرکتی موش‌ها در تست شنای اجباری اندازه‌گیری شد. با استفاده از آنالیز رگرسیون، ED_{50} عصاره زنجبیل در موش های غیردیابتی و دیابتی محاسبه گردید. بر حسب ED_{50} محاسبه شده، Potency عصاره زنجبیل در موش‌های دیابتی به طور قابل توجهی بیشتر از موش‌های غیردیابتی بود (نمودار شماره ۷).



نمودار شماره ۷: ED_{50} محاسبه شده عصاره زنجبیل در موش های غیر دیابتی و دیابتی تعداد حیوانات در گروه غیردیابتی ۶ موش و در گروه دیابتی ۸ موش در هر دوز تجویزی بود.

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

در این مطالعه، اثر ضدافسردگی عصاره متانولی زنجبیل در موش‌های غیر دیابتی و دیابتی با تست شنای اجباری مورد بررسی قرار گرفت. مهم‌ترین نتایج به دست آمده به شرح زیر می‌باشد:

الف- تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین با ایجاد دیابت آشکار، زمان بی‌حرکتی موش‌ها را در تست شنای اجباری افزایش داد.

ب- تزریق داخل صفاقی عصاره متانولی زنجبیل سطح گلوکز خونی موش‌های دیابتی را در دوز mg/kg ۷۰۰، به طور معنی‌دار کاهش داد.

پ- عصاره متانولی زنجبیل زمان بی‌حرکتی موش‌های دیابتی و غیردیابتی را در تست شنای اجباری کاهش داد. این کاهش، در موش‌های دیابتی برجسته‌تر بود.

ت- بر حسب ED_{50} محاسبه شده، قدرت اثر عصاره متانولی زنجبیل در کاهش زمان بی‌حرکتی در موش‌های دیابتی بیشتر از موش‌های غیردیابتی بود.

نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که اثر ضد دیابتی عصاره متانولی زنجبیل در کاهش علایم افسردگی موش‌ها در تست شنای اجباری مؤثر است. افسردگی را نشانگان بالینی نهایی یک وضعیت ناهمگون می‌دانند و معتقدند داروهای ضد افسردگی، صرف نظر از تمایل ویژه به یکی از آمین‌های بیوژنیک، تقریباً در دو سوم مبتلایان به افسردگی به یک اندازه مؤثرند(۱۹). تنوع داروهای ضد افسردگی که طی دهه گذشته وارد بازار شده‌اند، دلیل واضحی بر ناهمگونی بیوشیمیایی افسردگی است. سایکوفارماکولوژی مدرن با مطالعه راه‌های عصبی، علاوه بر فراهم کردن بینش نسبت به ساز و کارهای مولکولی سیناپس‌های عصبی، به رمز گشایی نحوه عمل داروهای ضد افسردگی پرداخته است. نتیجه این مطالعات منجر به پذیرش نظریه آمین‌های بیوژنیک در افسردگی شده است. طبق این نظریه، نوروترانسمیترهای مختلفی مانند نوراپی نفرین و سروتونین در پاتوژنز افسردگی نقش دارند و کاهش مزمن غلظت سیناپسی این آمین‌ها منجر به بروز علایم افسردگی می‌شود(۲۰). مطالعات نوروسایکو فارماکولوژیک نشان داده است، تغییرات هورمونی و نوروشیمیایی ناشی از دیابت می‌تواند در بروز افسردگی نقش داشته باشد(۷، ۸). به‌طور مثال، در تست شنای اجباری، مدت زمان بی‌حرکتی در موش دیابتی بیشتر از موش‌های نرمال است و درمان با انسولین این حالت را معکوس می‌کند(۲۱). علاوه بر این، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین و مهار کننده‌های مونوآمین اکسیداز می‌توانند با تنظیم آزادسازی انسولین و کنترل سطح گلوکز خون، علایم دیابت و افسردگی را هم زمان بهبود بخشند(۱۱). افسردگی ناشی از دیابت ممکن است به تغییرات کیفیت زندگی ناشی از وجود بیماری‌های مزمن و یا درمان آن‌ها مربوط باشد. و یا این‌که، متعاقب تغییرات نوروشیمیایی ایجاد شده توسط دیابت به وجود آید. بیشترین مطالعات نوروشیمیایی افسردگی، به تغییرات عملکرد نوروترانسمیترهای سروتونین، نوراپی نفرین و گاما آمینو بوتیریک اسید (گابا) مربوط است(۲۶-۲۲). کاهش سطح تریپتوفان مغزی و کاهش سوخت و ساز کاتکول آمین ها و سروتونین در موش‌های صحرایی دیابتی، پیشنهاد کننده کاهش فعالیت مونوآمین‌ها در افسردگی ناشی از دیابت است(۱۰). در دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین، مشخص شده است که غلظت سروتونین، نوراپی نفرین و گابا در قسمت‌های مختلف مغز به ویژه قسمت بطنی میانی هیپوتالاموس نامتعادل است و عصاره متانولی زنجبیل قادر است با آزادکردن سروتونین، نوراپی نفرین و گابا، غلظت سیناپسی این نوروترانسمیترها را متعادل کند(۲۷،۲۵). عملکرد تحریکی عصاره زنجبیل در سیستم سروتونین که به‌صورت تحریک مستقیم گیرنده‌های $5\text{-}HT_3$ تظاهر می‌کند، ترشح انسولین را افزایش داده و سطح خونی گلوکز را کاهش می‌دهد. به همین دلیل، عصاره زنجبیل می‌تواند علایم دیابت و افسردگی ناشی از آن را بهبود بخشد(۲۸).

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعه حاضر با مطالعات فوق تطابق دارد، ولی نقش انسولین در عملکرد ضد افسردگی عصاره زنجبیل به علت کاربرد استرپتوزوتوسین غیر محتمل است. در مطالعه حاضر، دوز ۷۰۰ mg/kg عصاره زنجبیل حداکثر اثر ضد افسردگی را در موش دیابتی تست شنای اجباری نشان داد. نکته قابل توجه در این مورد، کاهش معنی دار سطح گلوکز با تجویز دوز ۷۰۰ mg/kg عصاره زنجبیل میباشد. این نتایج پیشنهاد می‌کند، در عملکرد ضد افسردگی عصاره زنجبیل، کاهش سطح گلوکز نقش دارد. به عبارت دیگر، بهبود علایم دیابت توسط عصاره زنجبیل می‌تواند علایم افسردگی را تعدیل نماید. اثرات ضد دیابتی زنجبیل در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. به طور مثال، Al-Amin و همکاران در سال ۲۰۰۶ پتانسیل ایجاد هیپوگلیسمی عصاره آبی زنجبیل خام را در موش‌های صحرایی که با استوپتوزوتوسین دیابتی شده بودند، در یک پریود ۷ هفته‌ای مطالعه کردند. در این مطالعه، سرم خون ناشتا حیوانات برای تعیین سطوح گلوکز، کلسترول و تری گلیسرول آنالیز شد. موش‌های صحرایی که به آن‌ها استوپتوزوتوسین تزریق شده بود، هیپرگلیسمی و افت وزن محسوسی را نشان دادند. تزریق عصاره زنجبیل خام به این حیوانات، به شکلی واضح سطوح گلوکز، کلسترول و تری گلیسرول و همچنین سطح پروتئین ادرار را کاهش داد. در این راستا، موش‌های صحرایی دیابتی تحت درمان با زنجبیل، علاوه بر حفظ کردن وزن اولیه خود، میزان آب مصرفی و خروجی ادرار خود را نیز کاهش دادند(۶).

Kadnur و Goyal در سال ۲۰۰۵، گزارش کرده‌اند که درمان با عصاره متانولی ریزوم خشک زنجبیل موجب کاهش معنی‌دار سطوح افزایش یافته لیپید القاء شده با فروکتوز، وزن بدن و هیپرگلیسمی در موش صحرایی می‌شود. درمان با عصاره اتیل استاتی زنجبیل که غلظت ۶- جینجرول آن کمتر از عصاره متانولی است، تغییر معنی‌داری روی پارامتر اخیر ندارد ولی بر روی کاهش لیپید و کاهش وزن مؤثر است. این نکته مشخص می‌کند که عصاره متانولی زنجبیل نسبت به عصاره اتیل استاتی اثر قوی تری در هیپرلیپیدمی ناشی از فروکتوز همراه با مقاومت به انسولین دارد. و این اثر به غلظت ۶- جینجرول موجود در عصاره ها بستگی دارد(۴). در مطالعه دیگر، همان پژوهشگران عصاره‌های متانولی زنجبیل را برای هشت هفته به موش‌های کوچک آزمایشگاهی تجویز کردند و دریافتند که عصاره مذکور علاوه بر کم کردن چاقی القاء شده با گلدتیوگلوکز، سطوح گلوکز و انسولین را کاهش می‌دهد و حساسیت به انسولین را بالا می برد(۵).

امروزه مهارکننده های آلدوز ردوکتاز از نظر داشتن پتانسیل درمانی در دیابت و عوارض آن بدون افزایش ریسک هیپوگلیسمی مورد توجه قرار گرفته‌اند(۲۹). تحقیق در مورد ترکیبات مهار کننده آلدوز ردوکتاز موجود در زنجبیل منجر به جداسازی ۵ ترکیب فعال گردیده است که دو ترکیب آن یعنی ۲-(۴- هیدروکسی -۳- متوکسی فنیل) اتانول و ۲-(۴- هیدروکسی -۳- متوکسی فنیل) اتانوئیک اسید از مهارکننده‌های بسیار خوب آلدوز ردوکتاز انسانی با IC_{50} ۱/۹ ± ۱۹/۲ و ۱/۱ ± ۱۸/۵ میکرو مولار هستند. علاوه بر این، ترکیبات فوق نه تنها تجمع سوربتیول در گلبول قرمز را مهار می‌کنند، بلکه تجمع گالاکتیتول در عدسی ۳۰ درصد از موش‌های صحرایی مبتلا به کاتاراکت ناشی از تغذیه با گالاکتوز را نیز کاهش می‌دهند. این نتایج، پیشنهاد کننده اثر حفاظتی زنجبیل در کاهش عوارض ناشی از دیابت و بهبود علایم آن می‌باشد. بنابراین، مصرف مکمل‌های غذایی حاوی زنجبیل می‌تواند در درمان بیماری دیابت سودمند باشد و از عوارض نوروشیمیایی بیماری بکاهد(۳۰).

گابا از دیگر نوروترانسمیترهای دخیل در افسردگی می‌باشد(۳۱، ۳۲). سطح پلاسمایی گابا در افراد افسرده ۱۵ درصد کمتر از افراد عادی است و غلظت آن در مایع مغزی- نخاعی ارتباط معکوسی با شدت افسردگی

www.SID.ir

Archive of SID

دارد(۳۱، ۳۳). درمان با داروهای ضد افسردگی می‌تواند غلظت گابای خارج سلولی را در نقاط مختلف مغزی افزایش دهد(۳۴). علاوه بر این، درمان مزمن با داروهای ضد افسردگی، دانسیته رسپتورهای $GABA_A$ کورتیکال را کاهش و دانسیته رسپتورهای $GABA_B$ کورتیکال و هیپوکامپ را افزایش می‌دهد(۳۶،۳۵). ابتلا به افسردگی پیشرفته در بیماران دیابتی ۳۰ درصد بیشتر از افراد غیر دیابتی است(۳۷).

مطالعات مربوط به گابا نشان داده است که این نوروترانسمیتر مهاری در سلول‌های بتای پانکراس با غلظت بالا و مشابه با غلظت آن در مغز یافت می‌شود(۳۸). گیرنده‌های گابا موجود در سلول‌های جزیره‌ای پانکراس اهمیت خاصی در ترشح انسولین در انسان و جوندگان دارند. علاوه براین، کاهش غلظت گابا در سلول‌های جزیره ای پانکراس با نقص سنتز و آزاد سازی انسولین در افراد دیابتی همراه است(۳۹). با وجود کاهش غلظت گابا در مایع مغزی- نخاعی بیماران افسرده، تاکنون ارتباط بین کاهش غلظت گابا در مغز بیماران دیابتی و تغییرات رفتاری ناشی از دیابت مشخص نشده است(۳۳، ۴۰). تداخل بین هموستاز گلوکز و گابا پیچیدگی زیادی ناشی از گوناگونی اثر متقابل سیستم گابا- ارژیک و بیوشیمی گلوکز در سلول‌های پستانداران دارد. انسولین باعث کاهش برداشت آستروسیت گابا، افزایش گابای خارج سلولی و افزایش تعداد گیرنده‌های فانکشنال گابا نوع A در نورون های پس سیناپسی می شود(۴۱، ۴۲). در این راستا، دیازپام می‌تواند هیپرگلیسمی القاء شده با مصرف بیش از حد گلوکز و سطح انسولین پلاسمایی در موش‌های صحرایی دیابتی را به ترتیب کاهش و افزایش دهد(۴۳). علاوه بر این، مشخص شده است که دوزهای کم کلونازپام در موش‌های غیر دیابتی موجب کاهش ۲۰ درصدی سطح گلوکز مغز بدون تغییر در سطح گلوکز خون می گردد(۴۴). نکته قابل توجه در این مورد، کاربرد بالینی کلونازپام به عنوان یک داروی مکمل در درمان افسردگی است(۴۵). در مطالعات پایه و پیش بالینی نیز، مشخص شده است که کلونازپام رفتارهای شبه افسردگی را در موش‌های دیابتی تست شنای اجباری کاهش می‌دهد(۴۶). این یافته‌ها، اهمیت عملکرد گابا در افسردگی ناشی از دیابت را توصیف می کند.

مطالعه Vishwakarma و همکاران نشان داده است که ناهماهنگی حرکتی ایجاد شده توسط دیازپام در تست روتارود توسط عصاره ریزوم زنجبیل تقویت می‌شود(۴۷). علاوه بر این، در تست ماز به علاوه، حیوانات درمان شده با عصاره زنجبیل سکنی گزینی کمتری در بازوی بسته داشتند. این نتایج، پیشنهاد کننده خواص تقویتی عصاره زنجبیل بر عملکرد گابا و اثر ضد اضطرابی آن است. ارزیابی غلظت گلوکز خارج سلولی، معمولاً بیان کننده حالت پایدار بین تحویل گلوکز به مغز و نیاز متابولیک نورون‌ها و سلول‌های گلیال است(۴۸). مشخص شده است که میزان گلوکز مغز در موش‌های صحرایی دیابتی ۴۵ درصد بیشتر از حیوانات غیر دیابتی است و همچنین، میزان گلوکز خون موش‌های صحرایی دیابتی بیشتر از ۲۵۰ درصد نسبت به انواع غیر دیابتی تفاوت دارد. مکانیسم‌های هموستاز گلوکز ممکن است نورون‌های حساس به گلوکزی را درگیر کند، که وضعیت متابولیکی بدن را چک می کنند(۴۹).

در نورون‌های تحریک شونده با گلوکز، سطوح گلوکزی که در شرایط هیپرگلیسمی مشاهده می‌شود، کانال K_{ATP} را غیر فعال می کند. این عمل با افزایش دادن سرعت برانگیختگی نورون‌ها، آزادسازی گابا و دیگر نوروترانسمیترها را افزایش می‌دهد(۵۰). استرپتوزوتوسین که عامل القا دیابت است، تمایل بالایی برای اتصال به سایت سولونیل اوره در نورون‌های گابا دارد و می‌تواند آزادسازی گابا را افزایش دهد(۵۱). افزایش مقادیر خارج سلولی گابا در مغز موش‌های صحرایی که با استرپتوزوتوسین دیابتی شده بودند، اثبات شده است(۲۵). ولی در طی روند شنای اجباری،

www.SID.ir

Archive of SID

مشخص شده است که مقادیر خارج سلولی گابا در نقاط مختلف مغزی کاهش می‌یابد(۵۲). به‌طورکلی، با دلایل ذکر شده سطوح پایه گابا در مغز موش‌های صحرایی که با استرپتوزوتوسین دیابتی شده‌اند، در طی تست شنای اجباری تغییر نمی‌یابد(۵۳). ولی عصاره زنجبیل ممکن است این توازن را به نفع افزایش سطح گابا تغییر دهد(۴۷). در این حالت، می‌توان انتظار داشت که عصاره متانولی زنجبیل بتواند از طریق تقویت عملکرد گابا اثر ضد افسردگی خود را در موش‌های دیابتی اعمال کند. تأیید این فرضیه، به انجام آزمایشات بیشتری نیاز دارد.

اخیراً، تأیید شده است که عصاره زنجبیل اثر آگونیستی مستقیم بر روی رسپتورهای پس سیناپسی کولینرژیک موسکارینی M_3 دارد. علاوه بر این، با مهار فعالیت اتورسپتورهای پیش سیناپسی موسکارینی، می‌تواند آزادسازی استیل کولین را افزایش دهد و به‌طور غیر مستقیم دیگر رسپتورهای موسکارینی را تحریک نماید(۵۴). مشخص شده است که تحریک عصب محیطی واگ، سطح انسولین در گردش را افزایش می‌دهد(۵۵). مطالعات آناتومیکی نشان داده است که منشاء این فیبرهای وابران واگ، هسته ambiguous و هسته حرکتی خلفی است که مستقیما وارد پانکراس می‌شوند(۵۶). در سلول‌های بتای پانکراس، انواع گیرنده‌های موسکارینی وجود دارند(۵۷) که اثرات تحریکی استیل کولین واگ را بر روی آزادسازی انسولین واسطه گری می‌کنند(۵۸،۵۷). گیرنده M_3 موسکارینی مهم‌ترین گیرنده کولینرژیک موجود در سلول‌های بتای پانکراس است که در آزاد سازی انسولین نقش دارد(۵۹). علاوه بر این، دانسیته گیرنده‌های M_1 موسکارینی موجود در هیپوتالاموس، ساقه مغز و سلول‌های جزیره ای پانکراس در موش‌های صحرایی دیابتیک کاهش می یابد و درمان با انسولین این روند را معکوس می‌کند(۶۰). با وجود این که، پایرنزپین (آنتاگونیست گیرنده M_1) ترشح انسولین القاء شده با استیل کولین را مهار می‌کند(۵۷)، نقش گیرنده های M_1 و M_3 در تنظیم فعالیت مرکزی کولینرژیک در شرایط دیابتیک و درمان با انسولین به وبی مورد بررسی قرار نگرفته است(۵۷).

استرپتوزوتوسین یک ترکیب سمی برای سلول‌های بتای پانکراس است، می‌تواند با تخریب این سلول‌ها، دیابت ملیتوس وابسته به انسولین ایجاد کند. این یافته، پیچیدگی هایی در فهم عملکرد گیرنده‌های M_1 و M_3 در تنظیم آزادسازی انسولین در دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین ایجاد می‌کند، ولی شواهدی در دست است که نشان می‌دهد، گیرنده‌های M_1 و M_3 موسکارینی ساقه مغز و پانکراس حیوانات دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین بطور متفاوتی فعالیت کولینرژیک و سطوح گلوکز خونی را تنظیم می‌کنند(۶۲،۶۱). بنابراین، می‌توان انتظار داشت که عصاره زنجبیل با این مکانیسم در کاهش سطح گلوکز خون و علایم افسردگی در موش‌های دیابتیک القاء شده با استرپتوزوتوسین مؤثر باشد. تأیید این فرضیه مستلزم انجام آزمایشات جدید می‌باشد.

References

1. Awang DVC. Ginger. Can. Pharm.J., 1992; 125: 309-311.
2. Afzal M, Henness S, Menon M, Pesek J, Dhami MS. Ginger: an ethnomedical, chemical and pharmacological review. Drug Metab. Drug Interact. 2001; 18: 159-190.
3. Langner E, Greifenberg S, Gruenwald J. Ginger: history and use. Adv. Ther. 1998; 15: 25-44.
4. Kadnur SV, Goyal RK. Beneficial effects of Zingiber officinaleRoscoe on fructose induced hyperlipidemia and

www.SID.ir

hyperinsulinemia in rats. Indian J. Exp. Biol. 2005; 43: 1161-1164.

5. Goyal RK, Kadnur SV. Beneficial effects of Zingiber officinaleRoscoe on goldthioglucose induced obesity. Fitoterapia 2006; 77: 160-163.
6. Al-Amin ZM, Thomson M, Al-Qattan KK, Peltonen-Shalaby R, Ali M. Anti-diabetic and hypolipaemic properties of ginger (Zingiber officinale) in streptozotocin-induced diabetic rats. Br.J.Nutr. 2006; 96: 660-666.
7. Bellush LL, Rowland NE. Stress and behavior in streptozotocin diabetic rats: Biochemical correlates of passive avoidance learning. Behav. Neurosci. 1989; 103: 144–150.
8. Lustman PJ, Amado H, Wetzel RD. Depression in diabetics: A critical appraisal. Comp. Psychiatry 1983; 24: 65–74.
9. Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. Diabetes Care 1993; 16: 1167–1178.
10. Lustman PJ, Griffith LS, Gavard JA, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. Diabetes Care 1992; 15: 1631–1639.
11. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VMV. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. J. Clin. Psychiatry 1995; 56: 128–136.
12. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature 1977; 266: 730-732.
13. Porsolt RD, Anton G, Blavet N. Behavioural despair in rats: A new model sensetive to antidepressant treatment. Eur. J. Pharmacol. 1978; 47: 379-391.
14. Mague SD, Pliakas AM, Todtenkopf MS. Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the forced swim test in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003; 305: 323-330.
15. Connor TJ, Kelliher P, Harkin A. Reboxetine attenuates forced swim test-induced behavioral and neurochemical alterations in the rat. Eur. J. Pharmacol. 1999; 379: 125-133.
16. Kroczka B, Branski P, Palucha A. Antidepressant-like properties of zinc in rodent forced swim test. Brain Res. Bull. 2001; 55: 297-300.
17. Blazer DG. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, (eds). Kaplan & Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2000; pp: 1298-1308.
18. Kaplan B, SadockVA. Mood disorders, In: Synopsis of psychiatry, 8th edition, Williams & Wilkins, Baltimore, USA, 1998; pp: 524-580.
19. Akiskal HS. Mood disorders: introduction and overview. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; pp:1284-1298.
20. McKinney WT. Animal research and its relevance to psychiatry. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; pp: 545-562.
21. Hilakivi-Clarke LA, Wozniak KM, Durcan MJ, Linnoila M. Behavior of streptozotocin-diabetic mice in test of exploration, locomotion, anxiety, depression and aggression. Physiol. Behav. 1990; 48: 429–433.

www.SID.ir

Archive of SID

22. Crandall EA, Gillis MA, Fernstrom JD. Reduction in brain serotonin synthesis rate in streptozotocin-diabetic rats. Endocrinology 1981; 109: 310–312.
23. Mackenzie RG, Trulson ME. Effects of insulin and strepto streptozotocin-induced diabetes on brain tryptophan and serotonin metabolism in rats. J. Neurochem. 1978; 30: 205–211.
24. Montgomery R. Determination of glycogen. Arch. Biochem. Biophys. 1957; 67: 378–386.
25. Ohtani N, Ohta M, Sugano T. Microdialysis study of modification of hypothalamic neurotransmitters in streptozotocin-diabetic rats. J. Neurochem. 1997; 69: 1622–1628.
26. Trulson ME, Himmel CD. Decreased brain dopamine synthesis rate and increased [3H]spiroperidol binding in streptozotocin-diabetic rats. J. Neurochem. 1983; 44: 1873–1876.
27. Yi, LT, Xu Q, Li YC, Yang L, Kong LD. Antidepressant-like synergism of extracts from magnolia bark and ginger rhizome alone and in combination in mice. Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatry. 2009; 33: 616-624.
28. Heimes K, Feistel B, Verspohl EJ. Impact of the 5-HT_3 receptor channel system for insulin secretion and interaction of ginger extracts. Eur. J. Pharmacol. 2009; 624: 58-65.
29. Giannoukakis N. Drug evaluation: ranirestat-an aldose reductase inhibitor for the potential treatment of diabetic complications. Curr. Opin. Invest. Drug 2006; 7: 916–923.
30. Kato A, Higuchi Y, Goto H, Kizu H, Okamoto T, Asano N, Hollinshead J, Nash RJ, Adachi I. Inhibitory effects of Zingiber officinale Roscoe derived components on aldose reductase activity in vitro and in vivo. J. Agric. Food Chem. 2006; 54: 6640–6644.
31. Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. J. Affect. Disord. 1995; 34: 275–281.
32. Shiah IS, Yatham LN. GABA function in mood disorders: an update and critical review. Life Sci. 1998; 63: 1289–1303.
33. Gerber RH, Hare TA. CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa. Am. J. Psychiatry 1981; 138: 1098–1101.
34. Parent MB, Master S, Kashlub S, Baker GB. Effects of antidepressant / antipanic drug phenelzine and its putative metabolite phenylethydrazine on extracellular g-aminobutyric acid levels in the striatum. Biochem. Pharmacol. 2002; 63: 57–64.
35. Scatton KG, Lloyd P, Zivcovic B, Dennis T, Claustre Y, Dedek J, Arbilla S, Langer SZ, Bartholini G. Fengabine, a novel antidepressant GABAergic agent. ii. Effect on cerebral noradrenergic, serotonergic and GABAergic transmission in the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987; 241: 241–257.
36. Surany-Cadotte BE, Dam TV, Quirion R. Antridepressant–anxiolitic interaction: decreased density of benzodiazepine receptors in rat brain following chronic administration of antidepressants. Eur. J. Pharmacol. 1985; 106: 673–675.
37. Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes, Diabetes Care 1993; 16: 1167–1178.
38. Okada Y. Localization and function of GABA in pancreas islets. In: Erdö, S. L., Bowery, N. G., eds. GABAergic mechanisms in the mammalian periphery. New York: Raven Press; 1986:223–240.
39. Okada Y, Taniguchi H, Baba S. High concentration of GABA in the pancreatic

www.SID.ir

Archive of SID

islets with special emphasis on b cells. In: Okada, Y., Roberts, E., eds. Problems in GABA research: From brain to bacteria. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982:379–386.

40. Petty F. GABA and mood disorders: A brief review and hypothesis. J. Affect. Disord. 1995; 34: 275–281.
41. Figlewicz DP. Endocrine regulation of neurotransmitter transport. Epilepsy Res. 1999; 37: 203– 10.
42. Guyot LL, Diaz FG, O'Regan MH, Song D, Phillis JW. The effect of streptozotocin-induced diabetes on the release of excitotoxic and other amino acids from the ischemic rat cerebral cortex. Neurosurgery 2001; 48:385–91.
43. Gomez R, Asnis N, Tannhauser SL, Barros HMT. GABA agonists differentially modify blood glucose levels of diabetic rats. Jpn. J. Pharmacol. 1999; 80: 327– 31.
44. Ishizuka H, Sawada Y, Ito K, Sugiyama Y, Iga T, Hanano M. Nonlinear relationship between benzodiazepine receptor occupancy and glucose metabolic response in the conscious mouse brain in vivo. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989; 251: 362– 7.
45. Morishita S, Aoki S, Watanbe S. Clonazepam as a therapeutic adjunct to improve the management of psychiatric disorders. Psychiatr. Clin. Neurosci. 1998; 52: 75 –8.
46. Gomez R, Barros HMT. Ethopharmacology of the antidepressant effect of clonazepam in diabetic rats. Pharmacol. Biochem. Behav. 2000; 66: 329– 35.
47. Vishwakarma SL, Pal SC, Kasture VS, Kasture SB. Anxiolytic and antiemetic activity of Zingiber officinale. Phytother. Res. 2002; 16: 621–626.
48. Fray AE, Forsyth RJ, Boutelle M, Fillenz M. The mechanisms controlling physiological stimulated changes in rat brain glucose lactate: a microdialysisstudy. J. Physiol. 1996; 496: 49– 57.
49. Levin BE. Glucose-regulated dopamine release from substantia nigra neurons. Brain. Res. 2000; 874: 158–164.
50. During MJ, Paola L, Davis KE, Kerr D, Sherwin RS. Glucose modulates ratsubstantia nigra GABA release in vivo via ATP-sensitive potassium channels. J. Clin. Invest. 1995; 95: 2403–2408.
51. Levin BE, Dunn-Meynell AA. Effect of streptozotocin-induced diabetes on rat brain sulfonylurea binding sites. Brain Res. Bull. 1998; 46: 513– 8
52. Gomez R, Vargas CR, Wajner M, Barros HMT. Lower in vivo brain extracellular GABA concentration in diabetic rats during forced swimming. Brain Res. 2003; 968: 281– 284.
53. Gomez R, Barros HMT. Clonazepam increases in vivo striatal extracellular glucose in diabetic rats after glucose overload. Pharmacol. Biochem. Behav. 2003; 76: 443–450.
54. Ghayur MN, Khan AH, Gilani AH. Ginger facilitates cholinergic activity possibly due to blockade of muscarinic autoreceptors in rat stomach fundus. Pak. J. Pharm. Sci. 2007; 20: 231–235.
55. Balakrishnan S, Mathew J, Antony S, Paulose CS. Muscarinic M1, M3 receptors function in the brainstem of streptozotocin induced diabetic rats: Their role in insulin secretion from the pancreatic islets as a function of age. Eur. J. Pharmacol. 2009; 608: 14–22.

www.SID.ir

Archive of SID

56. Bereiter DA, Rohner-Jeanrenaud F, Berthoud HR, Jeanrenaud B. CNSmodulation of pancreatic endocrine function. Multiple modes of expression. Diabetologia 1981; 20: 417–425.
57. Iismaa TP, Kerr EA, Wilson JR, Carpenter L, Sims N, Biden TJ. Quantitative and functional characterization of muscarinic receptor subtypes in insulin secreting cell lines and rat pancreatic islets. Diabetes 2000; 49: 392–398.
58. Gilon P, Henquin JC. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function. Endocr. Rev. 2001; 22: 65–604.
59. Duttaroy A, Zimliki CL, Gautam D, Cui Y, Mears D, Wess J. Muscarinic stimulation of pancreatic insulin and glucagon release is abolished in M3 muscarinic acetylcholine receptor-deficient mice. Diabetes 2004; 53: 1714–1720.
60. Gireesh G, Balarama Kaimal S, Peeyush Kumar T, Paulose CS. Decreased muscarinic M1 receptor gene expression in the ypothalamus, brainstem and pancreatic islets of streptozotocin-induced diabetic rats. J. Neurosci. Res. 2007; 86: 947–953.
61. Paik SG, Fleischer N, Shin SI. Insulin-dependent diabetes mellitus induced by subdiabetogenic doses of streptozotocin: obligatory role of cell mediated autoimmune processes. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1980; 77: 6129–6133.
62. Like AA, Rossini AA. Streptozotocin-induced pancreatic insulitis: new model of diabetes mellitus. Science 1976; 193: 415–417.

www.SID.ir