Archive of SID

فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۵، شماره ۲، پائیز و زمستان ۸۰

مقایسه اثر بروموکریپتین و کینپیرول بر سطح گلوکز پلاسما در موش کوچک آزمایشگاهی

افسانه الیاسی ، هدایت صحرایی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

چکیده

دوپامین یکی از نوروترانسمیترهای مهم مغز است که اثرات خود را از طریق گیرنده‌های شبه D_1 و D_2 اعمال می‌نماید. نقش این سیستم در القاء هیپرگلیسمی به اثبات رسیده است. ما قبلا نشان دادیم که اثر تحریک سیستم دوپامینی بر روی سطح گلوکز پلاسما احتمالا توسط رسپتورهای شبه D_2 اعمال می‌گردد. در این پژوهش، دو آگونیست انتخابی گیرنده D_2 یعنی بروموکریپتین و کینپیرول جهت بررسی بیشتر نقش این گیرنده و همچنین مقایسه اثر این دو آگونیست بر روی سطح گلوکز پلاسما مورد استفاده قرار گرفت.

در این تحقیق از موش‌های سوری استفاده شد. خون‌گیری از حیوان با روش Stone از Retro Orbital Sinus انجام گرفت و سطح گلوکز پلاسما به روش ارتوتولوئیدین اندازه‌گیری شد. جهت آنالیز آماری داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید و در تمام حالات $P<0/05$ به عنوان پاسخ معنی‌دار در نظر گرفته شد. بروموکریپتین (۲ mg/kg و ۰/۵ ، ۰/۱۲۵) سبب افزایش گلوکز پلاسما به طور وابسته به دوز و وابسته به زمان گردید. هیپرگلیسمی حاصل از آن توسط سولپیراید ۲۵mg/kg افزایش و توسط سولپیراید ۱۰۰mg/kg و دومپریدون ۳۰mg/kg کاهش یافت. اثر مهارکنندگی سولپیراید بر هیپرگلیسمی ایجاد شده از همان لحظات ابتدایی بعد از تزریق مشاهده شد. در حالی که اثر ممانعت کنندگی دومپریدون از ساعت دوم به بعد مشاهده گردید. کینپیرول (۱ mg/kg و ۰/۵ ، ۰/۲۵) به طور وابسته به دوز و زمان سبب هیپرگلیسمی گردید که این اثر توسط دومپریدون ممانعت شد. اثر مهار کنندگی دومپریدون از همان لحظات اول بعد از تزریق مشاهده شد. نتایج ما نشان می‌دهند، بروموکریپتین از طریق مکانیزم‌های محیطی و مرکزی و کینپیرول از طریق مکانیزم‌های محیطی سبب هیپرگلیسمی می‌گردند و هیپرگلیسمی حاصل از بروموکریپتین عمدتا از طریق گیرنده D_2 و افزایش گلوکز پلاسما توسط کینپیرول احتمالا از طریق گیرنده‌های دیگر دوپامینی غیر حساس به سولپیراید اعمال می‌شود و این دو دارو احتمالا از طریق مسیرهای متابولیکی متفاوت سبب بروز این پدیده می‌گردند.

واژه‌های کلیدی : سیستم دوپامینرژیک، گلوکز پلاسما، کینپیرول، بروموکریپتین.

مقدمه

دوپامین از نوروترانسمیترهای مهم کاتکول آمینی در مغز است که در کنترل اعمالی مانند : حرکت، احساسات،

www.SID.ir

Archive of SID

دریافت غذا و تنظیم اندوکرینی نقش دارند.

اولین بار Kebabian و Calne حضور گیرنده‌های دوپامینی D_1 و D_2 را در سیستم اعصاب مرکزی توسط مطالعات بیوشیمیایی اعلام نمودند [۳]. طی ده سال گذشته، سه گیرنده دیگر دوپامین به اسامی D_3 [۹]، D_4 [۱۷] و D_5 [۱۴، ۱۲] معرفی شدند. هنوز طبقه‌بندی گیرنده‌های دوپامینی و D_1 و D_2 قابل قبول است. زیرا به دلیل شباهت‌های ساختمانی، گیرنده‌های D_1 و D_5 به عنوان گیرنده‌های شبه D_1 و گیرنده‌ای D_2، D_3 و D_4 به عنوان گیرنده‌های شبه D_2 طبقه‌بندی می‌شوند. گزارش‌هایی در مورد افزایش قند خون به دنبال تجویز آگونیست‌های گیرنده دوپامینی از طریق گیرنده‌های دوپامین و آدرنورسپتور وجود دارد [۱۵، ۸، ۷، ٤]

ما قبلا نشان دادیم که سیستم دوپامینرژیک دارای اثر دوگانه بر روی سطح گلوکز پلاسما است. به نحوی که احتمالا اثر تحریکی آن توسط گیرنده D_2 و اثر مهاری آن احتمالا توسط برهم کنش آناتومیکی و فیزیولوژی بین سیستم‌های عصبی و یا اثر گیرنده‌های ناشناخته دوپامینی اعمال می‌شود که برای فعال شدن آنها نیاز به زمان بیشتری دارد [۱۹]. بروموکریپتین به عنوان آگونیست محیطی و مرکزی گیرنده D_2 دوپامین [۲] سبب افزایش گلوکز پلاسما می‌گردد [۵]. در گزارش دیگری آمده است که هیپرگلیسمی حاصل از بی‌حرکت کردن موش در داخل Restrainer با تجویز بروموکریپتین از بین می‌رود و احتمالا هیپرگلیسمی حاصل از بی‌حرکت کردن حیوان، حاصل از تغییر فعالیت رسپتور دوپامینی D_2 مرکزی است [۵]. کینپیرول به عنوان آگونیست انتخابی گیرنده D_2 محیطی و مرکزی [۲] شناخته شده است که تمایل بیشتری برای گیرنده D_3 [۹] دارد. اخیرا به گزارش شده است که کینپیرول نیز سبب هیپرگلیسمی می‌شود [۱۶].

تحقیق حاضر به این منظور صورت گرفته است که از چند نقطه نظر دو ماده فوق (بروموکریپتین و کینپیرول)، را مقایسه نماید. اولا اثر بروموکریپتین و کینپیرول را به عنوان آگونیست‌های انتخابی D_2 محیطی و مرکزی در تغییر سطح گلوکز پلاسما گلوکز پلاسما نسبت به زمان مورد بررسی قرار دهد. ثانیا با بکار بردن آنتاگونیست D_2 محیطی - مرکزی و آنتاگونیست D_2 محیطی، اثر این دو ماه را در این پدیده مقایسه کند. ثالثا نقش احتمالی گیرنده D_3 و احتمال تفاوت دو ماده فوق را در تغییر سطح گلوکز پلاسما بررسی نماید.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش : در این آزمایشات از موش‌های سوری نر آلبینو با وزن ۲۵-۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در حیوان‌خانه با سیکل شبانه‌روزی طبیعی و درجه حرارت کنترل شده نگاهداری می‌شدند. موش‌ها در طول آزمایش از غذا محروم می‌شدند.

داروها : بروموکریپتین (Sandoz سوئیس)، کینپیرول (LY171555) (RBI آمریکا)، سولپیراید (Sigma آمریکا) SCH13390 (RBI آمریکا)، دومپریدون.

تمام داروها در آب مقطر حل می‌شدند به استثناء بروموکریپتین که با کمک اسید تارتریک و یک قطره الکل اتیلیک در آب مقطر حل می‌گردید. داروها با حجم یک میلی‌لیتر به ازای هر ۱۰ گرم وزن حیوان تزریق می‌شدند. کینپرول به صورت داخل صفاقی (i.p.) و سایر داروها به صورت زیرجلدی (SC) تزریق می‌گردیدند.

روش آزمایش : حیوانات به صورت گروه‌های هشت‌تایی به آزمایشگاه منتقل می‌شدند و بعد از گذشت نیم ساعت، آزمایشات شروع می‌شد. در طول آزمایش، هر نیم ساعت خون‌گیری از Retro orbital sinus توسط میکروپیپت ۱۰۰ میکرولیتر با روش Stone انجام شد[۱۱]. بعد از

www.SID.ir

Archive of SID

جداسازی سرم، میزان گلوکز به روش ارتوتولوئیدین اندازه‌گیری گردید.

تجزیه و تحلیل آماری : به منظور بررسی نتایج از ملاک‌های آماری Student t-test و آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید و در تمام حالات $P<0/05$ به عنوان پاسخ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

بررسی اثر بروموکریپتین بر سطح گلوکز پلاسما :

سه گروه حیوان به ترتیب دوزهای ۲ mg/kg و ۰/۵ و ۰/۱۲۵ از دارو را دریافت نمودند. گروه چهارم و پنجم حیوانات به ترتیب سالین (گروه کنترل) و کمک حلال بروموکریپتین (گروه Vehicle) را دریافت نمودند. بروموکریپتین ۰/۱۲۵ mg/kg اثری بر سطح گلوکز پلاسما نداشت. در حالی که دوزهای ۲ mg/kg و ۰/۵ سبب هیپرگلیسمی گردید. این اثر به طور وابسته زمان بروز یافت به نحوی که بیشترین اثر آن در دقیقه ۱۵۰ مشاهده شد ($P<0/0001$) (شکل ۱).

بررسی اثر سولپیراید بر هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین :

این آزمایش در دو سری انجام شد :

الف) بررسی اثر سولپیراید ۲۵ mg/kg : به سه گروه حیوان، در ابتدا سولپیراید ۲۵ mg/kg تزریق شد. سپس ۹۰ دقیقه بعد، بروموکریپتین در دوزهای ۲ mg/kg و ۰/۵ و ۰/۱۲۵ به ترتیب سه گروه فوق تزریق شد. در سه گروه کنترل، ابتدا سالین و ۹۰ دقیقه بعد، به ترتیب دوزهای ۲ mg/kg و ۰/۵ و ۰/۱۲۵ بروموکریپتین را دریافت کردند. اندازه‌گیری گلوکز پلاسما در شش گروه، به مدت ۳۰۰ دقیقه هر نیم ساعت انجام شد. همچنانکه شکل‌های 2A، 2B و 2C نشان می‌دهند در حضور سولپیراید ۲۵ mg/kg، بروموکریپتین ۰/۵ mg/kg و ۰/۱۲۵ قادر به افزایش قابل ملاحظه‌ای در سطح گلوکز پلاسما نسبت به گروه کنترل می‌باشند.

ب) بررسی اثر سولپیراید ۱۰۰ mg/kg : مراحل آزمایش، همانند قسمت الف انجام شد. سولپیراید ۱۰۰ mg/kg به طور معنی‌دار قادر به مهار اثر بروموکریپتین در دوزهای ۲ mg/kg و ۰/۵ می‌باشد (شکل‌های 3A و 3B). گروه حیواناتی که سولپیراید ۱۰۰ mg/kg را به اضافه بروموکریپتین ۰/۱۲۵ mg/kg دریافت نمودند، تغییری در سطح گلوکز پلاسما آنها نسبت به گروه کنترل ایجاد نگردید.

بررسی اثر دومپریدون بر هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین :

گروه اول از حیوانات، ابتدا دومپریدون (۳۰ mg/kg) و گروه دوم سالین دریافت نمودند. سپس به هر دو گروه، بروموکریپتین ۲ mg/kg تزریق شد. اندازه‌گیری قند خون به مدت ۲۱۰ دقیقه هر نیم ساعت انجام یافت. نتایج نشان می‌دهد، دومپریدون قادر است اثر هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین را به طور معنی‌داری کاهش دهد (شکل ٤).

بررسی اثر کینپیرول (LY171555) بر سطح گلوکز پلاسما :

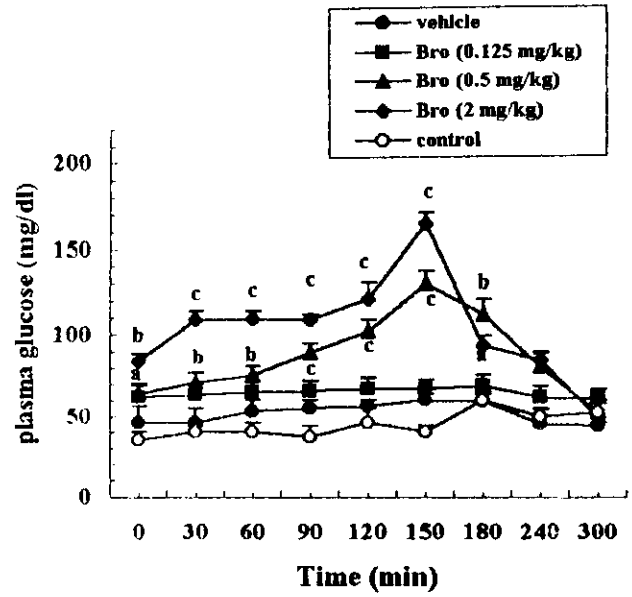
به گروه اول، دوم و سوم از حیوانات، به ترتیب دوزهای ۱ mg/kg و ۰/۵ و ۰/۲۵ و به گروه چهارم، نرمال سالین تزریق شد. اندازه‌گیری قند خون تا ۲۱۰ دقیقه ادامه یافت. کینپیرول قادر به افزایش گلوکز خون به طور معنی‌داری می‌باشد (شکل ۵).

بررسی اثر سولپیراید بر هیپرگلیسمی ناشی از کینپیرول :

دو گروه از حیوانات به ترتیب دوزهای ۱۰۰ mg/kg گروه کینپیرول ۰/۵ mg/kg تزریق شد. اندازه‌گیری گلوکز پلاسما به مدت ۲۱۰ دقیقه انجام شد. به گروه سوم از

www.SID.ir

Archive of SID



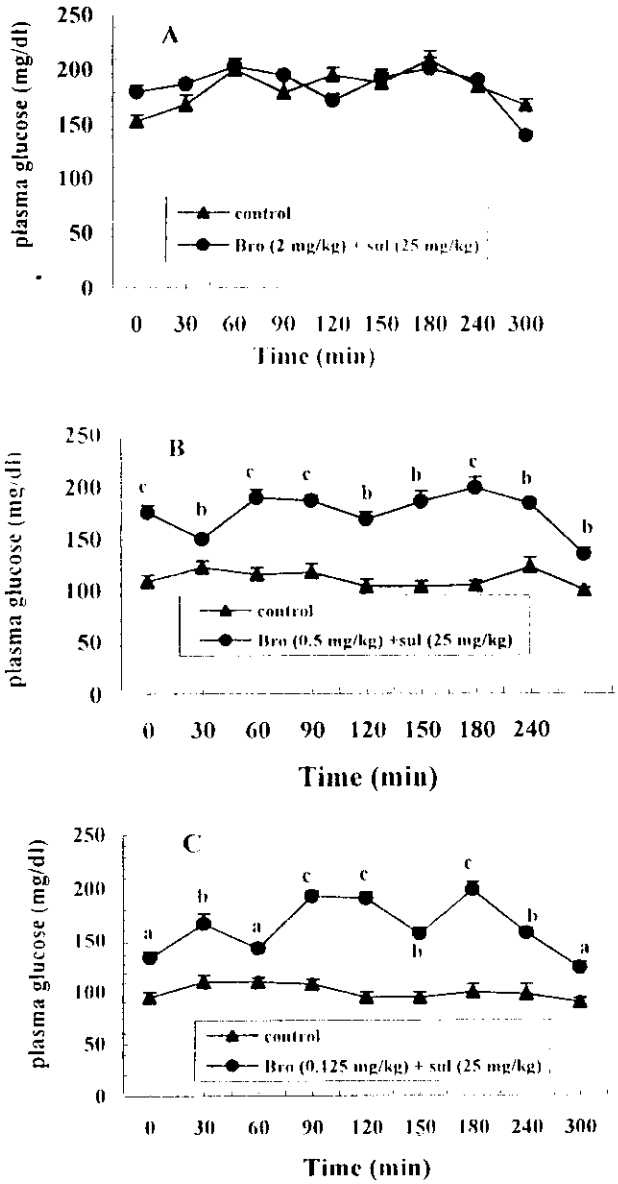
شکل ۱- منحنی Time-course بروموکریپتین بر سطح گلوکز پلاسما. حیوانات یک ساعت قبل از شروع آزمایش بروموکریپتین (۲ mg/kg، ۰/۵ و ۰/۱۲۵) را دریافت نمودند. گروه Vehicle گروه دریافت کنندهٔ اسید تارتریک + یک قطره الکل و گروه کنترل، گروه دریافت کنندهٔ سالین می‌باشند. هر نقطه بیان‌گر Mean ± S.E.M گلوکز در هر صد میلی‌لیتر پلاسما می‌باشد (n=۸).

a : P<۰/۰۵ b : P<۰/۰۱ c : P<۰/۰۰۰۱

حیوانات. ابتدا نرمال سالین و بعد از ۹۰ دقیقه، کینپیرول ۰/۵ mg/kg تزریق شد. همچنانکه شکل ٦ نشان می‌دهد، سولپیراید ۱۰۰ mg/kg قادر است هیپرگلیسمی ناشی از کینپیرول را تنها در دقیقه ۳۰ با (P<۰/۰۱) مهار نماید.

بررسی اثر دومپیریدون بر هیپرگلیسمی ناشی از کینپیرول :

گروه اول و دوم حیوانات، به ترتیب دومپریدون ۳۰ mg/kg و سالین را دریافت نمودند. سپس بعد از ۱۵ دقیقه به هر دو گروه کینپیرول ۰/۵ mg/kg تزریق شد.



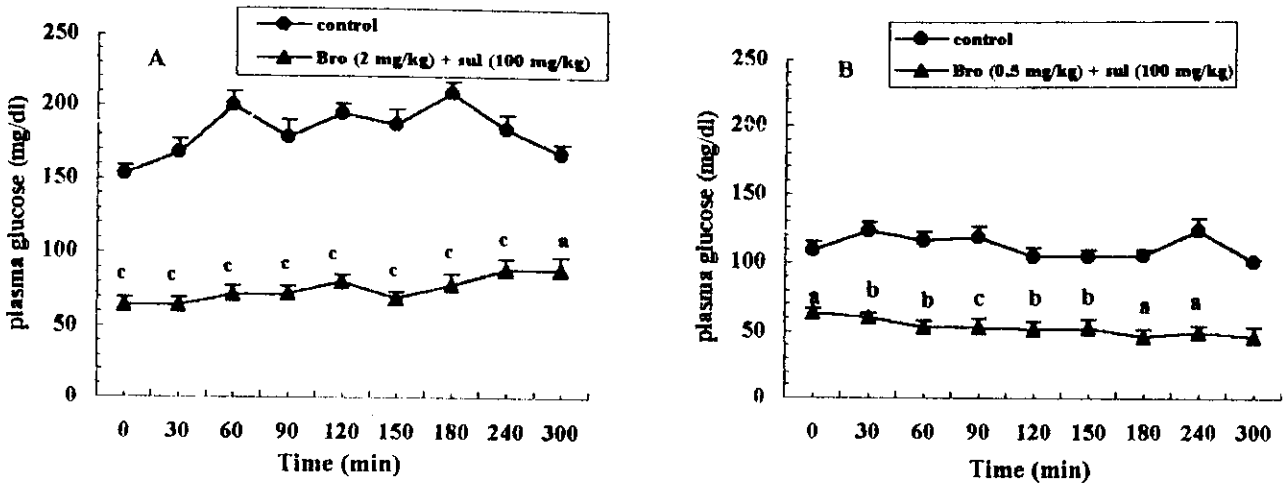
شکل ۲- منحنی تأثیر سولپیراید ۲۵ mg/kg بر هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین. حیوانات ۹۰ دقیقه قبل از تزریق بروموکریپتین (A) ۲ mg/kg، (B) ۰/۵ mg/kg و (C) ۰/۱۲۵ mg/kg، سولپیراید و یا نرمال سالین (گروه کنترل) دریافت نمودند. هر نقطه بیان‌گر Mean ± S.E.M گلوکز در هر صد میلی‌لیتر پلاسما است (n=۸).

a : P<۰/۰۱ b : PC۰/۰۰۱ c : P<۰/۰۰۰۱

نتایج نشان می‌دهد به شدت اثر هیپرگلیسمی ناشی از کینپیرول توسط دومپریدون کاهش می‌یابد (شکل ۷).

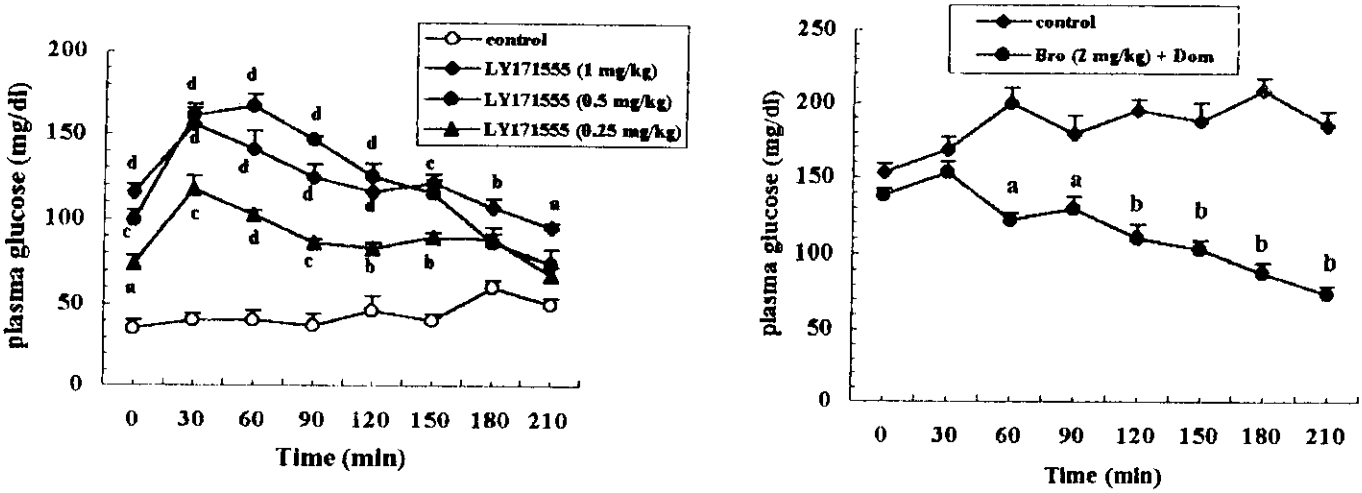
www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۳- چگونگی تأثیر سولپیراید ۱۰۰ mg/kg بر هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین. حیوانات ۹۰ دقیقه قبل از تزریق بروموکریپتین (A) ۰/۵ mg/kg، (B) ۲ mg/kg، سولپیراید و یا نرمال سالین (گروه کنترل) دریافت نمودند. هر نقطه بیان‌گر Mean ± S.E.M در هر صد میلی‌لیتر پلاسما است (n=۸).

a : P<۰/۰۱ b : P<۰/۰۰۱ c : P<۰/۰۰۰۱



شکل ٤- منحنی تأثیر دومپریدون بر هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین (۲ mg/kg). حیوانات ۱۵ دقیقه قبل از دریافت بروموکریپتین، دومپریدون (۳۰ mg/kg) و یا سالین (گروه کنترل) دریافت نمودند. هر نقطه بیان‌گر Mean ± S.E.M گلوکز در هر صد میلی‌لیتر پلاسما است (n=۸).

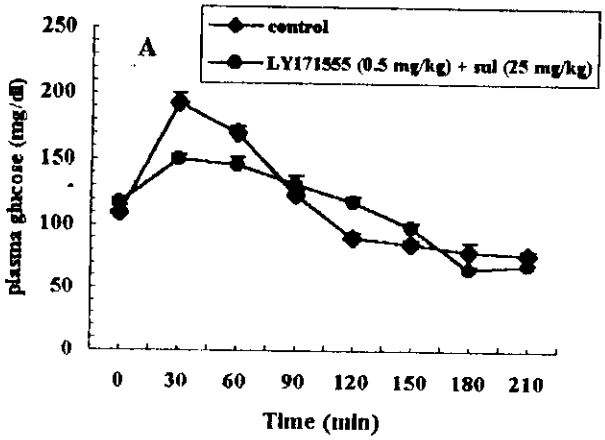
a : P<۰/۰۱ b : P<۰/۰۰۰۱

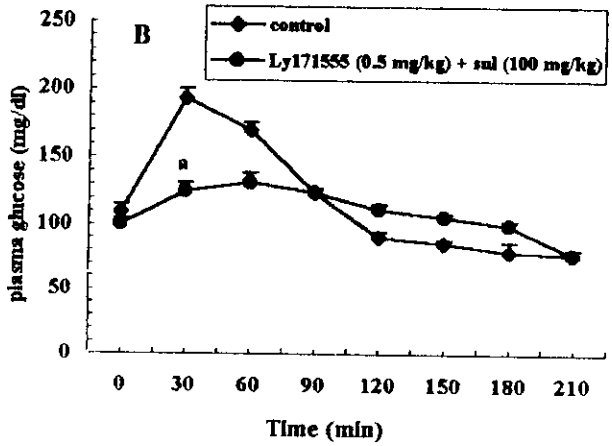
شکل ۵- منحنی Time-course اثر کینپیرول بر گلوکز پلاسما. حیوانات در لحظه شروع آزمایش، کینپیرول (۱ ، ۰/۵ و ۰/۲۵ mg/kg) و یا سالین نرمال (گروه کنترل) دریافت نمودند. هر نقطه بیان‌گر Mean ± S.E.M گلوکز در هر صد میلی‌لیتر پلاسما می‌باشد (n=۸).

a : P<۰/۰۵ b : P<۰/۰۱ c : P<۰/۰۰۱ d : P<۰/۰۰۰۱

www.SID.ir

Archive of SID





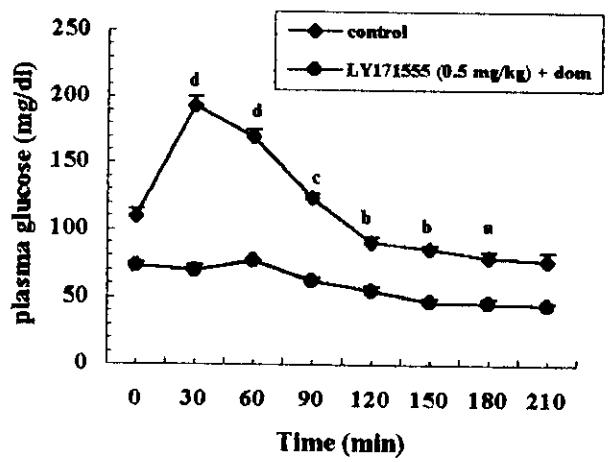
شکل ٦- منحنی تأثیر سولپیراید بر هیپرگلیسمی ناشی از کینپیرول (٠/٥ mg/kg). حیوانات ٩٠ دقیقه قبل از تزریق کینپیرول، سولپیراید (A) ٢٥ mg/kg و (B) ١٠٠ mg/kg و یا سالین (گروه کنترل) دریافت نمودند. هر نقطه بیان‌گر Mean ± S.E.M گلوکز در هر صد میلی‌لیتر پلاسما می‌باشد (n=٨).

a : P<٠/٠١

بحث

در مطالعه حاضر، اثر دو آگونیست گیرنده D_2 یعنی بروموکریپتین و کینپیرول، با توجه به اینکه کینپیرول در سطح گیرنده D_3 نیز عمل می‌نماید، مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. بروموکریپتین و کینپیرول به طور وابسته به دوز و وابسته به زمان سبب افزایش گلوکز پلاسما گردیدند که حداکثر میزان افزایش به ترتیب ١٥٠ و ٦٠ دقیقه بعد از اولین سنجش میزان گلوکز مشاهده شد. نتایج مشابهی حاکی از هیپرگلیسمی وابسته به دوز، ناشی از به کارگیری بروموکریپتین و کینپیرول می‌باشد [٧، ٢].

Uvans و همکاران [١٦] گزارش نموده‌اند که آگونیست گیرنده D_2/D_3، کینپیرول، بدون تغییر در سطح انسولین سبب افزایش سطح گلوکز پلاسما می‌گردد اما آگونیست گیرنده D_2، بروموکریپتین، هیچگونه تأثیری بر میزان گلوکز پلاسما ندارد. گزارش دیگری نشان می‌دهد که



شکل ٧- منحنی اثر دومپریدون روی هیپرگلیسمی ناشی از کینپیرول (٠/٥ mg/kg). حیوانات ١٥ دقیقه قبل از دریافت کینپیرول، دومپریدون (٣٠ mg/kg) و یا سالین (گروه کنترل) دریافت نمودند. هر نقطه بیان‌گر Mean ± S.E.M گلوکز در هر صد میلی‌لیتر پلاسما است (n=٨).

a : P<٠/٠٥ b : P<٠/٠١ c : P<٠/٠٠١ d : P<٠/٠٠٠١

www.SID.ir

Archive of SID

پرولاکتین سبب کاهش افزایش گلوکز حاصل از استرپتوزوتوسین می‌شود و بروموکریپتین با مهار ترشح پرولاکتین تأثیری بر افزایش گلوکز حاصل از استرپتوزوتوسین ندارد. همین گزارش حاکی از عدم تأثیر بروموکریپتین به تنهایی بر روی سطح گلوکز پلاسما است [۱].

آزمایشات ما و دیگران حاکی از آن هستند که سولپیراید در دوز ۲۵ mg/kg (آنتاگونیست گیرنده D_2 پیش‌سیناپسی) و دوز ۱۰۰ mg/kg (آنتاگونیست گیرنده D_2 پس‌سیناپسی) [۲] به تنهایی تأثیری بر میزان گلوکز پلاسما ندارد [۱۱]. سولپیراید ۲۵ mg/kg سبب افزایش شدید قند خون ناشی از بروموکریپتین می‌گردد. این اثر در دوز ۰/۱۲۵ mg/kg بروموکریپتین که قادر به ایجاد هیپرگلیسمی نیست و نیز در دوز ۰/۵ mg/kg آن که هیپرگلیسمی نسبتا ملایمی تولید می‌کند، به شدت قابل ملاحظه است. سولپیراید ۲۵ mg/kg با مهار رسپتور D_2 پیش‌سیناپسی و افزایش آزادسازی دوپامین اندوژن، اثر هایپرگلیسمی بروموکریپتین را افزایش می‌دهد. این اثر تا ۵ ساعت بعد از اولین اندازه‌گیری قند خون ادامه می‌یابد. آزادسازی دوپامین اندوژن توسط سولپیراید نه تنها از طریق تحریک رسپتور D_2 پس‌سیناپسی، اثر بروموکریپتین را تقویت می‌نماید بلکه احتمالا از طریق تحریک رسپتورهای شبه D_1 و یا سایر رسپتورهای شبه D_2 نیز در این امر دخالت دارد. جهت تأیید بر این نکته، در مطالعه دیگری نشان دادیم که تخلیه دوپامین اندوژن توسط رزرپین، مانع بروز اثر هایپرگلیسمی حاصل از بروموکریپتین می‌شود [۱۸]. به عبارت دیگر، رسپتور D_2 تنها برای بروز هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین کافی نیست و تحریک رسپتورهای شبه D_1 و یا شبه D_2 نیز در این امر ضروری است.

تجویز دوز ۱۰۰ mg/kg سولپیراید، اثرات هیپرگلیسمیک بروموکریپتین را در دوزهای مختلف کاهش می‌دهد و این کاهش از همان لحظه اول نمونه‌گیری خون مشاهده می‌شود. این اثر نشان می‌دهد که با تحریک گیرنده D_2 پس‌سیناپسی در سطح مرکزی و محیطی، هیپرگلیسمی تولید می‌شود که مشابه با نتایج قبلی ما و سایر محققین است [۱۹، ۵]. به کار بردن دومپریدون به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های D_2 محیطی، هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین در ساعت دوم به بعد را کاهش می‌دهد. این نتیجه نشان می‌دهد که حداقل، قسمتی از هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین از طریق گیرنده‌های D_2 محیطی اعمال می‌شود. با مقایسه اثرات حاصل از سولپیراید ۱۰۰ mg/kg و دومپریدون بر روی هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین، این نتیجه حاصل می‌شود که هیپرگلیسمی ناشی از بروموکریپتین در ساعت اول، حاصل مکانیزم‌های مرکزی آن بوده در حالی که هیپرگلیسمی ساعت دوم به بعد، حاصل مکانیزم‌های مرکزی و محیطی است که برای فعال شدن نیاز به زمان بیشتر داشته و طولانی‌الاثر نیز می‌باشند.

همچنانکه مطالعه ما نشان داد، سولپیراید ۲۵ mg/kg قادر به افزایش هیپرگلیسمی حاصل از بروموکریپتین بود. در حالی که اثری بر هیپرگلیسمی حاصل از کینپیرول نداشت. سولپیراید ۱۰۰ mg/kg با مهار گیرنده D_2/D_3 محیطی و مرکزی تنها در دقیقه ۳۰ دارای اثر مهارکنندگی بر روی هیپرگلیسمی حاصل از کینپیرول بود. در حالی که دومپریدون با مهار گیرنده D_2 محیطی اثر هیپرگلیسمی کینپیرول را از همان لحظات اول پس از تزریق به شدت ممانعت نمود که این اثر طولانی مدت نیز بود. Saller و همکاران [۷] نشان دادند که دومپریدون قادر به جلوگیری از بروز هیپرگلیسمی حاصل از کینپیرول نمی‌باشد اما این محقق اثر دومپریدون را تنها ۳۰ دقیقه پس از تزریق دارو بررسی نموده بود. در حالی که مطالعه ما، اثر دارو را در زمان‌های مختلف بعد از تزریق مورد بررسی قرار داده است. با مقایسه اثرات حاصل از سولپیراید و دومپریدون بر روی

www.SID.ir

Archive of SID

هیپرگلیسمی حاصل از بروموکریپتین و کینپیرول می‌توان این نتیجه را به دست آورد که بروموکریپتین از طریق مکانیزم‌های محیطی و مرکزی و کینپیرول از طریق مکانیزم‌های محیطی سبب هیپرگلیسمی می‌گردند و مکانیزم محیطی تحریک شده توسط کینپیرول بر خلاف بروموکریپتین نیاز به زمان نداشته و بلافاصله فعال می‌گردد.

به طور خلاصه می‌توان بیان نمود با توجه به اینکه برخی از محققین تمایل کینپیرول را برای اتصال به گیرنده D_3 حدود ۱۰۰-۲۰ بار قوی‌تر از تمایل آن به گیرنده D_2 دانسته‌اند و همین محققین اظهار داشته‌اند که بعضی از آنتاگونیست‌های گیرنده‌های D_2 مثل سولپیراید دارای تمایل یکسانی برای هر دو گیرنده D_2 و D_3 می‌باشند [۱۱] و با توجه به اثرات متفاوت آنتاگونیست‌های محیطی و مرکزی رسپتور D_2 چه از نقطه نظر مقدار و چه از نظر وابستگی به زمان و همچنین شدت اثر در هیپرگلیسمی حاصل از کینپیرول و بروموکریپتین می‌توان نتیجه گرفت که احتمالا کینپیرول توسط فعال کردن گیرنده D_3 محیطی که دارای حساسیت کمتر به سولپیراید هستند و بروموکریپتین توسط فعال کردن گیرنده D_2 محیطی و مرکزی و از طریق مسیرهای متابولیکی متفاوت سبب بروز هیپرگلیسمی می‌شوند.

منابع

[1] Hostad, M., Sandler S. Prolactin protects against diabetes induced by multiple low doses of streptozotocin in mice, ***J. Endocrinol.,*** 163 (1999) 229-234.

[2] Kebabian, J.W. Two dopamine receptors: Biochemistry, physiology and pharmacology, ***Life Sciences,*** 35 (1984) 2281-2296.

[3] Kebabian, W.J. and Calin, D.B. Multiple receptors for dopamine, ***Nature,*** 227 (1979) 93-96.

[4] Lee, T.L. and Hsu, C.T. Activation of beta 3-adrenoreceptors by exogenous dopamine to lower glucose uptake into rat adipocytes, ***J. Auton. Nerv. Syst.,*** 74 (1998) 86-90.

[5] Mohamed, H.F., Ageel, A.M. Mechanism of bromocriptine induced hyperglycemia, ***Life Sci.,*** 36 (1985) 731-735.

[6] Riberio-De-Oliveria, A., Guerra, R.M., Foscolo, R.B., Marubayashi U., Reis, A.M. et al. Bromocriptine-induced dissociation of hyperglycemia and prolactin to restraint, ***Pharm. Bio. Behav.,*** 68 (2001) 229-233.

[7] Saller, C.F., Kremmer, D.L. Glucose concentrations in brain and blood: regulatory by dopamine receptor sybtypes, ***Brain Res.,*** 546 (1991) 235-240.

[8] Schmidt, M.J., Root, M.A. Dopamine agonist-induced hyperglycemia in rats: Structure-activity relationship and mechanisms of action, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 90 (1983) 169-177.

[9] Sokolof, P., Giros, B., Schwartz, J.C. Molecular and chracterization of a novel dopamine receptor (D_3) as a target for neuroleptic, ***Nature,*** 347 (1990) 146-151.

[10] Stone, S. Methods for obtaining venous blood from the orbital sinus of the rat and mouse, ***Science,*** 119 (1954) 100-110.

[11] Strange, P.G. Intersting times for dopamine receptors trends, ***Neurosci.,*** 14 (1991) 43-45.

[12] Sunahara, R.K., Guan, H.C., Seeman, P., Niznih, H.B. Cloning of the gene for a human dopamine D_5 receptor with high affinity for dopamine than D_1, ***Nature,*** 350 (1991) 614-616.

[13] Suzuki, H. The effect of sulpiride on the endocrine pancreas, ***Folia-Endocrinol. JPN.,*** 57 (1981) 1707-1715.

[14] Tiberi, M., Jarvie, K.R., Caron, M.G. Cloning,

www.SID.ir

Archive of SID

human dopamine D_4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine, ***Nature.,*** 350 (1991) 610-614.

[۱۸] صحرایی، هـ.، الیاسی، ا. بررسی اثرات سیستم دوپامینرژیک روی گلوکز خون موش سوری، ***پایان‌نامه کارشناسی ارشد***، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، (۱۳۷۲).

[۱۹] مؤمنی، ح.ر.، الیاسی، ا. بررسی اثرات سیستم دوپامینرژیک روی گلوکز خون موش سوری، ***پایان‌نامه کارشناسی ارشد***، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، (۱۳۷۰).

molecular characterization, and chromosomal assignment of a gene encoding a second D_1 receptor subtype: different expression pattern in rat brain compared with the D_1a, ***Proc. Nalt. Aca. Sci.,*** 88 (1991) 7491-7495.

[15] Tisorn, F., Fouillet, N., Ahlenius, S., Alster, P. Effect of selective serotonin and dopamine agonists on plasma levels of glucose, insulin and glucagon in the rat, ***Neuroendocrinology,*** 63 (1996) 264-274.

[16] uvans Moberg, K., Ahlenius, S., Alster, P. Effects of selective serotonin and dopamine agonists on plasma levels of glucose, insulin, and glucagon in the rat, ***Neuroendocrinology,*** 63 (1996) 264-274.

[17] Vantol, H.H.M., Civellio, O. Cloning of a

www.SID.ir