

The effect of intranucleus accumbens-shell injection of retinoic acid on serum level of glucose, triglyceride, cholesterol, and lipoproteins in rats

Narges Shojaei, Iran Pouraboli, Mehdi Abbasnejad*, Simin Tajalli

Dept. Biology, Faculty of Sciences, Shaheed Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

Abstract

Introduction: Retinoic acid (RA) is a retinoid metabolite derived from vitamin A, which affects many metabolic and developmental processes. RA plays roles in physiological and pharmacological processes through regulating transcription of specific target genes. Peripheral administration of RA into human and animals decreases food intake, body weight and causes changes in biochemical blood parameters. Nucleus accumbens (NA) regulates the metabolism through hypothalamus and autonomic nervous system. In this study we investigated the effect of retinoic acid injection into NA on blood biochemical parameters such as glucose, triglyceride, cholesterol and lipoproteins level.

Methods: Rats were anaesthetized by ketamin-xylazine (60mg/kg – 4mg/kg,ip) and implanted bilaterally by cannuli into the nucleus accumbens shell (AP=1.7mm and LA=0.8mm from bregma, DM=5.6mm from the scale). After one week recovery period, RA (1, 5, 3 or 6 µg) was injected daily (volume= 0.5µl) for 4 days. Then animals were decapitated and the blood samples were collected. Serum levels of glucose, triglyceride and cholesterol were measured by spectrophotometry using commercial kits.

Results: Data showed that centrally injected RA in nucleus accumbens caused decrement in serum level of cholesterol and HDL, but increased serum levels of glucose and triglyceride and didn't change VLDL level.

Conclusion: It seems that nucleus accumbens shell RA receptors are effective on metabolic reactions and serum levels of metabolites..

Keywords: Retinoic acid, Nucleus accumbens, Glucose, Triglyceride, Cholesterol, Lipoproteins

* Corresponding Author Email: mabbas@mail.uk.ac.ir

اثر تزریق رتینوئیک اسید در پوسته هسته اکومبسن بر سطح سرمی گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول و لیپوپروتئینها در موشهای صحرایی نر

نرگس شجاعی، ایران پورابولی، مهدی عباس نژاد*، سیمین تجلی
گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان

دریافت: اسفند ۸۴ بازبینی: بهمن ۸۵ پذیرش: اسفند ۸۵

چکیده

مقدمه: تجویز محیطی رتینوئیدها سبب کاهش وزن بدن، غذای مصرفی و ایجاد تغییراتی در متغیرهای بیوشیمیایی خون شده است. هسته اکومبسن بخاطر ارتباط با سیستم عصبی اتونوم قادر است بر فرآیندهای متابولیکی تأثیر بگذارد. هدف از این مطالعه، بررسی تزریق مرکزی رتینوئیک اسید در پوسته هسته اکومبسن بر متغیرهای فوق است.

روش‌ها: از ۳۵ سر موش صحرایی نر در ۵ گروه شاهد، شام، و دریافت کننده دوزهای ۱/۵، ۳ و ۶ میکروگرم رتینوئیک اسید استفاده شد. رتینوئیک اسید بعنوان آگونیست گیرنده‌های رتینوئیدی بصورت دو طرفه و بمدت ۴ روز در پوسته هسته اکومبسن تزریق گردید. سر حیوانات توسط گیوتین قطع و نمونه خونی تهیه و سطح سرمی ترکیبات مورد نظر با روش اسپکتروفتومتری و با کمک کیت‌های تجاری مربوطه اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** بین دو گروه شاهد و کنترل تفاوت معنی داری وجود نداشت. رتینوئیک اسید با دوزهای ۱/۵ و ۳ میکروگرم سطح سرمی تری گلیسرید و گلوکز را افزایش داد ($P < 0.05$). سطح سرمی کلسترول و HDL در هر سه دوز رتینوئیک اسید ۱/۵، ۳ و ۶ میکروگرم کاهش معنی داری را نشان داد (بترتیب $P < 0.01$ و $P < 0.001$) ولی اختلاف معنی داری در سطح سرمی VLDL مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد گیرنده‌های رتینوئیدی موجود در هسته اکومبسن مستقیماً و یا به طور غیر مستقیم از طریق سایر نواحی کنترل کننده متابولیسم، در کنترل سطح سرمی گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول و بعضی از لیپوپروتئین‌ها نقش داشته باشند.

واژگان کلیدی: رتینوئیک اسید، هسته اکومبسن، گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول، لیپوپروتئین.

مقدمه

(RAR α) و گیرنده‌های X رتینوئیدی (RXR) در سه نوع مختلف (γ, β, α) وجود دارند [۲]. نشان داده شده که گیرنده‌های X رتینوئیدی در بسیاری از مسیرهای هومئوستاتیک کلیدی نقش تنظیمی دارند. اعمال RXR بعنوان تنظیم کننده نسخه برداری بوسیله دایمریزه شدن با سایر اعضاء خانواده گیرنده هورمونهای هسته‌ای انجام می‌شود. از جمله این گیرنده‌ها،

رتینوئیک اسید یک متابولیت رتینوئیدی است و بعنوان تنظیم کننده ژنی، از طریق فاکتورهای نسخه برداری فعال شونده با لیگاند عمل می‌کند. گیرنده‌های رتینوئیک اسید

* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:
mabbas@mail.uk.ac.ir

مواد و روشها

در این مطالعه به منظور بررسی اثر رتینوئیک اسید بر سطح سرمی متابولیت‌های خونی (گلوکز، کلسترول، تری گلیسرید و لیپوپروتئین‌ها) از ۳۵ سر موش صحرایی نر از نژاد Wistar با وزن تقریبی ۳۵۰-۲۵۰ استفاده شد. رتینوئیک اسید از شرکت توکریس انگلستان و موشها از انستیتو پاستور تهران تهیه شدند. حیوانات تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و درجه حرارت تنظیم شده 25 ± 3 درجه سانتی گراد و بدون محدودیت در مصرف آب و غذا نگهداری شدند.

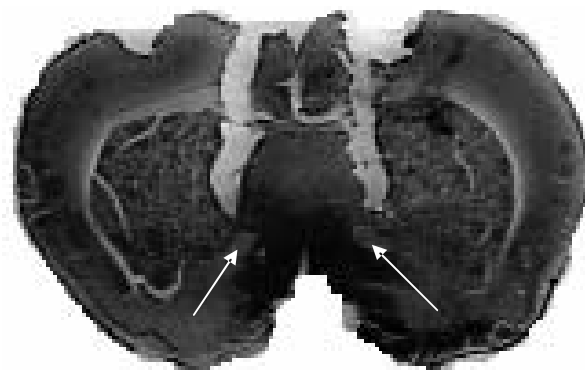
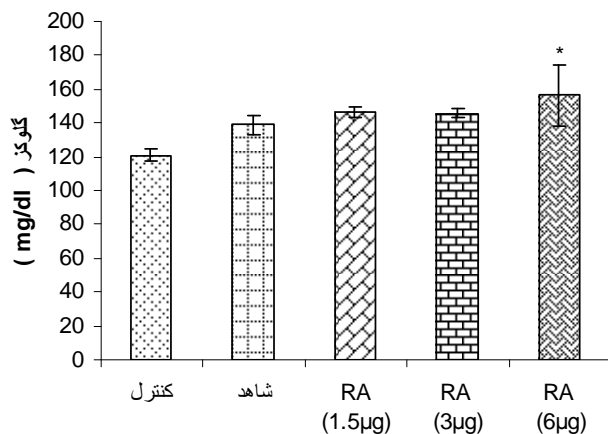
روش جراحی و کانول گذاری دو طرفه

حیوانات مورد آزمایش بطور تصادفی به ۵ گروه کنترل (کانول گذاری شده)، شاهد (دریافت کننده حلال رتینوئیک اسید یعنی دی‌متیل سولفوکساید و اتانول با نسبت ۲ به ۱) و گروه‌های دریافت کننده دوزهای $1/5$ ، ۳ و ۶ میکروگرم رتینوئیک اسید به طور مرکزی) تقسیم شدند. از مخلوط کتامین-گزیلازین (کتامین، ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان و گزیلازین ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) بصورت داخل صفاقی بی‌هوشی استفاده شد. به منظور کانول گذاری دو طرفه در پوسته هسته اکومبیس ($LA=0.8\text{mm}$ ، $AP=1.0\text{mm}$ ، $DV=5.6\text{mm}$) از دستگاه استریوتاگس استفاده گردید [۱۱]. از سر سوزن شماره ۲۲ بعنوان کانول راهنما و از سر سوزن ۲۷ بعنوان در بند و سوزن تزریق استفاده گردید.

گیرنده فعال کننده تکثیر پراکسیزوم ($PPAR_{\alpha}$) و گیرنده کبدی (LXR) که نقش عمده‌ای در متابولیسم گلوکز و تری گلیسرید و کلسترول بر عهده دارند را می‌توان نام برد [۱۲]. اخیراً گزارش شده است که رتینوئیک اسید اثر تحریکی بر بیان mRNA گلوکوکیناز کبدی داشته و پیشنهاد می‌شود که رتینوئیک اسید یک نقش کلیدی در متابولیسم گلوکز در کبد بر عهده دارد [۱۴]. استفاده از آگونیست‌های RXR مثل LG_{268} و LG_{324} بصورت معنی داری غلظت گلوکز خون را پائین می‌آورد [۱۸]. همچنین نشان داده شده که تجویز آگونیست RXR مثل LG_{268} به موشهای دیابتی و نرمال باعث افزایش سریع تری گلیسریدها می‌شود [۷]. در صورتی که در موش‌های فاقد RXR_{γ} متابولیسم افزایش یافته و سطح تری گلیسریدها نیز کاهش می‌یابد [۹]. نتایج برخی مطالعات نشان داده است که آگونیست‌های اختصاصی RXR جذب کلسترول روده‌ای را در مکانیسم دو تایی که باعث کاهش اسیدهای صفرای و افزایش بیان $ABCA_1$ روده می‌شود را کاهش می‌دهند [۱۷]. آگونیست‌های ویژه RXR جریان کلسترول از ماکروفاژها (اولین مرحله از مسیر انتقال معکوس کلسترول) را تحریک می‌کنند و سطح بیان پروتئین ناقل استرهای کلسترول ($CETP$)^۲ را با فعال کردن هتروداایمر LXR - RXR افزایش می‌دهند [۶]. از آنجا که رتینوئیک اسید یکی از ویتامینها و ترکیبات مورد نیاز و ضروری بدن می‌باشد و در جیره غذایی همه افراد وجود دارد گیرنده‌های آن نیز در نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی از جمله هسته اکومبیس یافت شده است و ضمناً منطقه اخیر یکی از نواحی مهم کنترل کننده متابولیسم است و در تنظیم فعالیت سیستم اتونوم دستگاه گوارش نیز موثر است [۱۶]، لذا هدف از این مطالعه ارزیابی میزان تاثیر این گیرنده‌ها بر برخی از متابولیت‌های مهم مثل گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول و لیپوپروتئین‌های سرمی می‌باشد.

^۱-ATP-binding cassette transporter A1

^۲-Cholesterol ester transport protein



شکل ۱- مقطع مغز موش صحرایی در منطقه هسته اکومبیس. (فلشها محل هسته را نشان می دهند).

نمودار ۱- مقایسه اثر تزریق درون هسته اکومبیس دوزهای متفاوت رتینوئیک اسید (۱/۵ و ۳ و ۶ میکروگرم) با گروههای کنترل (بدون تزریق) و شاهد (حلال رتینوئیک اسید) بر سطح سرمی گلوکز. *p<0.05 در مقایسه با گروه شاهد. (n=7)

گرفتند. داده‌های مربوط به حیوان هائی که احياناً کانول در منطقه مورد نظر نبود حذف و حیوان دیگری جایگزین گردید.

روش خونگیری از حیوانات و اندازه‌گیری

فلسفه‌های بیوشیمیائی خون

ممنوع خونگیری از حیوانات که از ۱۸ ساعت قبل ناشتا بوده‌اند. استفاده از روش قطع کردن سر توسط گیوتین^۱ بمیزان ۲cc از خون حیوان جمع‌آوری و پس از سانتریفیوژ جدا کردن سرم، با استفاده از کیتهای تجاری تهیه شده از شرکت Man به روش اسپکتروفتومتری با کمک دستگاه اتوآنالیزور (مدل Technicon-RA1000، ساخته کشور ایرلند) مقادیر سرمی گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول، HDL، LDL و VLDL اندازه‌گیری شد.

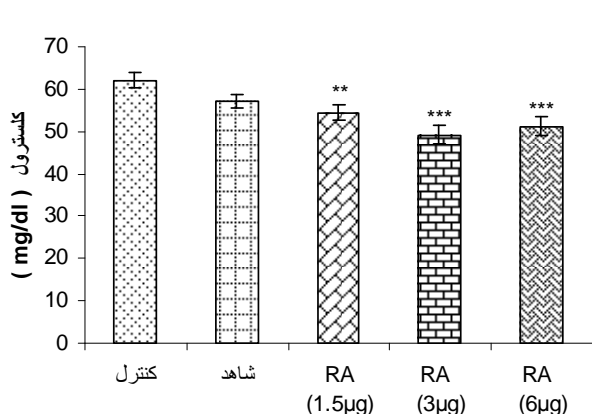
روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌ها با آزمون آماری ONE WAY ANOVA مورد ارزیابی قرار گرفتند و از آزمون LSD بعنوان آزمون تکمیلی استفاده شد. P<0.05 به عنوان ملاک معنی دار بودن اختلاف

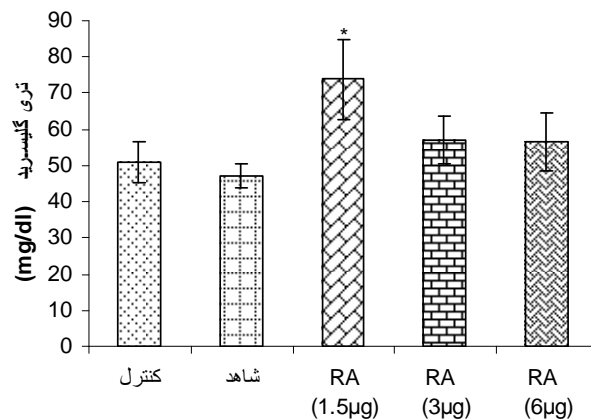
داروی مورد استفاده و روش تزریق آن

تزریق به کمک تکنیک پیش راندن حباب و با استفاده از سرنگ هامپلتون و لوله پلی اتیلن شماره ۱۰ صورت گرفت. مقادیر ۱/۵، ۳ و ۶ میکروگرم رتینوئیک اسید با حجم تزریقی ۰/۵ میکرولیتر و بصورت دو طرفه در پوسته هسته اکومبیس تزریق شد. از مخلوط دی متیل سولفوکساید و اتانول با نسبت ۲ به ۱ بعنوان حلال دارو استفاده شد. طول مدت تزریق ۱ دقیقه بود و دوره تزریق بصورت هر روزه و بمدت ۴ روز متوالی بود. برای اطمینان از صحت جراحی و موضع کانول از دو روش زیر استفاده شد. ۱- پس از آخرین تزریق و قبل از کشتن حیوان، از طریق کانولها رنگ آبی متیلن به حجم ۰/۵ میکرولیتر تزریق شد و حدود ۱۰ دقیقه بعد، مغز حیوان خارج گردیده، در محلول فرمالین ۱۰٪ فیکس شده و با استفاده از دستگاه ویبرواسلایس برشهایی ۶۰ میکرونی از موضع کانول گذاری تهیه و از موضع کانول در محل هسته مطمئن می شویم (شکل ۱). ۲- با استفاده از دستگاه ویبرواسلایس برشهایی ۲۰۰-۱۴۰ میکرونی از موضع کانول گذاری تهیه کرده با رنگ آمیزی نیسل، لامها رنگ آمیزی شده و توسط استرئومیکروسکوپ مورد بررسی قرار

۱-Decapitation



نمودار ۳- مقایسه اثر تزریق درون هسته اکومینس دوزهای متفاوت رتینوئیک اسید (۱/۵ و ۳ و ۶ میکروگرم) با گروههای کنترل (بدون تزریق) و شاهد (حلال رتینوئیک اسید) بر سطح سرمی کلسترول. $p < 0.01$ *** و $p < 0.001$ *** در مقایسه با گروه شاهد. (n=7)



نمودار ۲- مقایسه اثر تزریق درون هسته اکومینس دوزهای متفاوت رتینوئیک اسید (۱/۵ و ۳ و ۶ میکروگرم) با گروههای کنترل (بدون تزریق) و شاهد (حلال رتینوئیک اسید) بر سطح سرمی تری گلیسرید. $p < 0.05$ * در مقایسه با گروه شاهد. (n=7)

بین گروهها در نظر گرفته شد و مقادیر بدست آمده بصورت (میانگین \pm خطای استاندارد از میانگین) گزارش شده و در هر گروه n = 7 بود.

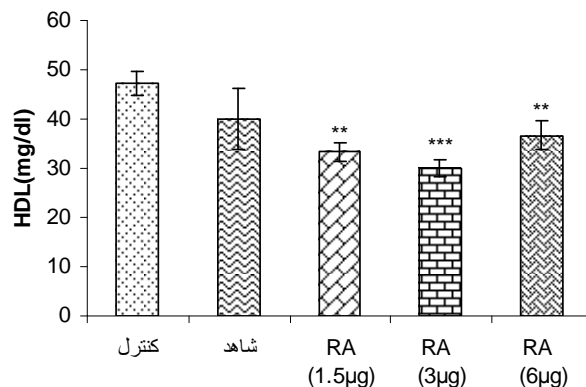
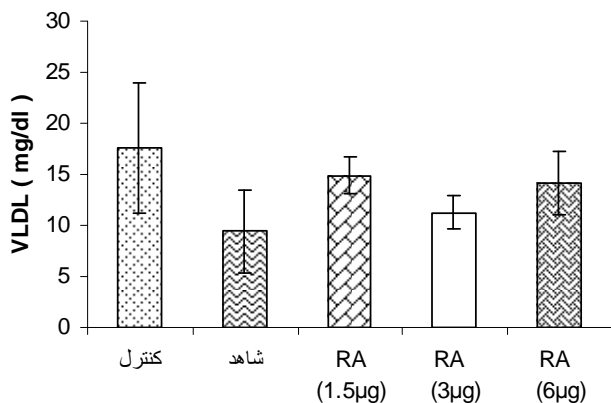
یافته‌ها

تزریق درون پوسته هسته اکومینس رتینوئیک اسید سبب افزایش معنی داری در سطح سرمی گلوکز و تری گلیسرید در مقایسه با شاهد گردید (نمودار ۱ و ۲). همچنین، رتینوئیک اسید در پوسته هسته اکومینس، سبب کاهش معنی دار سطح سرمی کلسترول در مقایسه با شاهد در هر سه دوز مورد استفاده گردید (نمودار ۳). نتایج نشان می‌دهند که رتینوئیک اسید در پوسته هسته اکومینس در همه دوزها کاهش معنی داری در سطح سرمی لیپوپروتئین HDL در مقایسه با شاهد ایجاد نمود (نمودار ۴). اما تزریق درون هسته اکومینس رتینوئیک اسید در پوسته هسته اکومینس تغییر معنی داری در سطح سرمی VLDL در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نکرد (نمودار ۵).

بحث

یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که تجویز مرکزی رتینوئیک اسید در پوسته هسته اکومینس منجر به افزایش سطح

سرمی گلوکز شده است که با هیچ کدام از تحقیقات مربوط به تجویز محیطی آگونیست‌های آن همخوانی ندارد [۵]. اخیراً نشان داده شده است که تجویز محیطی آگونیست‌های RXR مانند LG₂₆₈ میزان گلوکز در معرض بافتهای محیطی را افزایش می‌دهد که بیانگر این است که جذب گلوکز تحریک شده با نشان در یافته‌های محیطی افزایش می‌یابد و همزمان با آن تولید کبد گلوکز کاهش می‌یابد [۱] و نیز نشان داده شده که یک افزایش حساسیت به انسولین در تجویز محیطی مشاهده می‌شود [۱۰]. همچنین استفاده از سایر آگونیست‌های RXR (LG₃₂₄) غلظت گلوکز در پلور معنی داری کاهش می‌یابد و استفاده از آنتاگونیست‌های RXR مثل BRL49653 افزایش معنی داری در مصرف گلوکز پلورهای در بر دارد [۱۶ و ۲]. با توجه به افزایش انسولین محیطی که برخی از محققین گزارش نموده اند [۳] شاید در این تحقیق مقاومت به انسولین بوجود آمده باشد که سطح سرمی گلوکز کاهش نیافته است. ضمناً ممکن است اثر رتینوئیک اسید بر غلظت گلوکز، وابسته به زمان باشد، یعنی در یک دوره‌ای ورود گلوکز به یاخته‌ها زیاد شود، اما از آنجا که مسیرهای داخل سلولی فعال نمی‌شود بصورت فیدبکی بعد از مدتی ورود گلوکز کاهش یافته و غلظت گلوکز بالا برود که البته برای محک زدن این فرضیه باید در دوره‌های



نمودار ۵- مقایسه اثر تزریق درون هسته اکومینس دوزهای متفاوت رتینوئیک اسید (۱/۵ و ۳ و ۶ میکروگرم) با گروههای کنترل (بدون تزریق) و شاهد (حلال رتینوئیک اسید) بر سطح سرمی VLDL. (n=7).

نمودار ۴- مقایسه اثر تزریق درون هسته اکومینس دوزهای متفاوت رتینوئیک اسید (۱/۵ و ۳ و ۶ میکروگرم) با گروههای کنترل (بدون تزریق) و شاهد (حلال رتینوئیک اسید) بر سطح سرمی HDL. $p < 0.01$ ** و $p < 0.001$ *** در مقایسه با گروه شاهد. (n=7)

دستگاه گوارش از جمله لوزالمعده ترشح انسولین را افزایش داده و انسولین عمل لیپاز سرمی را مهار کرده، در نتیجه با مهار این آنزیم برداشت تری گلیسریدها انجام نشده و میزان آنها افزایش می یابد [۸، ۱۱ و ۱۴].

همچنین نتایج این تحقیق حاکی از این است که رتینوئیک اسید در پوسته هسته اکومینس توانسته است سطح کلسترول و لیپوپروتئین های ناقل آن مانند HDL و VLDL را پائین آورد که البته این کاهش برای کلسترول و HDL در سطح معنی دار و برای VLDL اثر معنی داری مشاهده نشد. هتروداپمر LXR-RXR (لیگاند مربوط به LXR) یا رتینوئیدها (لیگاندهای RXR) فعال شود. گیرنده های RXR از خانواده گیرنده های هسته ای هستند که پس از هترو داپمر شدن با گیرنده های رتینوئیدی نقش مهم خود را در متابولیسم کلسترول بازی می کنند. علاوه شواهد اخیر یک نقش کلیدی برای این هتروداپمرها (-LXR RXR) از طریق اثر بر بیان ژن ناقل متصل به ATP (ABCA) روده ای پیشنهاد می کنند [۶]. فعالیت LXR-RXR مقدار کلسترول مشتق شده از غشاء پلاسمائی را کاهش می دهد. همچنین ABCA₁ خروج فسفولیپیدها و کلسترول را از سلولها به آپولیپوپروتئین های ناچیز مثل apo A-1 و apo E-1 تعدیل می کند تا در تشکیل HDL ها بکار روند. در سلول های سرشار از کلسترول که توسط گیرنده های LXR-RXR فعال می شوند،

متفاوت زمانی خونگیری و غلظت گلوکز را مطابق با شرایط سوزی دیگر بنظر میرسد رتینوئیک اسید با تشکیل ایمر بین گیرنده های رتینوئیدی و گیرنده های اورفان بصورت (-RXR) قادر است غلظت مونوآمین ها را افزایش داده و در این طریق باعث افزایش سطح سرمی گلوکز گردد [۱۴، ۱۵، ۱۶].

از طرفی یافته های این مطالعه نشان داد، استفاده از آگونیست گیرنده های رتینوئیدی در تجویز مرکزی نیز همانند تجویز محیطی آنها منجر به افزایش سطح سرمی تری گلیسریدها می شود. او-داک اظهار می دارد که رتینوئیدها از طریق RXR ها باعث افزایش بیان apo C-III در سلول های هپاتوسیت کبدی شده، که منجر به افزایش سطح تری گلیسرید می شوند (apo C-III یک نقش کلیدی در متابولیسم تری گلیسرید پلاسمائی دارد) و غلظت apo C-III پلاسمائی بطور مثبتی با سطح تری گلیسرید پلاسمائی ارتباط دارد بدین ترتیب که apo C-III با مهار کردن محل اتصال تری گلیسریدها با سطح اندوتلیال و لیپولیز بوسیله لیپوپروتئین لیپاز و مداخله با گیرنده وابسته به apo E، باعث به تأخیر انداختن کاتابولیسم اجزاء غنی از تری گلیسرید می شود و در نتیجه سطح پلاسمائی تری گلیسرید افزایش می یابد [۱۹]. این احتمال نیز وجود دارد که استفاده از آگونیستهای رتینوئیدی در تجویز مرکزی پوسته هسته اکومینس، از طریق فعال کردن سیستم پاراسمپاتی

- M, Leibowitz MD, Heyman RA, DePre CH, Nagy L, Tontonoz P, Davies PJA, Differential effect of rexinoids and Thiazolidinediones on metabolic gene expression in diabetic rodents. *J Mol Pharmacol* 59 (2001) 705-723.
- [2] Ameen C, Edvardsson U, Ljungberg A, Asp L, Akerblad P, Tuneld A, Olofsson SO, Linden D, Oscarsson J. Activation of peroxisome proliferated-activated receptor alpha increase the expression and activity of microsomal triglyceride transfer protein in the liver. *J Biol Chem* 280 (2005)1224-1229.
- [3] Blumenthrath J, Neye H, Verspohl EJ, Effect of retinoids and Thiazolidinedions Mrna on proliferation, insuline release, insuline Glut 2 transporter protein and mRNA of INS-1 cells. *J Cell Biochem Funct* 19 (2001) 159-169.
- [4] Cebrera-Valladares G, Matschinsky EM, Wang J, Fernandes-Mejia, Effect of retinoic acid on glucokinase in neonatal and adult cultured hepatocytes. *Lipids* 68 (25) (2001) 2813-2822.
- [5] Cesario R M, Klausning I, Ruzzagni H, et al. The rexinoid LG100268 is a novel RXR: PPAR γ agonist and decreases glucose levels in vivo. *J Endocrinol* 15 (2001) 1360-1369.
- [6] Costel P, Lapanje F, Gerbodgiannog MC, Molina JR, IU X, Lund EG, Cular M, Retinoic acid receptor-mediated induction of ABCA $_1$ in macrophages. *J Cell Biol* 23 (2003) 7756-7766.
- [7] Davies PJA, Berry SA, Shipley GL, Eckel RH, Hennuyer N, Crombie DL, Metabolic effect of Rexinoids: Tissue-specific

میزان ABCA $_1$ تنظیم افزایشی پیدا می‌کند به این منظور پروموتور ژن ABCA $_1$ فعال می‌گردد [۶]. تحقیقات نشان داده است که استفاده از لیگاندهای RAR مثل آل ترانس رتینوئیک اسید باعث جریان کلسترول به apo A-1 شده، همچنین آل ترانس رتینوئیک ورود کلسترول وابسته به ABCA $_1$ را به apo A-1 در یک حالت وابسته به دوز افزایش می‌دهد [۶]. از آنجا که فعالیت لسیتین آسیل ترانسفراز^۱ با نوعی HDL که حاوی apoA-1 است ارتباط دارد با استریفیه شدن کلسترول در HDL یک گرادیان غلظت ایجاد شده و توسط کلسترول از نسوج و لیپوپروتئین‌های دیگر به سمت HDL کشیده شده و به کبد تحویل داده می‌شود. بنابراین HDL کاهش نسوجی در انتقال معکوس کلسترول دارد و طی این فرآیند کلسترول نسوج به کبد انتقال می‌یابد [۱۱]. در توجیه علت کاهش سطح HDL سرمی بنظر می‌رسد با افزایش خروج کلسترول در مسیر انتقال معکوس و تحویل کلسترول به کبد توسط این ترکیب سطح پلاسما HDL کاهش یافته باشد و این احتمال نیز وجود دارد که گیرنده‌های رتینوئیدی هسته اکومبیس از طریق تغییر غلظت منوآمینهای دستگاه گوارش این عمل را انجام داده باشند [۱۶]. و اما با توجه به نمودار ۵ همانطور که مشاهده می‌شود کاهش سطح سرمی VLDL در حد معنی داری نیست ولی تمایل به کاهش در آن دیده می‌شود. بطور کلی می‌توان نتیجه‌گیری کرد که گیرنده‌های رتینوئیدی موجود در هسته اکومبیس بطور مستقیم یا غیر مستقیم از طریق عوامل دخیل در متابولیسم مثل، انسولین و نیز به روش متأثر کردن سیستم پاراسمپاتیک دستگاه گوارش و غدد ضمیمه آن در تنظیم غلظت گلوکز و انواع چربی‌های سرمی نقش داشته باشند.

منابع

- [1] Ahuja HS, Shaliu, Crombie DL, Boehm

- bromocriptine (CB-154) treatment on the plasma glucose and insulin secretion response to neurocytopenia in rats. *J Endocrinol* 162 (1999) 237-242.
- [15] Schad CA, Justice JB, Holtzman SG, Differential effect of delta- and Mu-opioid receptor antagonists on the amphetamine induced increase in extracellular dopamine in striatum and nucleus accumbens. *Neurochem* 6 (1996) 2292-2299.
- [16] Sangeeta M, Jing-tian X, Han HA, Xiong-fei G, Chun-Su Y, Nucleus accumbens receives gastric vagal inputs. *Acta Pharmacol Sin* 3 (2004) 271-275.
- [17] Staels B, Pholille, France, Regulation of lipid and lipoprotein Metabolism by retinoids. *J Am Acad Dermatol* 45 (2001) S158-67.
- [18] Standeven AM, Thacher SM, Yuan YD, Escobar M, Vuligonda V, Beard RL, Retinoid x receptor agonist elevation of serum triglycerides in rats by potentiation of retinoic acid receptor agonist induction or by action as single agents. *J Biochem Pharmacol* 11 (2001) 11501-11509.
- [19] VU-DAC N, Gervois PH, Pinedatorra I, Fruchart J-Ch, Kosykh V, Kooistra T, Princen HMG, Dallongeville J, Steal B, Retinoids increase human Apo C-III expression at the transcription level via the retinoid x receptor. *J Clin Invest* 102 (1998) 625-632.
- regulation of lipoprotein lipase activity. *J Mol Pharmacol* 59 (2001) 170-176.
- [8] Guyton AC, Hall JE, editors. *Textbook of Medical Physiology*. Tenth ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000, p. 888-889.
- [9] Haugen BR, Jensen DR, Sharma V, Pulawa LK, Retinoid x receptor γ deficient mice have increased skeletal muscle lipoprotein lipase activity and less weight gain when fed a high-fat diet. *J Endocrinol* 143 (2004) 3070-3085.
- [10] Liu YL, Sehnitt MU, Hislop DL, Crombag DS, Heyman RA, Cawthorne MA, Retinoid X receptor agonists have anti-obesity effects and improve insulin sensitivity in Zucker fa/fa rats. *J Obes Relat Metab disord* 224 (2000) 997-1004.
- [11] Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. *Harper's Biochemistry*. Twentieth third ed. U.S.A: Appleton & Lange, 1993, p. 262-264.
- [12] Ogilvie KM, Saladin R, Nagy TR, Urcan MS, Heyman RA, Leiowitz MD, Activation of the retinoid X receptor suppresses appetite in the rat. *J Endocrinol* 2 (2004) 565-573.
- [13] Paxinos G, Watson C, editors. *The brain in stereotaxic*. New York: Academic Press, 1999.
- [14] Riberio-de-oliveira A, Gurra RM, Foscolo RB, Marubayashi U, Reis Am, Coimbra CC, Effects of chronic