مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۱۶، شماره۴، مهر و آبان ۱۳۹۰(شماره پی در پی ۶۴)

اثر پپتیدC بر اختلال حافظه و آپوپتوز نورونی ناشی از بتا آمیلوئید در موش‌های دیابتی

محمود عابدین زاده[۱*]، کریم رستگار[۲]، اسدالله ظریفکار[۲]

[۱] دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه فیزیولوژی، [۲] دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۳/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۵/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر با از دست رفتن پیش‌رونده حافظه همراه است. شیوع این بیماری در افراد دیابتی تقریباً دو برابر بقیه است. یافته‌های جدید نشانگر اثرات مفید پپتید C در رت‌های دیابتی است. هدف از این مطالعه بررسی اثر پپتیدC بر اختلال حافظه کاری و آپوپتوز نورونی ناشی از بتا آمیلوئید در موش‌های صحرایی دیابتی شده بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۸ در دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد، تعداد ۵۰ سر موش نر نژاد اسپراگ دالی به طور تصادفی به ۵ گروه؛ کنترل، دیابتی نوع یک، دیابتی پپتیدC، دیابتی بتا آمیلوئید و دیابتی بتا آمیلوئید و پپتیدC تقسیم شدند. آپوپتوز نورونی به کمک روش رنگ‌آمیزی تانل بررسی شد. دیابت با تزریق داخل وریدی استرپتوزوتوسین القاء گردید. مدت زمان ۲۶ روز پس از شروع دیابت، تست‌های رفتاری شروع گردید و سه روز طول کشیدند. داده‌ها با آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در مقایسه با گروه کنترل، در تمام گروه‌های دیابتی اختلال حافظه کاری دیده شد، ولی بتا آمیلوئید اختلال شدیدتری در حافظه کاری گروه‌های دیابتی ایجاد کرد. پپتیدC توانست به طور معنی‌داری این اختلال را کاهش دهد($p<۰/۰۵$). تنها در گروه دیابتی بتا آمیلوئید، آپوپتوز نورونی چشمگیر مشاهده شد و پپتیدC توانست به طور معنی‌داری میزان آن را کاهش دهد($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد، پپتید C می‌تواند اختلال حافظه و آپوپتوز نورونی را در موش‌های دیابتی کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: دیابت، پپتید C، اختلال حافظه،آپوپتوز نورونی

نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی گیلان، لنگرود، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه فیزیولوژی
Email:mahmood.abedinzade@gmail.com

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو همراه با دمانس است. با افزایش جمعیت جهان و افزایش امید به زندگی، بیماری آلزایمر به مسئله‌ای مهم در سلامت جهانی تبدیل شده است. بر اساس آمار، تعداد فعلی مبتلایان به آلزایمر در سال ۲۰۱۰ حدود ۳۵ میلیون نفر است و طبق پیش‌بینی‌ها شیوع آن در هر ۲۰ سال دو برابر می‌شود(۱). بتا آمیلوئید، یک پپتید ۴۳ـ۳۹ اسید آمینه‌ای است که در اثر شکستن پروتئولیتیک پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید ایجاد می‌شود و نقش مهمی در مغز بیماران آلزایمری ایفا می‌نماید. رسوب این پروتئین یک رویداد اولیه و مهم در پاتوژنز آلزایمر است که ابتدا در نواحی قشری تمپورال شامل هیپوکمپ، (ناحیه‌ای که درحافظه نقش دارد) تشکیل می‌شود(۵ـ۲). پیشنهاد شده است که بتا آمیلوئید تجمع یافته سبب تولید پلاک‌های نوروتوکسیک می‌شود که نهایتاً منجر به نورودژنراسیون به همراه دمانس می‌گردد. مطالعه‌ها بر روی موش‌های ترانس ژنیک این فرضیه را تقویت می‌کند که از دست دادن حافظه با بتا آمیلوئید در ارتباط است(۱۰ـ۶).

دیابت ملیتوس یک بیماری متابولیک شایع است که علایم آن شامل هیپرگلیسمی و اختلال در ترشح انسولین یا مقاومت به انسولین است(۱۱). مطالعه‌های کلینیکی متعدد نشان داده‌اند، ریسک اختلالات شناختی و بیماری‌های نورودژنراتیو در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد(۱۱). هم‌چنین مطالعه‌های قبلی پیشنهاد می‌کنند هیپرگلیسمی مهم‌ترین نقش را در آسیب مغزی در دیابت نوع یک و دو دارد(۱۲).

آروانتاکیس نشان داد، ریسک ابتلا به آلزایمر در افراد دیابتی ۶۵ درصد بیشتر از افراد غیر دیابتی است(۱۳). در رت‌های دیابتی که ۸ ماه از دیابت آنها می‌گذشت، اختلال شناختی و از دست دادن نورون‌های هیپوکمپی نشان داده شد(۱۴).

در سال ۱۹۶۷ برای اولین بار پپتیدC به عنوان محصول جانبی بیوسنتز انسولین توصیف شد، اما علی رغم تلاش‌های گسترده فعالیت بیولوژیکی برای آن مشخص نشد و لذا آن را مولکولی فاقد اثرات بیولوژیک در نظر گرفتند، اما از زمانی که دریافتند در بیمارانی که کماکان تعداد کمی از سلول‌های بتا فعالیت خود را حفظ کرده‌اند و هنوز اندکی ترشح انسولین و پپتیدC وجود دارد، شیوع عوارض دیابت کمتر است، مجدداً توجه پژوهشگران به پپتیدC جلب و فواید متعددی از جمله؛ استفاده از پپتیدC در رت‌های مدل دیابت نوع یک و بهبود نوروپاتی دیابتی، بهبود عملکرد کلیه، جلوگیری از بروز اختلالات شناختی ناشی از دیابت ملیتوس بر آن روشن گردید(۱۶ـ۱۴).

به منظور شناخت بهتر و بیشتر رابطه بین دیابت و آلزایمر و نیز بررسی تأثیر احتمالی پپتیدC بر این دو عامل، این مطالعه با هدف بررسی اثر پپتید C بر اختلال حافظه و آپوپتوز نورونی ناشی از بتا آمیلوئید ۴۲-۱ در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.

Archive of SID

www.SID.ir

روش بررسی

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۸ در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد. تعداد ۵۰ سرموش بالغ نر اسپراگ دالی با وزن اولیه ۳۰۰-۲۳۰ گرم انتخاب شده و به طور تصادفی به ۵ گروه شامل؛ کنترل، دیابتی نوع یک، دیابتی پپتیدC، دیابتی بتا آمیلوئید، دیابتی بتا آمیلوئید و پپتیدC تقسیم شدند(۱۸ و۱۷). دو سرموش در هر قفس تحت شرایط ۱۲ ساعت نور و تاریکی(روشنایی در ۷ صبح) قرار داده شدند. غذا و آب آزادانه در دسترس بود.

آزمایش‌ها مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و پروتکل کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز و پس از تأیید این کمیته انجام شد.

قبل از آزمایش‌ها حیوانات وزن شدند و با ایجاد خراش کوچکی در دم آنها نمونه خون گرفته شد و سطح قند خون به وسیله گلوکومتر به دست آمد. استرپتوزوتوسین با دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم (حل شده در۰/۱ میلی‌لیتر بافر سیترات سدیم) به صورت داخل وریدی به موش صحرایی غیر ناشتا تزریق شد. سه روز بعد، قند خون و وزن بدن اندازه‌گیری شد. حیواناتی که غلظت قند خون آنها بیش از ٤۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتربود، به عنوان موش دیابتی استفاده شدند. روز اول پس از اثبات دیابت به عنوان روز ۱ در نظر گرفته شد و کل دوره آزمایش ٤ هفته به طول انجامید.

هفت روز قبل از شروع آزمایش، موش‌ها با تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات(۳۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، حل شده در کلرید سدیم استریل ۰/۰۹ درصد) بیهوش شدند. پس از قرار دادن حیوانات بر روی دستگاه استریوتاکس و تعیین نواحی لامبدا و برگما، با استفاده از اطلس پاکسینوز ناحیه مورد نظر شامل؛ ۱/۵میلی‌متر لترال و۰/۸ میلی‌متر خلف برگما و ۰/۵ میلی‌متر بالای بطن طرفی چپ مغز به کمک دریل سوراخ شد و یک کانول به قطر۱۵میلی‌متر و درجه ۲۳ در آنجا گذاشته شد. جهت استحکام آن، دو پیچ در اطراف جمجمه قرار داده شد و سپس کانول با استفاده از سیمان دندانپزشکی ثابت گردید. در نهایت کانول با یک استیلت بسته شد.

قبل از تزریق ، حیوانات با دست مهار شده و استیلت برداشته شد و به جای آن یک نیدل تزریق با سوزن درجه ۳۰ که به یک قطعه کوتاه از لوله‌های پلی اتیلن و سرنگ همیلتون۱۰ میکرولیتر، متصل شده بود، قرار داده شد. سپس ۵ میکرولیتر آب مقطر یا آمیلوئید بتای۴۲-۱، به آرامی طی یک دوره ۳-۲ دقیقه‌ای تزریق شد.

ماز آبی موریس یک مخزن حلقوی با قطر ۱٤۰ و ارتفاع ۵۵ سانتی متر بود که تا عمق ۲۵ سانتی‌متری با آب ۱ ± ۲۵ سانتی‌گراد پر شده بود. یک سکو به قطر ۱۱ سانتی‌متر، حدود ۱ سانتی‌متر در زیر سطح آب در مرکز یکی از نواحی چهارگانه طراحی شده شمال شرقی، جنوب شرقی، جنوب، و یا شمال غرب قرارداده شد. سکو تنها راه فرار حیوان از آب بود.

www.SID.ir

جایگاه حیوان به کمک یک سیستم ویدیویی پایش می‌شد.

برای انجام تست آموزش رفتاری، ابتدا مخزن طوری پر می‌شد که ۱ سانتی‌متر فوقانی سکوبالاتر از سطح آب باقی بماند، سپس حیوان در مخزن قرار داده شده و به آن فرصت داده می‌شد تا سکو را بیابد. در صورت عدم موفقیت، با دست به سمت سکو هدایت می‌شد و اجازه می‌یافت ۱۰ ثانیه در آنجا استراحت کند، سپس با حوله خشک و به قفس خود انتقال می‌یافت. برای بررسی حافظه کاری حیوانات نیز ٦۰ ثانیه به حیوان فرصت داده می‌شد تا سکو را بیابد و اگر موفق به یافتن سکو نمی‌شد، از ماز خارج و به آن نمره ٦۰ تعلق می‌گرفت. این آزمایش به مدت ۳ روز انجام شد و هر روز محل سکو در داخل مخزن تغییر می‌یافت.

پس از اتمام تست‌های رفتاری، سر رت‌ها جدا گردید و مغز آنها سریعاً جدا شد و هیپوکمپ در پارافرمالدئید ٤ درصد(PH=۷/٤) قرار داده شد و سپس در پارافین محکم شد و به وسیله میکروتوم قطعاتی به ضخامت ۶ میکرومتر تهیه گردید. در برش‌های تهیه شده از هر ۴ ناحیه هیپوکمپ هر یک از حیوانات گروه‌های مختلف، به کمک رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین و به کمک اطلس پاکسینوز سلول‌های نورنی شناسایی شد و به کمک سیستم مورفومتریک آنالیز شدند. تنها نورون‌های با هسته قابل شناسایی شمرده شدند. تراکم نورون‌ها به صورت تعداد نورون در هر میلی‌متر مربع بیان شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS[1] و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه[2] وتست توکی[3] تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

نتایج نشان داد وزن بدن حیوانات در ٤ گروه تحت درمان با استرپتوزوتوسین حدود ۱۵ درصد کاهش یافت، اما در گروه کنترل ۱۰ درصد افزایش یافت. قندخون گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه سالم به طور معنی‌داری افزایش یافت($p<۰/۰۵$). استفاده از پپتیدC سبب کاهش غیر معنی دار قند خون در گروه‌های مورد نظر گردید(جدول ۱).

در مقایسه با گروه سالم در تمام گروه‌های دیابتی اختلال حافظه کاری دیده شد. این اختلال در گروه دیابتی که بتا آمیلوئید دریافت می‌نمود، چشم‌گیرتر بود. استفاده از پپتیدC در گروه‌های دیابتی پپتیدC و دیابتی بتا آمیلوئید پپتیدC سبب بهبود معنی‌دار مدت زمان لازم برای یافتن سکو در مقایسه با گروه دیابتی گردید، اما به جز گروه پپتیدC در بقیه گروه‌ها هم‌چنان بالاتر از مقادیر گروه کنترل بود (نمودار۱).

میزان مسافت طی شده به وسیله هر حیوان در گروه کنترل با گروه‌های دیابتی و دیابتی بتا آمیلوئید تفاوت معنی‌دار داشت و استفاده از پپتیدC در

1-Statistical Package for Social Sciences
2-One-Way Analysis of Variance
3-Tukey Test

www.SID.ir

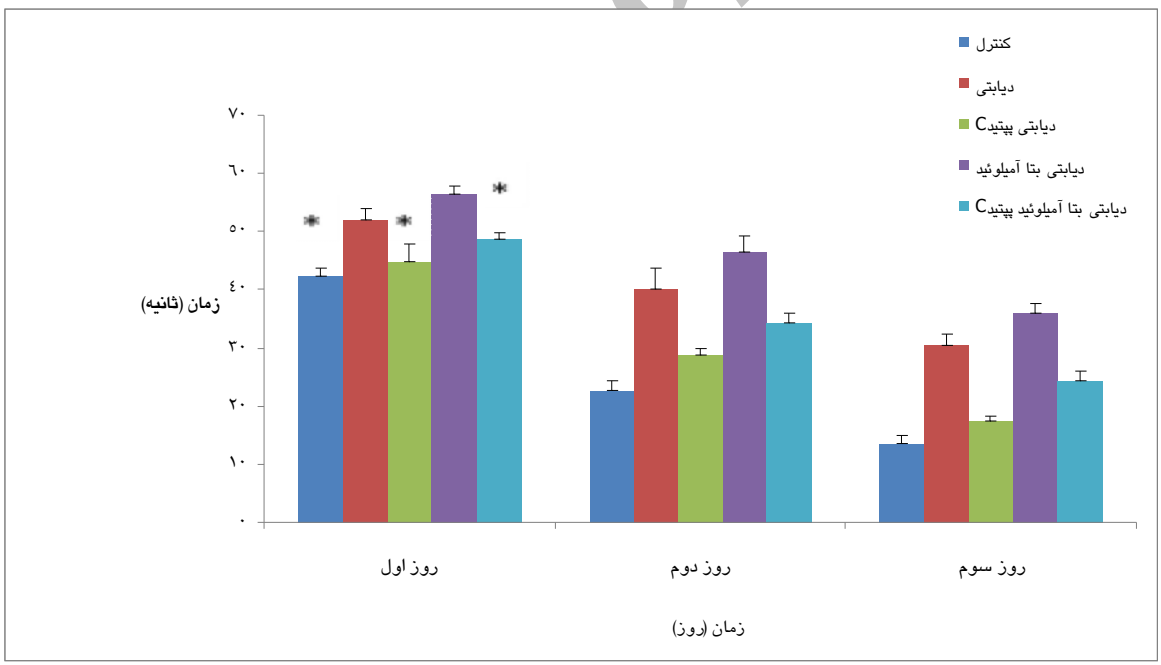
گروه دیابتی پپتیدC و دیابتی بتا آمیلوئید پپتیدC سبب بهبود معنی دار مسافت طی شده در مقایسه با گروه دیابتی شد($p<۰/۰۵$)، اما هم‌چنان بالاتر از مقادیر گروه کنترل بود(نمودار۲).

تعداد نورون‌های آپوپتوتیک تنها در نواحی CA1[۱] و CA2[۲] هیپوکمپ رت‌های گروه دیابتیک بتا آمیلوئید اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل داشت($p<۰/۰۵$)، ولی در بقیه گروه‌ها تعداد سلول‌های آپوپتوتیک اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل نداشتند. در گروه دیابتی بتا آمیلوئید پپتید C، پپتیدC توانست به طور معنی‌داری تعداد سلول‌های آپوپتوتیک را کاهش دهد($p<۰/۰۵$)(نمودار۳).

جدول۱:مقایسه میانگین و انحراف‌معیار وزن، قند خون و غلظت پپتیدC در گروه‌های مورد مطالعه

گروه / متغیر	غلظت پپتید C (نانوگرم برمیلی لیتر)	قند خون (میلی‌گرم بردسی لیتر)	وزن بدن (گرم)
کنترل	۹۵۰±۸۰	۱۱۱±۱۰	۳۱۰±۱۰
دیابتی	۲۳±۱۷	۵۰۲± ۱۹*	۲۳۲±۱۱*
دیابتی پپتیدC	۷۱۰±۵۲	۴۶۰±۱۵*	۲۵۲±۸*
دیابتی بتا آمیلوئید	۲۰±۱۵	۵۲۱±۱۵*	۲۳٤±۱۱*
دیابتی بتا آمیلوئید پپتیدC	۷۰۱±۴۹	۴۷۷±۱۸*	۲٤۷±۱۲*

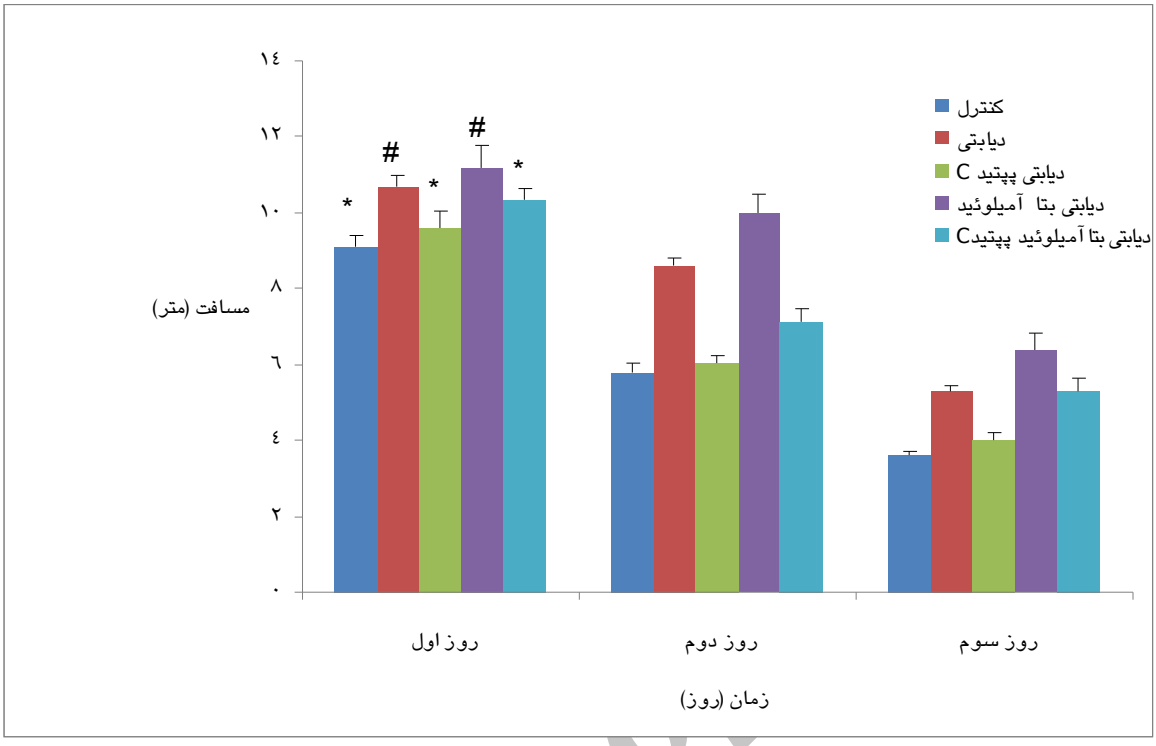
* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل



نمودار۱: مقایسه میانگین مدت زمان لازم برای یافتن سکو در گروه‌های مورد مطالعه در طی ۳ روز

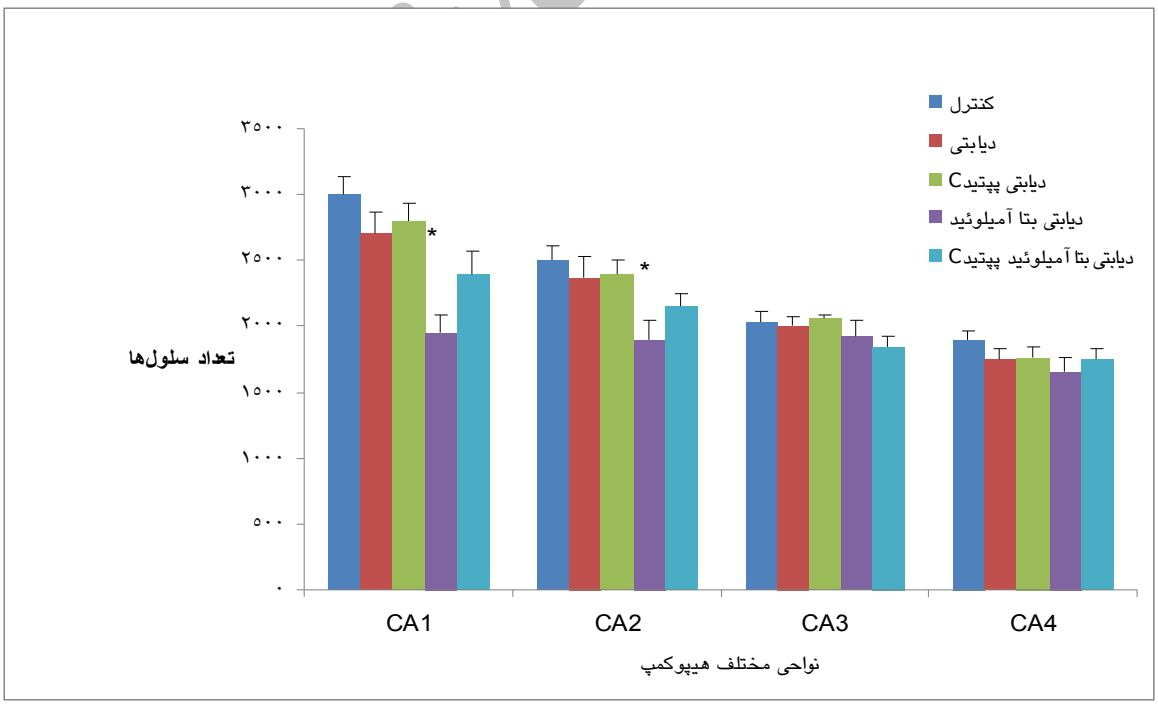
1- *Cornu Ammonis* 1 (CA_1)
2- *Cornu Ammonis* 2 (CA_2)

www.SID.ir



نمودار۲:مقایسه میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو در گروه‌های مورد مطالعه در طی ۳ روز

اختلاف معنی دار با گروه کنترل. * اختلاف معنی دار با گروه دیابتی بتا آمیلوئید



نمودار۳: مقایسه میزان تراکم نورونی در نواحی چهارگانه هیپوکمپ در گروه‌های مورد مطالعه

* اختلاف معنی دار با گروه کنترل

www.SID.ir

بحث

علی‌رغم پیشرفت‌های صنعتی در قرن اخیر شاهد شیوع روزافزون بیماری‌های مختلف در جوامع بشری هستیم. بر اساس آمار شیوع آلزایمر در افراد آمریکایی در سال ۱۹۹۰ حدود ۵ میلیون نفر بود که در سال ۲۰۵۰ به ۲۰ میلیون نفر خواهد رسید، لذا نیاز به ارایه یک درمان مناسب و مفید بیش از پیش احساس می‌گردد. آروانتاکیس نشان داد ریسک ابتلاء به آلزایمر در افراد دیابتی ۶۵ درصد بیشتر از افراد غیر دیابتی است(۱۳). یکی از عوارض دیررس دیابت اختلال شناختی است(۱۴)، هدف این مطالعه بررسی اثر پپتید C بر اختلال حافظه و آپوپتوز نورونی ناشی از بتا آمیلوئید ۴۲-۱ در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود.

مطالعه حاضر نشان داد که دیابت و بتا آمیلوئید ۴۲-۱ بر یادگیری، حافظه و آپوپتوز نورونی تأثیر می‌گذارند. چهار هفته دیابت سبب اختلال متوسط یادگیری در گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل گردید، اما بتا آمیلوئید اختلال شدیدتری در حافظه رت‌های دیابتی ایجاد کرد. روغنی و همکاران(۲۰۰۵) گزارش دادند که حداقل یک ماه زمان برای ایجاد اختلالات رفتاری در تکلیف اجتنابی غیرفعال در مازY در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین لازم است(۱۹). کمال و همکاران(۲۰۰۰) یادگیری و شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکمپی را پس از ۸ هفته از شروع دیابت مورد بررسی قراردادند و موافق با نتایج مطالعه حاضر، اختلال چشمگیری در یادگیری موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه سالم گزارش نمودند(۲۰).

از سوی دیگرنتایج این تحقیق نشان داد که تزریق یک دوز از بتا آمیلوئید ۴۲-۱ باعث اختلال قابل توجه در حافظه کاری موش‌های صحرایی دیابتی شد. جو و همکاران[1](۲۰۰۴) نشان دادند که یک‌بار تزریق داخل بطنی بتا آمیلوئید ۴۲-۱ سبب اختلال حافظه می‌شود (۱۷). تزریق داخل بطنی ۳۰ نانومول بتا آمیلوئید ۳۵-۲۵ باعث اختلال یادگیری در ماز شعاعی گردید(۲۱). ناکامورا و همکاران[2](۲۰۰۱) نشان دادند، تزریق بتا آمیلوئید ۴۲-۱ با دوز ۱۰ و ۲۰ میکروگرم در هر رت سبب اختلال وابسته به دوز و وابسته به زمان در عملکرد رت‌ها در ماز Y می‌شود(۲۲). استپانیچف[3] نشان داد، یک ماه پس از تزریق داخل بطنی، بتا آمیلوئید ۳۵ـ۲۵ سبب اختلال در حافظه رفرانس و کاری می‌شود(۲۳). تزریق داخل هیپوکمپی بتا آمیلوئید ۴۰-۱ نیز سبب اختلال در یادگیری فضایی در موش‌های هیپرگلیسمیک گردید(۲۴).

مطالعه حاضر نشان داد استفاده از پپتیدC سبب کاهش معنی‌دار مدت زمان لازم برای یافتن سکو در تست ماز می‌شود. سیما و همکاران[4](۲۰۰۱) نیز نشان دادند استفاده از پپتیدC در رت‌های دیابتی سبب کاهش اختلال یادگیری و حافظه فضایی می‌گردد(۱٤). از طرف دیگر در این مطالعه تنها در

1-Jhoo et al
2-Nakamura et al
3- Stepanichev
4-Sima et al

Archive of SID

www.SID.ir

گروه دیابتی بتا آمیلوئید تعداد قابل توجهی نورون‌های آپوپتوتیک مشاهده شد و احتمالاً برای مشاهده تعداد قابل توجه سلول‌های آپوپتوزی به زمان بیشتری نیاز می‌باشد. در مطالعه سیما و همکاران(۲۰۰۱) نیز ۸ ماه بعد از شروع دیابت اختلال شناختی دیده شد، با این حال استفاده از پپتیدC توانست به طور معنی‌داری تعداد این سلول‌ها را در گروه دیابتی بتا آمیلوئید پپتیدC کاهش دهد(۱۴).

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد، اختلال عملکرد انسولینومیمتیک پپتید C نقش مهمی در ایجاد اختلالات شناختی در رت‌های دیابتی دارد. نتایج پیشنهاد می‌کند گرچه اختلالات به طور کامل به وسیله پپتیدC مهار نشدند، اما پپتید C توانست به طور چشمگیری مانع اختلالات شناختی و دژنراسیون نورونی در رت‌های دیابتی نوع یک شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از طرح تحقیقاتی با شماره ثبت ۴۲۳۱/۸۷، مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز است، لذا از این معاونت به دلیل حمایت مالی تشکر می‌شود.

Archive of SID

www.SID.ir

REFERENCES

1.Frisardi V, Solfrizi V, Seripa D. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and alzheimer disease. Aging Res Rev 2010:12:399-417.
2.Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer disease. Neuron 1997; 6: 403-9.
3.Ball MJ, Fisman M, Hachinski V. A new definition of Alzheimer disease: a hippocampal dementia. Lancet 1985; 279: 31374-82.
4.Squire LR. Mechanism of memory.Science 1986; 232: 1612-19.
5.Wallenstein GV, Eichenbaum H. The hippocampus as an associator of discontinuous events. Trend in neuroscience 1998; 21:317-23.
6.Chen G, Chen KS, Bernard AA, learning deficit related to age and beta-amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer disease. Nature 2000; 408: 975-9.
7.Gordon M, King D, Diamond D. Correlation between cognitive deficits and AB deposits in transgenic APP+PS1 mice. Neurobiology of Aging 2001; 22: 377-85.
8.Morgan D, Diamond DM, Ugen KE. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer disease. Nature 2000; 408: 982-5.
9.Awad N, Gagnon M, Messier C. The relationship between impaired glucose tolerances, type 2 diabetes, and cognitive function. J Clin & Experimental Neuropsycology 1998; 26: 1044-80.
10.Gispen WH, Biesswls GJ. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. Trends in neuroscience 2000; 23: 542-9.
11.Zhongsen QU, Zongxian J, Yuwu Z. Effects of streptozotocin-induced diabetes on Tau phosphorylation in the rat brain. Brain Res 2011; 1383: 300-6.
12.John WC, Geoffrey PM, Kurt JM. Increased susceptibility to streptozotocin-induced B-cell apoptosis and delayed autoimmune diabetes in alkylpurine-DNA-N-glycosylase-deficient mice. Mol& Cell Biol 2001; 21: 5605-13.
13.Arvanitakis Z, Wilson R, Bennett D. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. Archneurol 2004; 61: 661-6.
14.Sima AAF, Li ZG. The effect of c-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats. Diabetes 2005; 54: 1497-507.
15.Sima AAF, Zhang W, Sugimoto K, Henry D, Wahren J, Grunberger G. C-peptide prevents and improves chronic type I diabetic polyneuropathy in the BB/Wor rat. Diabetologia 2001; 44: 889-97.
16.Rebsomen L, Pitel S, Boubred F. C-peptide replacement improves weight gain and renal function in diabetic rats. Diabetes Metab 2006; 32: 223-8.
17.Jhoo HJ, Kim HC, Nabeshima T. Beta amyloid (1-42) induced learning and memory deficit in mice: involvement of oxidative burden in the hippocampus and cerebral cortex. Behavioural Brain Res 2004;115: 185-96.
18. Wilhelm B, Kann P. Influence of c-peptide on glucose utilization. Experiment Diabet 2008; 12: 1-3.
19.Roghani M, Joghataie MT, Jalali MR. Timecourse of changes in passive avoidance and Y-maze performance in male diabetic rats. Iran Biomed J 2005; 10(2): 99-104.
20.Kamal A, Biesseles GJ, Gispen WH. Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and aging. Diabetes 2000; 43: 500-6.
21.Holscher C, Gengler S, Harriott P. Soluble beta amyloid 25-35 reversibly impaires hippocampal synaptic plasticity and spatial learning. Eur J Pharmacol 2007; 561: 85-90.
22.Nakamura S, Murayama N, Noshita T. Progressive brain dysfunction following intracerebroventricular infusion of beta 1-42 amyloid peptide. Brain Res 2001; 912: 128-36.
23.Stepanichev YU, Zdobnova IM, Moiseeva VU, Lazareva AN. Amyloid-beta peptide (25-35)-induced memory impairements correlate with cell loss in rat hippocampus. Physiol& Behavior 2004; 80: 647-55.
24.Huang HJ, Liang CK, Chen CP. Intrahippocampal administration of A β 1-40 impaires spatial learning and memory in hyperglycemic mice. Neural learn & Mem 2007; 87: 483-94.

Archive of SID

www.SID.ir

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

Effect of C-peptide on Cognitive Dysfunction and Neuronal Apoptosis Caused by beta amyloid 1-42 in Diabetic Rats

Abedinzade M[1*], Rastgar K[2], Zarifkar A[3]

[1]Department of Physiology, Nursing & Midwifery School, Guilan University of Medical Science, langrood, Iran
[2]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Science, shiraz, Iran
Received: 31 May 2011 Accepted: 02 Aug 2011

Archive of SID

Abstract

Background & Aim: Alzheimer disease is characterized by a progressive loss of memory. Its prevalence in diabetic patients is nearly twice in comparison of others. Recent findings suggest that C-peptide replacement in type 1 diabetes exerts beneficial effects on diabetic rats. We examined the effects of C-peptide on cognitive dysfunction and neuronal apoptosis caused by Aβ 1-42 on working memory in Streptozotocin induced diabetic rats.

Methods: In the present experimental study which was carried out in 2009 at Shiraz University of Medical Sciences, 50 male Sprague Dawley rats (230-300 gr) were divided into five groups: control, type 1 diabetic, diabetic groups receiving C-peptide, diabetic group receiving beta amyloid, diabetic group receiving beta amyloid and c-peptide. The Neuronal apoptosis were assessed with tunnel staining. Diabetes was induced with IV injection of Streptozotocin (60 mg/kg). Twenty six days after the onset of diabetes, behavioral tests were conducted for three days. For data analysis, the Tukey and One way ANOVA tests were used.

Results: In comparison to control group, in all diabetic groups working memory impairments was observed ($P<0.05$), but Aβ 1-42 caused severe deficits in the working memory ($P<0.001$) and C-peptide could significantly decrease the impairment ($P<0.05$). Only the diabetic beta amyloid group showed significant amount of tunnel positive neuron ($P<0.05$) and c-peptide replacement significantly decreased the amount of these cells ($P<0.05$).

Conclusion: C-peptide could significantly decrease memory impairment and neuronal apoptosis among diabetic rats.

Keywords: Diabetes, C-peptide, Cognitive Impairment, Neuronal Apoptosis

* **Corresponding Author: Abedinzade M,** Department of Physiology, Nursing & Midwifery School, Guilan University of Medical Science, langrood, Iran
Email: mabedinzade@gums.ac.ir

www.SID.ir