مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۱۸، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت۱۳۹۲(شماره پی در پی ۷۳)

تأثیر مصرف داروی آتورواستاتین بر بافت پانکراس موش صحرایی نر

محمود کریمیان[۱]، محمد پوراحمدی[۲]*، غلامعلی جلودار[۳]، فاطمه مهرابی[۱]، زهرا محمدی[۱]

[۱] گروه زیست‌شناسی تکوینی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم، جهرم، ایران، [۲] گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران، [۳] گروه فیزیولوژی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۵/۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۷/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: استاتین‌ها داروهای بازدارنده آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآنزیم A می‌باشند که علاوه بر کاهش غلظت کلسترول پلاسما، کلسترول با دانسیته کم و تری‌گلیسرید را نیز کاهش می‌دهند. هدف این مطالعه بررسی تأثیر مصرف داروی آتورواستاتین بر بافت پانکراس موش صحرایی نر بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش صحرایی بالغ نر به چهار گروه مساوی؛ کنترل و سه گروه آزمون تقسیم شدند. گروه‌های آزمون به مدت ۴۵ روز تحت درمان با داروی آتورواستاتین با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم قرار داده شدند، بعد از اتمام دوره درمان موش‌ها با خونگیری از قلب کشته شده و بافت پانکراس آنها جدا شد. بعد از فیکس کردن، رنگ آمیزی بافت‌ها و تهیه اسلاید، قطر جزایر لانگرهانس اندازه‌گیری شد و تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس شمارش شد. داده‌ها با آزمون آماری تی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: بین میانگین قطر جزایر لانگرهانس در گروهای آزمون و کنترل اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. میانگین تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس در گروه‌های آزمون نسبت به کنترل افزایش یافت($p<۰/۰۵$) .

نتیجه‌گیری: تجویز آتورواستاتین سبب افزایش تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس می‌شود و افزایش سلول ها نیز سبب افزایش ترشح انسولین شده و در نتیجه قند خون کاهش می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: آتورواستاتین، پانکراس، موش صحرایی

* **نویسنده مسئول: دکتر محمود پوراحمدی**، جهرم، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی
Email: zahed1340@yahoo.com

Archive of SID

مقدمه

چربی‌ها علاوه بر این که منبع اصلی ذخیره انرژی محسوب می‌شوند در تشکیل غشای سلول‌ها نیز نقش دارند و در ساختار هورمون‌های مختلف شرکت می‌کنند و از این طریق به تنظیم فشار خون، انقباض رگ‌های خونی و سیستم عصبی کمک می‌کنند. ویتامین های محلول در چربی فقط در ترکیب با چربی می‌تواند در بدن منتقل، هضم و جذب شوند. با وجود فواید بی شمار برای چربی‌ها مصرف آنها باید در حد متعادل حفظ شود. لیپیدهای خون به صورت پیوند با پروتئین‌ها در خون منتقل می‌شوند. این کمپلکس‌ها را لیپوپروتئین می‌نامند که در ترکیب، اندازه و تراکم‌های متفاوتی وجود دارند. از جمله لیپوپروتئین‌ها در پلاسما لیپوپروتئین با دانسیته پایین[1] و لیپوپروتئین با دانسیته بالا[2] هستند که شامل مقادیر متفاوتی از تری گلیسرید، کلسترول، فسفولیپید و پروتئین می‌باشند(۳).

داروهای کم کننده لیپیدهای سرمی دسته آنالوگ‌های ساختمانی هستند که آنزیم ۳ هیدروکسی- ۳ متیل گلوتاریل کوآنزیم A را به صورت رقابتی مهار می‌کنند و بنابراین از ساخت موالونیک اسید و در نهایت تولید درونی کلسترول در سلول‌های کبد جلوگیری می‌نمایند. متعاقب این مهار، کبد برای تأمین نیاز به کلسترول تعداد بیشتری گیرنده لیپوپروتئین با دانسیته پایین تولید می‌کند که نتیجه آن افزایش پاکسازی و کاهش غلظت پلاسمایی لیپوپروتئین با دانسیته پایین است. از این دسته داروها، استاتین‌ها هستند که در دستگاه گوارش هیدرولیز شده و به شکل فعال تبدیل می‌گردند. استاتین‌ها از کم عارضه‌ترین و مؤثرترین داروهای مورد مصرف در درمان اختلالات چربی خون هستند. استاتین‌ها مؤثرترین داروی کاهنده لیپوپروتئین با دانسیته پایین می‌باشند و علاوه بر آن اثرات بسیار مفیدی در کاهش استرس اکسیداتیو دارند. به دلیل این اثرات، توصیه می‌شود که بدون توجه به میزان چربی خون، در کلیه بیماران پس از سکته قلبی بلافاصله یکی از انواع این داروها شروع شود(۳).

با توجه به این که داروهای استاتینی باعث تحریک سلول‌های جزایر بافت پانکراس شده و ترشح انسولین را افزایش می‌دهند و بدین وسیله گلوکز خون را کاهش می‌دهند و هم‌چنین داروهای استاتینی سرطان پانکراس را کاهش می‌دهند(۱)، لذا هدف این مطالعه بررسی تأثیر مصرف داروی آتورواستاتین بر بافت پانکراس موش صحرایی نر بود.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی تعداد ۳۲ سر موش صحرایی از نژاد اسپراگ ـ داولی با وزنی حدود ۲۰۰ تا۲۲۰ گرم از مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز خریداری شد و پس از انتقال به محیط جدید به منظور تطابق موش‌ها، به مدت یک هفته در شرایط نگهداری استاندارد قرار گرفته، آب و غذا به صورت آزاد در اختیار آنها قرار داده شد و

1- Low-Density Lipoprotein (LDL)
2- High-Density lipoprotein(HDL)

www.SID.ir

Archive of SID

میزان نور اتاق به صورت ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی تنظیم شد.

پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام شد و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

موش‌ها به صورت تصادفی به ۴ گروه مساوی شامل؛ گروه کنترل و سه گروه آزمایش تقسیم شدند. به مدت ۴۵ روز به اولین گروه آزمایشی، روزانه و در یک نوبت، ۱۰ میلی‌گرم پودر آتورواستاتین حل شده در ۳ میلی‌لیتر دی متیل سولفوکساید[1] به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به صورت گاواژ خورانده شد. به دومین گروه آزمایشی، ۲۰ میلی‌گرم محلول و به سومین گروه آزمایشی ۳۰ میلی‌گرم محلول خورانده شد. پس از اتمام دوره تجویز دارو، تمامی حیوانات گروه‌ها بیهوش گردید و پس از خون‌گیری از قلب جهت سنجش هورمونی، پانکراس موش‌ها از بدن بیرون آورده و در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شده و سپس طی مراحلی لام‌های بافتی رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسین ائوزین از آنها تهیه گردید و قطر جزایر لانگرهانس اندازه‌گیری شدند و سلول‌های جزایردر واحد سطح شمارش شدند. اسلایدهای رنگ‌آمیزی شده زیر عدسی چشمی میکروسکوپ نوری نیکون قرار داده شدند و برای شمارش تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس در هر میلی‌متر مربع از بزرگ‌نمایی ۱۰۰ استفاده شد و عکس‌هایی با بزرگ‌نمایی ۵۰۰ تهیه شد. برای اندازه‌گیری قطر جزایر بر حسب میلی‌متر از بزرگ نمایی ۴۰ استفاده شد و عکس‌هایی با بزرگ‌نمایی ۵۰۰ تهیه شد.

داده‌های به دست آمده با نرم‌افزارSPSS[2] و آزمون آماری تی[3] تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

بر اساس نتایج حاصله، میانگین قطر جزایرلانگرهانس بین گروه‌های آزمایش و گروه کنترل علی‌رغم بیشتر بودن قطر جزایر در گروه‌های آزمایش اختلاف معنی‌داری نداشت($p>0/05$). میانگین تعداد سلول‌های جزایرلانگرهانس در گروه‌های آزمون ۱، ۲ و۳ نسبت به میانگین تعداد سلول‌ها در گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت($p<0/05$). هم‌چنین با افزایش دوز آتورواستاتین میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس کاهش نشان داد(جدول ۱).

جدول : مقایسه میانگین و انحراف معیار قطر و تعداد سلول های جزایر لانگرهانس در هر میلی مترمربع در گروه های مورد مطالعه

متغیر / گروه	آزمایش۱	آزمایش۲	آزمایش۳	کنترل
قطر جزایر لانگرهانس(میلی متر)	۰/۰۴۹±۰/۷۳۱	۰/۰۴۴±۰/۶۹	۰/۸۵۳±۰/۴۹	۰/۷۶۸±/۰۴۹
تعداد سلول های بتا در هر(میلی مترمربع)	*۱۸/۵±۰/۷۴۷	*۱۷/۸۵۷±۰/۵۹۴	*۱۵/۶۸۷±۰/۳۹۴	۱۳/۲±۰/۶۷۹

* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل($p<0/05$)

1-Dimethyl Sulfoxide
2-Statistical Package for Social Sciences
3-T-Test

www.SID.ir
Archive of SID

بحث

استاتین‌ها داروهای بازدارنده متیل گلوتاریل کوآنزیم A می‌باشند که علاوه بر کاهش غلظت کلسترول پلاسما، کلسترول با دانسیته پایین و تری‌گلیسرید را نیز کاهش می‌دهند(۴). هدف این مطالعه بررسی تأثیر مصرف داروی آتورواستاتین بر بافت پانکراس موش صحرایی نر بود.

نتایج این مطالعه نشان داد، میانگین قطر جزایر لانگرهانس علی‌رغم بیشتر بودن در گروه‌های دریافت کننده آتوراستاتین افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نداشت. تحقیقات نشان داده است که تجویز آتورواستاتین در افراد مبتلا به قندخون بالا سبب کاهش قند خون افراد بیمار شده است و در این تحقیق تجویز دارو سبب افزایش تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس شد که افزایش سلول‌ها نیز سبب افزایش ترشح انسولین می‌شود و در نتیجه قندخون کاهش می‌یابد(۶). پژوهشگران با بررسی تأثیرات داروهای استاتینی دیگر به نام سیمواستاتین بر روی بافت پانکراس نشان دادند که سیمواستاتین باعث کاهش سرطان بافت پانکراس می‌شود(۴). هم‌چنین سیمواستاتین با تأثیر بر روی سلول‌های بتای بافت پانکراس باعث ترشح زیاد انسولین در خون می‌شود(۵). هم‌چنین مطالعه بر روی داروی دیگری به نام رزواستاتین نشان داد که عفونت پانکراس بیمارانی که به آنها رزواستاتین تجویز شد درمان می‌شود(۷) . محققان با تجویز طولانی مدت پرووواستاتین به موش‌های صحرایی نتیجه گرفتند که پرووواستاتین باعث کاهش گلوکز خون در موش‌های تحت درمان شده و باعث فعالیت آنزیم سوپراکسید دسموتاز و تنظیم فاکتور رشد ß m-RNA پانکراس موش‌های تحت درمان با پرواستاتین می‌شود. درمان پانکراس فیبروتیک در موش‌های صحرایی با تجویز کوتاه مدت پرووواستاتین اثری نداشت، ولی با تجویز پرووواستاتین، در طولانی مدت موش‌های بیمار درمان شدند(۸). پژوهشگران برای درمان قندخون شدید و بیماری‌های قلبی- عروقی با تعویض دارو از استاتین‌ها استفاده کردند و از طریق تولید انسولین، قندخون درمان شد و از طریق کاهش کلسترول خون بیماری‌های قلبی ـ عروقی درمان شدند(۹).

نتیجه‌گیری

در مجموع این مطالعه نشان داد که آتورواستاتین با اثر بر روی بافت پانکراس اثر قابل مشاهده ای بر مورفولوژی جزایرلانگرهانس بافت پانکراس ندارد، ولی کاهش دوز آتورواستاتین سبب افزایش تعداد سلول های جزایرلانگرهانس می‌شود.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد زیست‌شناسی تکوینی دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم بود که با همکاری دانشکده دامپزشکی شیراز و دانشگاه علوم پزشکی جهرم انجام شد.

Archive of SID

www.SID.ir

REFERENCES:

1.Antonopoulos S, Mikros S, Kokkoris S, Protopsaltis J, Filioti K, Karamanolis D, et al. A case of acute pancreatitis possibly associated with combined salicylate and simvastatin treatment. JOP J Pancreas 2005; 6: 264-8.
2.Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. Clin Oral Implants Res 2004; 15: 346-50
3.Ellickson P, Stern S, Trajtenberg M. Welfare and Patient Compliance: An Empirical Framework for Measuring the Benefits from Pharmaceutical Innovation. Working paper No. Cambridge, Mass. National Bureau of Economic Research 1999; 6890; 69.
4.Grundy SM, Cleman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, e al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel iii guideline circulation 2004; 110: 27-39.
5.Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 287: 3215-22.
6.Sing S. Drug induced pancreatitis might be a class effect of statin drugs. JOP J Pancreas 2005; 6: 380.
7.Singh S, Nautiyal A, Dolan JG. Recurrent acute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. Is statin induced pancreatitis a class effect?. JOP: J Pancreas 2004; 5: 502-5.
8.Vítek L, Leníček M. Cytoprotective and antiproliferative effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Curr Enz Inhib 2006; 2: 261-80.
9.The ALLHAT officers and coordinator for the ALLHAT collaborative research group:, major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The antihypertensive and lipid-Lowering treatment to prevent heat attack trial(ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-97.

Archive of SID

www.SID.ir

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

Original Article

The Effect of Atorvastatin on the Pancreatic Tissue of Male Rats

Karimian M,[1] Pourahmadi M[2]*, Jelodar GA[3], Mehrabi F[1], Mohammadi Z[1]

[1]Department of Biology, Islamic Azad University of Jahrom, Jahrom, Iran, [2]Department of Anatomical Sciences, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran, [3]Department of Physiology, Shiraz University, Shiraz, Iran

Received: 24 Jul 2012 Accepted: 21 Oct 2012

ABSTRACT

Background & aim: Statins are inhibitors drugs of hydroxymethyl glotaryl coenzyme A. In addition to decreasing plasma cholesterol, low-density cholesterol they reduce the rate of triglycerides. The aim of this study was to investigate the effect of atorvastatin on rat pancreatic tissue.In addition to decreasing the rate of plasma cholesterol concentration; they also decrease the rate of LDL and Triglyceride. The aim of this study was to investigate the effect of atorvastatin on rat pancreatic tissue.

Methods: In this study, 32 adult male rats were divided into four groups, control and three test groups. To conduct the present study, 32 male adult rats were divided into 4 equal groups: one control group and three test groups. Then the test groups were treated by Atorvastatin for 45 days with 10mg (group1), 20mg (group2) and 30 mg (group3) doses respectively. At the end of the treatment period, all rats were killed by taking blood from their hearts. The pancreas tissue of each rat (N=32) was separated. After fixation, tissue preparation and slide staining, Longerhans diameter was measured and number of cells was counted. Data were analyzed by t test.After fixing and coloring the tissue, all slides were prepared and evaluated under the microscope the diameter of I's of Longerhans and the number of cells. The data was analyzed through t-test.

Results: There was no significant difference in the diameter mean of Longerhans between the test groups and the control group. The mean number of islets cells were increased in compared to the control group (P>0.05).There was also a significant increase was shown in the number of Longerhans cells in the test groups in relation to the control group (p<۰/۰۵) .(p<0.05).

Conclusion: The consumption of the atorvastatine causes an increase in the number of Longerhans cells. In addition, the increase in the number of cells also increases the insulin secretion. As a result, blood sugar is decreased.

Key Words: Atorvastatin, Pancreas, Rat

***Corresponding Author: Pourahmadi M,** Department of Anatomical Sciences, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
Email: zahed1340@yahoo.com

Archive of SID

D.ir