Archive of SID

مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۲۱، شماره۸، آبان۱۳۹۵(شماره پی در پی۱۱۵)

اثرا ت ترکیبی آتورواستاتین و اکسید روی بر استرس اکسیداتیو هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین(STZ)

زهرا کرم پور قبچاق[۱]، رضا حیدری[۱]، میثم ابطحی فروشانی[۲*]، فرح فرخی[۳]

[۱]گروه بیوشیمی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران، [۲]گروه میکروبیولوژی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران، [۳]گروه بافت و تشریح، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۵/۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۸/۱۶

چکیده:

زمینه و هدف: دیابت اختلال متابولیکی است که مشخصه اصلی آن هیپرگلیسمی‌می‌باشد، هیپرگلیسمی از طریق فرآیندهای آنزیمی و غیر آنزیمی موجب القای اکسیداسیون خود به خودی گلوکز گردیده و با تحریک تولید قطعات اکسیژنی و نیتروژنی فعال، منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود. از این رو با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی آتورواستاتین و اکسید روی، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر ترکیبی آتورواستاتین و اکسید روی بر سطح استرس اکسیداتیو و برخی آنتی‌اکسیدان‌ها در رت‌های دیابتی بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۵۰ سر رت ماده نژاد ویستار، به طور تصادفی انتخاب و به پنج گروه ده‌تایی؛ کنترل سالم، کنترل دیابتی، دیابتی تیمار شده با آتورواستاتین(۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان، روزانه ـ خوراکی)، دیابتی تیمار شده با اکسیدروی(۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان، روزانه- خوراکی) و دیابتی تیمار شده با ترکیبی از نصف دز داروهای آتورواستاتین(۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان، روزانه- خوراکی) و اکسیدروی (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، روزانه ـ خوراکی) که هر کدام به صورت جداگانه گاواژ می‌شدند، توزیع شدند. دیابت با تزریق ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان استرپتوزوتوسین(STZ) به صورت درون صفاقی القا شد. کلیه تیمارها به صورت محلول در آب مقطر به مدت چهار هفته انجام شد. بعد از اتمام دوره تیمار، وزن و قند خون حیوانات اندازه‌گیری و با داده های مربوط به وزن و قندخون که در هفته های قبل از شروع بررسی و دوم اندازه‌گیری شده بودند، مقایسه شد. هم‌چنین سطح پراکسیداسیون لیپیدی(مالون‌دی‌آلدهید)، فعالیت آنزیم کاتالاز(CAT) و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC) به عنوان شاخص‌های استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری آنوا و توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: اکسیدروی و آتورواستاتین به تنهایی بیش از آنکه موجب کاهش قند خون شود، موجب کاهش عوارض ناشی از دیابتی شدن از جمله آسیب‌های اکسیداتیو می‌شود و ترکیب این دو در کنار کاهش سطح عوارض دیابتی شدن، موجب کاهش معنی‌دار سطح قند خون و مهار کاهش وزن حیوانات خواهد شد($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ترکیب آتورواستاتین و اکسیدروی اثر بهتری در کنترل سطح قند خون و استرس اکسیداتیو و در نتیجه در کنترل دیابت داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: دیابت، آتورواستاتین، اکسیدروی، استرس اکسیداتیو، هیپوکامپ رت

***نویسنده مسئول: سید میثم ابطحی فروشانی**، ارومیه، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم، گروه بیوشیمی

Email: abtahi@urmia.ac.ir

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

مقدمه

دیابت شیرین، یکی از بیماری‌های غدد درون‌ریز بدن است که سبب اختلال در متابولیسم مواد سه گانه به ویژه کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها می‌شود. این بیماری، از شیوع بالایی برخوردار می‌باشد و در حدود ۳۷۰ میلیون انسان در سراسر دنیا از این بیماری رنج می‌برند و پیش‌بینی شده است تا سال ۲۰۳۰، تعداد مبتلایان به این بیماری به ۵۵۲ میلیون نفر خواهد رسید(۱). افزایش قند خون، مشخصه اصلی این بیماری بوده و درطولانی مدت سبب آسیب به بافت‌های مختلف بدن می‌شود، از جمله این آسیب‌ها می‌توان به نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و آسیب‌های عروقی اشاره کرد(۳ و۲). یکی از مهم‌ترین عوارض ناشی از دیابت شیرین، نوروپاتی دیابتی است که این آسیب، هم در سطح محیطی و هم در سیستم عصبی مرکزی روی می‌دهد. از مشخصه-های اصلی آسیب‌های عصبی در حین دیابت، اختلال در عملکردهای شناختی و صدمه به حافظه است. یافته‌های اخیر در حیوانات آزمایشگاهی و دیابت نوع اول نشان می‌دهد که هیپرگلیسمی، منجر به اختلال در حافظه و یادگیری می‌شود(۴).

مطالعه‌های گسترده‌ای، به نقش مهم افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن(ROS)[1] و برخی از محصولات نهایی گلیکوزیله شده(AGE)[2]در حین هیپرگلیسمی مزمن که باعث آسیب به بافت‌های بدن می‌شوند، تأکید کرده‌اند(۶ و۵). با توجه به این که بافت مغز دارای سیستم آنتی اکسیدانی بسیار ضعیفی نسبت به بقیه بافت‌های بدن است، مصرف اکسیژن بالا و دارا بودن اسیدهای چرب غیراشباع فراوان در مغز، بافت آن به شدت در معرض آسیب‌های اکسیداتیو قرار می‌گیرد(۷). در حدود ۶۰ درصد از جمعیت مبتلایان به دیابت، آسیب‌های نورونی به دلیل استرس اکسیداتیو به وجود می‌آید و عامل استرس اکسیداتیو، عامل اصلی پیشرفت و گسترش نوروپاتی در بیماران دیابتی به شمار می‌شود(۵). در این رابطه، قشر مغز و هیپوکامپ که مهمترین ناحیه در ارتباط با یادگیری و حافظه می‌باشد، بیشتر از سایر مناطق مغز دچار استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از هیپرگلیسمی می‌شوند(۸). [۱]

هیپرگلیسمی، مهم‌ترین دلیل القای استرس اکسیداتیودر حین دیابت بوده و از طریق مکانیسم‌های آنزیمی و غیر آنزیمی، منجر به تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌گردد(۵). افزایش تولید انواع رادیکال‌های آزاد هم‌چون آنیون سوپراکساید و به دنبال آن فعال شدن سیگنال‌های مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی، در بافت مغز باعث مرگ نورون‌ها می‌شود (۷). هم‌چنین قسمتی از آسیب‌نورونی در دیابت، به دلیل فعال شدن سیستم التهابی بافت مغز و

1- Reactive Oxygen Species(ROS)
2-Advanced Glycosylation End Product(AGE)

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

افزایش تولید سایتوکاین‌های التهابی و پیش التهابی صورت می‌گیرد(۴). کاهش دادن این تغییرات در حالت دیابت قندی با استفاده از مواد مؤثره با خاصیت ضد دیابتی و آنتی‌اکسیدانی از اهمیت زیادی برخوردار است.

تحقیق‌های مختلف نشان داده‌اند که استاتین‌ها داروهای کاهنده کلسترول خون، با وجود تأثیرات سودمند بر کاهش کلسترول خون، دارای برخی اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و محافظتی نورونی در برخی شرایط پاتولوژیک هستند(۱۰ و۹) آتورواستاتین به عنوان یکی از طولانی اثرترین، چربی دوست‌ترین و کم عارضه‌ترین استاین بیان شده است که براساس نتایج تحقیق لی و همکاران، اثرات آنتی‌اکسیدانی آن از بقیه استاتین‌ها بیشتر است(۱۱). هم‌چنین مطالعه‌ها نشان دادند که روی، یکی از آنتی اکسیدان‌های قوی است که کمبود آن، منجر به افزایش آسیب‌های اکسیداتیو در اندام‌های مختلف می‌شود(۱۳ و۱۲) و چون افزایش استرس اکسیداتیو باعث بروز مشکلاتی فراوانی در بیماران دیابتی می‌شود(۱۴)، می‌توان گفت که روی با کاهش گلوکز و استرس اکسیداتیو، نقش مهمی در بهبود وضعیت بیماران دیابتی داشته باشد.

علی‌رغم وجود مطالعه‌های متعدد در خصوص اثرات تفکیکی آتورواستاتین و اکسیدروی بر دیابت، تاکنون مطالعه در خصوص تیمار با ترکیبی از نصف دزاین دو دارو بر دیابت صورت نگرفته است، لذا پژوهش حاضر در راستای بررسی اثر ترکیبی آتورواستاتین و اکسید روی بر تغییرات وزن، قند خون و شاخص های اکسیداتیو در رت های دیابتی شده صورت گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۵۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۵۰-۱۳۰ گرم که از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه(دانشگاه ارومیه) تهیه شده بود، استفاده شد. حیوانات در اتاقی با دمای ۲±۲۴ درجه سانتی‌گراد و تحت شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۶۰ـ۴۰ درصد نگهداری شدند. موش‌های صحرایی آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. جهت حصول سازش با شرایط محیط جدید، تمامی‌آزمایش‌ها پس از گذشت یک هفته از استقرار حیوان‌ها انجام شد. در تمامی مراحل آزمایش با حیوان‌ها بر اساس قوانین بین المللی مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی رفتار می‌شد (۱۵).

برای ایجاد دیابت نوع یک از استرپتوزوتوسین خریداری شده از شرکت سیگمای آمریکا استفاده شد. دز داروی به کار برده شده برای دیابتی کردن موش‌های صحرایی، ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود که پس از حل کردن در بافر سیترات(pH=۴/۵) به صورت درون صفاقی به آنها تزریق شد(۱۵). سه روز پس از تزریق STZ، خون‌گیری از طریق بریدن نوک دم آنها به عمل آمد و موش هایی که میزان قند خون آنها

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر بود، به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند(۱۶).

موش‌ها به طور تصادفی به پنج گروه ده‌تایی تقسیم شدند. گروه اول، کنترل سالم(NC)؛ این گروه شامل رت هایی بودند که در طول آزمایش، هیچ دارویی مصرف نکرده و تنها یک میلی‌لیتر آب مقطر روزانه به مدت چهار هفته از طریق گاواژ دریافت کردند، گروه دوم، کنترل دیابتی(DC) که در آنها ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم داروی استرپتوزوتوسین(STZ) به صورت داخل صفاقی تزریق شد و حیوانات این گروه در طول آزمایش، هیچ دارویی مصرف نکرده و تنها یک میلی‌لیتر آب مقطر، روزانه به مدت چهار هفته از طریق گاواژ دریافت کردند. گروه سوم، گروه دیابتی+ آتورواستاتین(D+A) که ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین را روزانه به مدت چهار هفته از طریق گاواژ دریافت کردند، گروه چهارم، گروه دیابتی+ اکسیدروی(D+Z) که ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم اکسید روی را روزانه به مدت چهارهفته از طریق گاواژ دریافت کردند و گروه پنجم، گروه دیابتی+ ترکیبی از دو دارو(D+A+Z) که ترکیبی از نصف دوز داروهای آتورواستاتین(۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و اکسیدروی (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را روزانه به مدت چهار هفته از طریق گاواژ دریافت کردند. در پایان آزمایش، حیوانات به مدت ۱۲ ساعت ناشتا نگهداری شد، سپس نخاعی شدند و کالبد شکافی روی آنها انجام شد و از قلب آنها خونگیری به عمل آمد.

نمونه‌ها پس از مکث ۳۰ دقیقه‌ای به منظور لخته شدن خون، در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد سانتریفوژ شده و سرم سریعاً جدا و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد برای سنجش فاکتورهای بیوشیمیایی نگه‌داری شد. هم‌چنین بافت مغز جهت اندازه‌گیری فاکتورهای استرس اکسیداتیو جدا شده و به فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد. وزن حیوانات در هفته صفر (هفته قبل از بررسی) و در انتهای هفته دوم و چهارم اندازه‌گیری شد. هم‌چنین اندازه‌گیری میزان گلوکز خون به وسیله دستگاه گلوکومتر(On Call EZ,SD,USA) قبل از انجام کار(هفته صفر) و در انتهای هفته دوم و چهارم انجام شد.

برای تعیین فرآورده‌ی نهایی پراکسیداسیون لیپیدها (مالون دی آلدهید) از روش Aust و Buege استفاده شد (۱۷). نمونه بافت هیپوکمپ وزن شد و ۱۰ درصد وزن به حجم به آن بافر فسفات (pH=۷/۴) اضافه شد و در هاون کوبیده شد. سپس هموژنه تهیه شده به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۰۰۰ سانتریفیوژ شد. به ۱۵۰ میکرولیتر از محلول رویی بافت هموژنه ۳۰۰ میکرولیتر تری کلرواستیک اسید۱۰ درصد اضافه و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس ۳۰۰ میکرولیتر از مایع رویی را برداشته و ۳۰۰ میکرولیتر تیوباربیتیک اسید ۶۷ درصد اضافه و به مدت ۳۰ دقیقه در بن ماری جوش قرار داده شد. پس از خنک شدن محلول داخل لوله‌ها، جذب در طول موج

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

۵۳۵ نانومتر قرائت گردید. غلظت MDA بر حسب نانومول در میلی‌گرم بافت بیان شد.

فعالیت کاتالاز هیپوکامپ بر اساس توانایی آن در تجزیه پراکسید هیدروژن به روش ائبی(Aebi) تعیین شد(۱۸). تجزیه پراکسید هیدروژن با کاهش جذب در طیف جذبی ۲۴۰ نانومتر قابل بررسی است. تفاوت در جذب در واحد زمان معادل مقدار فعالیت کاتالاز است. جهت تهیه محلول هموژنیزه، ابتدا نمونه هیپوکمپ وزن گردید و ۱۰ درصد وزن به حجم در آن بافر فسفات pH=۶/۸ ریخته شد و در هاون کوبیده شد سپس محلول هموژنای کوبیده شده به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۱۰۰۰ سانتریفیوژ گردید. بعد از این اقدامات ۱۰۰ میکرو لیتر از محلول رویی به ۲/۸ میلی‌لیتر باف ر فسفات اضافه شد و پس از افزودن ۱۰۰ میکرولیتر از محلول آب اکسیژنه ۰/۱۵ درصد جذب در طول موج ۲۴۰ نانومتر در زمان‌های صفر و ۳۰ ثانیه اندازه گیری شد. فعالیت این آنزیم به صورت واحد بر گرم بافت بیان گردید.

برای اندازه گیری قدرت آنتی اکسیدانی تام هیپوکامپ از روش FRAP که به وسیله بنزیک و همکاران ارایه شد، استفاده شد(۱۹). به طور خلاصه در این روش توانایی محلول مورد نظر در احیای یون‌های فریک (Fe^{3+}) اندازه‌گیری می‌شود. با احیای یون‌های فریک و تبدیل آن به یون‌های فرو(Fe^{2+}) در pH اسیدی و با حضور معرف‌های اختصاصی، کمپلکس آبی رنگ ایجاد می‌شود که در طول موج ۵۹۳ نانومتر و به صورت اسپکتروفتومتریک قابل اندازه‌گیری است. این واکنش غیر اختصاصی است و هر مولکولی که در شرایط فوق قابلیت احیای یون فریک را داشته باشد، در این واکنش‌شرکت می‌نماید.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

از نظر وزن مشخص شد که در هفته قبل از بررسی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت. تفاوت موجود بین گروه‌ها، در هفته چهارم پس از بررسی در حد معنی‌دار بود. به این صورت که در هفته دوم و چهارم وزن بدن در گروه کنترل دیابتی به صورت معنی‌دار($p<۰/۰۵$) کمتر از همان گروه در هفته پیش از بررسی بود. در گروه‌های NC, D+A, D+Z و D+A+Z از نظر میزان وزن بدن در هفته دوم در مقایسه با هفته پیش از بررسی تفاوت معنی‌داری دیده نشد. همچنین در هفته چهارم وزن بدن در گروه های D+A, D+Z و D+A+Z در حد معنی‌دار($p<۰/۰۵$) کمتر از هفته پیش از بررسی بود. در حالی که وزن بدن در گروه NC در حد معنی‌دار بیشتر از هفته پیش از بررسی بود. وزن بدن در هفته دوم و چهارم در گروه DC در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش معنی‌دار($p<۰/۰۵$) نشان داد. همچنین وزن بدن در هفته چهارم در گروه D+A+Z نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌دار

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

داشته، ولی در مقایسه با گروه NC در سطح ($p<۰/۰۵$) هم چنان کاهش معنی‌داری نشان داد (جدول۱)از نظر میزان گلوکز خون نیز مشخص شد که در هفته قبل از بررسی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها یافت نشد. تفاوت موجود بین گروه‌ها در هفته چهارم پس از بررسی در حد معنی‌دار بود. به این صورت که در هفته دوم و چهارم میزان گلوکز خون در گروه‌های D+A,DC, D+Z و D+A+Z به صورت معنی‌دار($p<۰/۰۵$) بیشتر از همان گروه ها در هفته پیش از بررسی بود. در گروه‌های D+Z و D+A از نظر میزان گلوکز خون در هفته دوم و چهارم در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش غیر معنی‌داری مشاهده شد. همچنین در هفته چهارم سطح گلوکز خون در گروه D+A+Z در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری نشان داد. اگرچه در همین هفته گروه D+A+Zدر مقایسه با گروه DC کاهش معنی داری داشت، اما در مقایسه با گروه NC در سطح ($p<۰/۰۵$) هم‌چنان افزایش معنی‌دار نشان داد (جدول۱).

اندازه‌گیری سطح مالون دی آلدئید(MDA) به عنوان شاخصی از استرس اکسیداتیو، نشانگر افزایشی قابل ملاحضه و معنی‌دار($p<۰/۰۵$) سطح اکسیداسیون لیپیدها (مالون دی آلدهید) در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم بود. مقایسه سطح مالون دی آلدهید در گروههای مختلف در پایان آزمایش نشان داد که این شاخص، در گروههای دیابتی تحت تیمار با آتورواستاتین و اکسید روی کاهشی مختصر و غیرمعنی‌دار نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت. در صورتی که سطح مالون دی آلدهید در گروه دیابتی تحت تیمار با ترکیبی از نصف دز داروهای آتورواستاتین و اکسید روی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داد، اما اختلاف بین گروه دیابتی تحت درمان ترکیبی با گروه کنترل سالم هم چنان معنی‌دار باقی ماند(نمودار ۱).

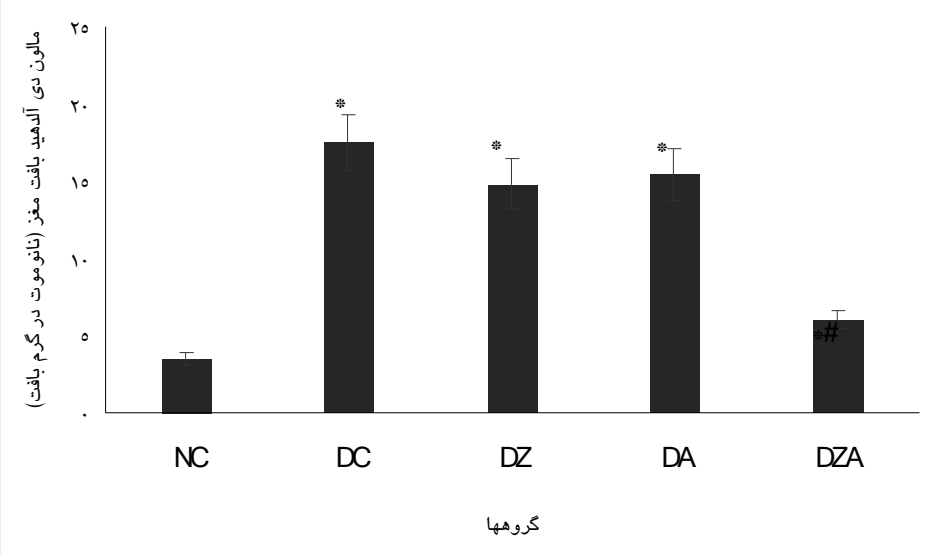
سطح فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت مغز در گروه‌های دیابتی تحت تیمار با آتورواستاتین و اکسید روی نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایشی مختصر و غیرمعنی‌دار نشان داد. در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم فعالیت آنزیم کاتالاز به طور معنی‌داری($p<۰/۰۵$) کاهش یافت و در گروه دیابتی تحت تیمار با ترکیبی از دو داروی آتورواستاتین + اکسید روی، در مقایسه با گروه کنترل دیابتی افزایش مطلوب و معنی‌دار فعالیت آنزیم مشاهده شد، اما اختلاف بین گروه دیابتی تحت درمان ترکیبی با گروه کنترل سالم هم چنان معنی دار باقی ماند(نمودار ۲).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین TAC در گروه دیابتی به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل سالم می‌باشد. با تجویز دارو های آتورواستاتین و اکسید روی، این میانگین به صورت غیر معنی داری افزایش یافته است. این افزایش در گروه دیابتی تیمار شده با ترکیبی از دو دارو معنی-دار($p<۰/۰۵$) بود، که حاکی از اثر مثبت تر درمان ترکیبی آتورواستاتین و اکسید روی بر ظرفیت آنتی اکسیدانی تام است (نمودار ۳).

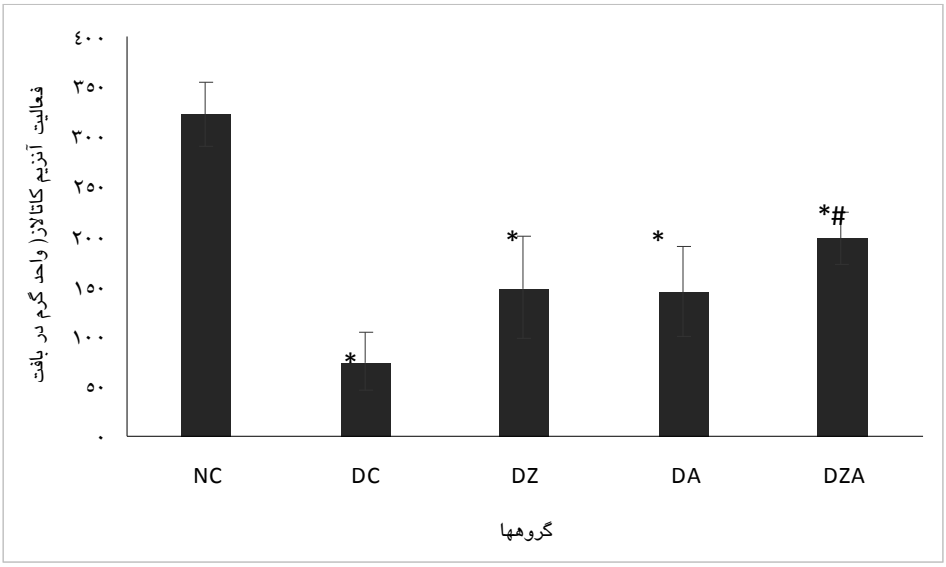
www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017



نمودار ۱: مقایسه اثر تیمار خوراکی آتورواستاتین، اکسید روی و ترکیب این دو دارو بر میزان مالون دی‌آلدهید بافت مغزنانو مول در گرم بافت در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین. NC: گروه کنترل سالم، DC: گروه کنترل دیابتی، DZ: گروه دیابتی تیمار شده با ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اکسید روی، DA: گروه دیابتی تیمار شده با ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین، DZA: گروه دیابتی تیمار شده با ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اکسید روی + ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین. هر ستون میانگین±انحراف معیار را نشان می‌دهد. * $p<۰/۰۵$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه NC و # $p<۰/۰۵$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه DC را نشان می‌دهد.

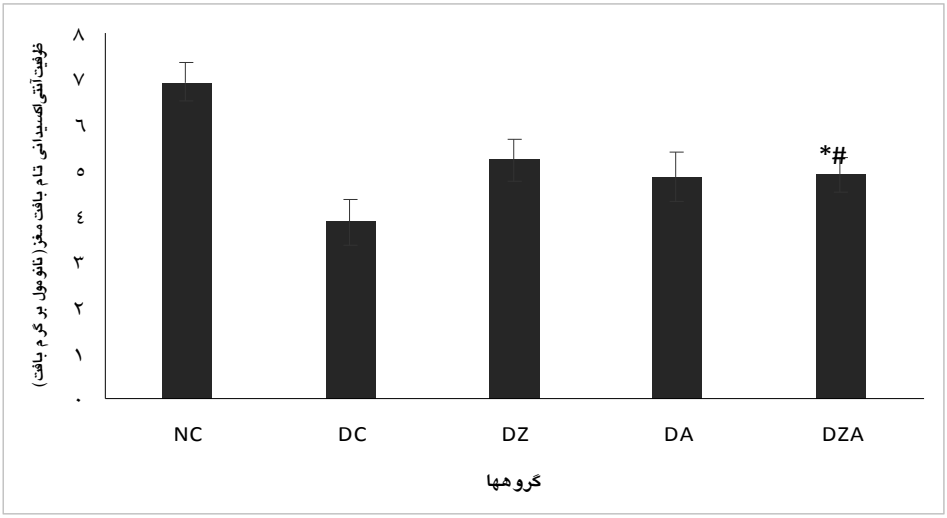


نمودار۲: مقایسه اثر تیمار خوراکی آتورواستاتین، اکسید روی و ترکیب آن ها بر میزان فعالیت آنزیم کاتالاز نانومول در گرم بافت در رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین. NC: گروه کنترل سالم، DC: گروه کنترل دیابتی، DZ: گروه دیابتی تیمار شده با ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اکسید روی، DA: گروه دیابتی تیمار شده با ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین، DZA: گروه دیابتی تیمار شده با ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اکسید روی + ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین. هر ستون میانگین±انحراف معیار را نشان می‌دهد. * * $p<۰/۰۵$ تفاوت معنی دار نسبت به گروه NC و * # $p<۰/۰۵$ تفاوت معنی دار نسبت به گروه DC را نشان می‌دهد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017



نمودار ۳: مقایسه اثر تیمار خوراکی آتورواستاتین، اکسید روی و ترکیب آن ها بر میزان ظرفیت آنتی اکسیدانی تام بافت مغز نانومول بر گرم بافت در رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین. NC: گروه کنترل سالم، DC: گروه کنترل دیابتی، DZ: گروه دیابتی تیمار شده با ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اکسید روی، DA: گروه دیابتی تیمار شده با ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین، DZA: گروه دیابتی تیمار شده با ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اکسید روی + ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین. هر ستون میانگین±انحراف معیار را نشان می‌دهد. * $p<0/05$ تفاوت معنی دار نسبت به گروه NC و # $p<0/05$ تفاوت معنی دار نسبت به گروه DC را نشان می‌دهد

جدول ۱. میانگین وزن و گلوکز خون در گروه های مورد مطالعه

گروهها / متغیر	میانگین وزن بدن(گرم)			گلوکز خوت(میلی‌گرم بر کیلوگرم)		
	هفته صفر	هفته دوم	هفته چهارم	هفته صفر	هفته دوم	هفته چهارم
NC	۱۴۲/۳±۶/۳۷ a	۱۴۸/۵±۷/۹۳ *a	۱۶۷/۴±۶/۵ a	۱۰۷±۵/۹ a	۹۸/۴±۸/۵ a	۱۱۰/۶۷±۹/۴ a
DC	۱۴۰/۶۷±۶ a	۱۱۷±۶/۵ *b	۸۷±۹/۱*c	۱۰۵±۶/۴a	۴۲۹±۱۳*b	۵۱۹/۶۷±۷/۹*c
D+z	۱۴۳/۲±۹/۴ a	۱۲۵/۲±۸ *b	۹۴±۵/۱۳*c	۱۱۱/۳±۴/۷a	۴۰۶±۱۱/۳*b	۳۷۶±۱۲/۶*b
D+A	۱۳۹/۳±۸/۷ a	۱۲۷±۵/۹ *b	۱۰۳/۷±۶/۸*c	۹۸/۷±۷/۲a	۴۲۱±۱۱/۶۷*b	۳۹۴/۷±۱۲/۹*b
D+A+Z	۱۴۲/۶±۸ a	۱۳۴/۷±۷/۱ a	۱۱۹/۶±۷/۳ *b	۱۰۹/۳۴±۵ a	۳۷۶±۱۰/۹*c	۲۷۹/۳۴±۹*d

جدول ۱: داده‌های جدول بر اساس میانگین±انحراف معیار آورده شده است. سطح اختلاف معنی دار $p<0/05$ است. حروف مشابه بیانگر عدم اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها در هفته‌های مشابه است. *$p<0/05$ نشانگراختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها در مقایسه با هفته پیش از بررسی (هفته صفر) است. NC: گروه کنترل سالم، DC: گروه کنترل دیابتی، D+Z: گروه دیابتی تیمار شده با ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اکسیدروی، D+A: گروه دیابتی تیمار شده با ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین، D+Z+A: گروه دیابتی تیمار شده با ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اکسیدروی + ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم آتورواستاتین.

بحث

هیپرگلیسمی، آغازگر و فعال کننده سیگنال‌هایی است که در پاتوژنز بیماری دیابت قندی کنترل نشده، نقش اساسی داشته و باعث ایجاد آسیب‌های شدید در بافت‌های مختلف بدن به خصوص سیستم عصبی می‌شود(۸ و۳). با توجه به این واقعیت که بافت عصبی، سیستم دفاع آنتی اکسیدانی ضعیفی داشته، بروز القای استرس اکسیداتیو و سایر پارامترهای تغییر یافته در طی هیپرگلیسمی ناشی از دیابت می‌تواند سبب آسیب به نورون‌ها و بافت

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

عصبی شود(۴). بر این اساس، در مطالعه حاضر برای القای نوروپاتی دیابتی، از مدل آزمایشگاهی دیابت نوع اول با قند خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر استفاده شد. به دنبال هیپرگلیسمی‌ایجادشده، تغییرات آسیب شناختی گسترده همراه با افزایش MDA بافت مغز- نشانگر پراکسیداسیون لیپیدها و کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز به عنوان یکی از آنزیم‌های مهم دفاع آنتی‌اکسیدانی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام صورت گرفت. در مقابل، درمان با داروهای آتورواستاتین و اکسید روی، مخصوصاً درمان با ترکیبی از این دو دارو از افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام به مقدار زیادی جلوگیری به عمل آورد. این یافته‌ها به خوبی نشان می‌دهند که درمان با ترکیبی از آتورواستاتین و اکسید روی به دلیل اثر هم افزایی، قادر است از ایجاد و پیشرفت نوروپاتی ناشی از استرس اکسیداتیو در شرایط هیپرگلیسمی کنترل نشده جلوگیری نماید.

بر اساس یافته‌های قبلی، دیابت القاء شده به وسیله آلوکسان یا استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی منجر به کاهش وزن بدن می‌شود(۲۰). این کاهش وزن با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد. زیرا در رت‌های دیابتی کاهش وزن مشاهده شد و این کاهش وزن در گروههای تحت تیمار با آتورواستاتین و اکسید روی نسبت به گروه دیابتی تا حدودی جبران شد و در گروه دیابتی تیمار شده با ترکیبی از نصف دز این دو دارو افزایش وزن چشمگیرتر بود(۲۲ و۲۱). افزایش وزن بدن یکی از پارامترهای بهبود در حالت دیابتی است که اثر درمان بر روی وزن بدن را تعیین می‌کند.

بنابراین هر چند که در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای حالت دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل کاهنده قند خون می‌باشد، ولی این ترکیب ها دارای عوارض نامطلوب متعدد نظیر افزایش ذخایر چربی، تحلیل رفتن بافت چربی در محل تزریق و بروز شوک هیپوگلیسمی بوده و در درازمدت بر روندهای ایجاد عوارض ناتوان کننده دیابت تأثیر ندارند، بنابراین نیاز برای یافتن ترکیب‌ها و روش مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کم تر احساس شود(۲۳). استفاده از درمان ترکیبی یک شیوه متداول در درمان بسیاری از بیماری‌ها می‌باشد. از جمله این بیماری‌ها می‌توان به بیماری‌های عفونی (به طور مثال سل یا عفونت های ر ترو- ویروسی)، دیابت شیرین، پر فشاری خون، سرطان و بسیاری از موارد دیگر اشاره نمود (۲۴).

درمان‌های ترکیبی به دلیل اثر هم افزایی منجر به بهبود بهتر بیماری می‌شوند. عامل منطقی دیگر که در پس برده استفاده از درمان‌های ترکیبی جای می‌گیرد، کاهش اثرات جانبی و افزایش تحمل‌پذیری فرآیند درمانی می‌باشد. در عین حال، به دلیل پیچیدگی ذاتی بیماری دیابت و دخالت طیف گسترده‌ای از سلول‌ها و مواد شیمیایی درمان این بیماری به صورت استفاده تنها از یک دارو ندرتاً مؤثر واقع نمی‌شود. بنابراین در این بررسی تلاش گسترده‌ای در

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

جهت استفاده از درمان‌های ترکیبی در حال انجام می‌باشد(۲۵ و۲۴).

در تحقیق حاضر، تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین، باعث تخریب درصد زیادی از سلول‌های بتای پانکراس شده و با کم کردن تولید انسولین به همراه کاهش سطح پلاسمایی آن، سبب افزایش قند خون شده است، از سوی دیگر درمان با داروی آتورواستاتین و اکسید روی به تنهایی در تحقیق حاضر نتوانست بر میزان گلوکز خون حیوانات دیابتی، تأثیر معنی‌داری داشته باشد(جدول ۱). براساس نتایج تحقیقات قبلی، آتورواستاتین بر میزان گلوکز خون حیوانات دیابتی بی تأثیر است(۲۶). هر چند در بررسی نتایج مطالعه های انجام شده در این زمینه، تناقض‌های هم مشاهده می‌شود، ولی اکثر محققین بر این عقیده استوارند که داروی آتورواستاتین و سایر استاتین ها، بر گلوکز خون بی تأثیرند و یا حتی در موارد اندک برخی محقّقین اعتقاد دارند که این داروها باعث تشدید دیابت هم می‌شوند(۹). طبق نتایج برخی تحقیق‌های، آتورواستاتین دارای خاصیت روبشی رادیکال‌های آزاد و ماهیت آنتی اکسیدانی است(۲۷). هم‌چنین در یک مطالعه دیگر مشخص شد این دارو، میزان فعالیت آنزیم NADPH اکسیداز را به شدت کاهش می‌دهد، زیرا میزان بیان آنزیم NADPH اکسیداز در شرایط هیپرگلسیمی‌زیاد شده و افزایش آن، نقش مهمی در افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در برخی شرایط پاتولوژیک در بدن دارد(۲۹ و ۲۸). هم‌چنین آتورواستاتین توانست میزان فعالیت آنزیم کاتالاز بافت مغز را در حیوانات دیابتی درمان شده افزایش دهد. در نهایت، طبق یافته‌های محققین، آتورواستاتین میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز را به عنوان یکی از اجزای سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی افزایش می‌دهد و در نتیجه می‌تواند در افزایش افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام نقش داشته باشد(۳۰). از آنجایی که طبق یافته‌های مطالعه‌های اخیر، آتورواستاتین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی و ضد التهاب در سیستم های بیولوژیک بدن عمل می‌نماید(۳۱ و ۱۰). شاید بتوان با استفاده از آتورواستاتین، میزان رادیکال‌های آزاد و تشکیل التهاب در سیستم عصبی را مهار کرد. در راستای این نتایج، آتورواستاتین به میزان زیادی سطح MDA بافت مغز (به عنوان نشانگر تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و پراکسیداسیون لیپیدها) را که در حیوانات دیابتی به دلیل هیپرگلیسمی‌مزمن و شدید، افزایش یافته بود، کاهش داد. به نظر می‌رسد در مطالعه حاضر، آتورواستاتین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی و تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بافت مغز، توانسته است سطح رادیکال‌های آزاد اکسیژن و پراکسیداسیون لیپیدهای مغز را کاهش داده و از کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز (به عنوان یکی از قوی‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، بافت مغز جلوگیری کند، چرا که در مطالعه حاضر، آتورواستاتین بر گلوکز خون مؤثّر نبوده است. این تأثیرات آتورواستاتین، در برخی از مطالعه‌ها در

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

بافت‌هایی مثل؛ پانکراس و قلب به اثبات رسیده است (۳۳ و۳۲). هم‌چنین شواهد بسیار قوی وجود دارد که داروی آتورواستاتین به عنوان یک عامل ضد التهاب عمل کرده و از فعال شدن و نفوذ ماکروفاژها به بافت مغز جلوگیری می‌کند و سبب مهار سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی می‌شود(۳۴).

روی یکی از ریز مغذی‌های ضروری است که متابولیسم آن در دیابت تغییر می‌کند(۳۵). مشخص شده که بین روی و هر دو نوع دیابت وابسته به انسولین و دیابت غیر وابسته به انسولین ارتباط وجود دارد، به نظر می‌رسد متابولیسم روی، همان گونه که در حیوانات دیابتی تغییراتی ایجاد می‌کند، در انسان نیز تغییراتی ایجاد کند(۳۶). مشخص شده است که مکمل روی تأثیرات سودمندی در حیوانات دیابتی و انسان دارد که این فلز را به عنوان یک درمان احتمالی برای دیابت ملیتوس در آینده مطرح می‌کند(۳۷).

مطالعه‌های مختلف نشان دادند که بین روی با گلوکز ارتباط معکوسی وجود دارد، در این مطالعه‌ها کمبود روی منجر به افزایش گلوکز و مصرف مکمل روی منجر به کاهش گلوکز خون شده است(۳۹ و۳۸). که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. در مطالعه یوشیکاوا و همکاران نشان داده شده که برخی از ترکیب‌ها روی با اثر بر روی گیرنده انسولین و PI3-K باعث برداشت گلوکز به داخل سلول‌های چربی رت می‌شوند و برخی از قبیل سولفات روی، روی ناقل گلوکز(GLUT4) اثر می‌گذارند. هم‌چنین تمام این ترکیب‌ها روی فعالیت فسفودی‌استراز نیز اثر می‌گذارند و باعث کاهش سطوح گلوکز خون در سلول‌های چربی رت دیابتی می‌شوند(۴۰). بنابراین ممکن است ترکیب‌ها روی بدون تأثیر بر میزان انسولین سرم باعث کاهش گلوکز سرم شوند، در حالی که روی نقش مهمی نیز در سنتز و عملکرد انسولین، اتصال آن به سلول(۴۱) و افزایش اثر انسولین در ورود گلوکز به سلول‌ها دارد(۴۲)، هم‌چنین روی کوفاکتور کلیدی برخی از آنزیم‌های مؤثر در متابولیسم گلوکز است و در نتیجه کمبود آن می‌تواند باعث اختلال در سوخت و ساز کربوهیدارات‌ها شود(۴۴ و ۴۳). کمبود روی ممکن است متابولیسم لیپیدی و انعطاف‌پذیری غشا را تغییر دهد که در نتیجه می‌تواند باعث اختلال در حمل گلوکز به داخل سلول شود(۴۴). و با این عملکرد، می‌توان گفت که روی در متابولیسم گلوکز نقش مهمی به عهده دارد.

کومار و همکاران در تحقیقی با عنوان مطالعه بررسی اثر روی خوراکی در رت‌های دیابتی شده آزمایشگاهی پیشنهاد دادند که مکمل خوراکی روی، تأثیرات سودمندی بر دیابت ملیتوس دارد. آنها در تحقیق‌های خود به این نتیجه رسیدند که وزن بدن در رت های دیابتی شده به میزان معنی‌داری در روز هفتم کاهش می‌یابد، در صورتی که مکمل سولفات روی افزایش معنی‌داری در وزن بدن در رت‌های دیابتی دارد(۲۱). یونان و همکاران به این نتیجه رسیدند که در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین که از نظر سنی برابر بودند، رشد

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

وزنی در رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری($p<0/05$) کاهش یافت و مکمل روی در افزایش وزن بدن در گروه موش‌های دیابتی تأثیری نداشت(۴۵). در پژوهش حاضر مصرف سولفات روی در گروه دیابتی تحت تیمار با اکسید روی تأثیری در افزایش وزن نداشت و موید نتایج یونانبود، در حالی که نتایج حاضر با نتایج کومار تفاوت داشت.

برخی بررسی‌ها نشان داده‌اند که دریافت مکمل روی در بیماران دیابتی به عنوان یکی از آنتی‌اکسیدان‌های قوی، منجر به کاهش پراکسیداسیون لیپیدی(MDA) و استرس اکسیداتیو در این بیماران شده است(۴۶). هم‌چنین گزارش شده است که مکمل روی در کاهش التهاب نقش دارد(۴۷). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که دسترسی خوب به یون روی به عنوان یک آنتی‌اکسیدانی، از افزایش رادیکال‌های آزاد و التهاب جلوگیری می‌کند(۴۸). بدین سان طبق یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان گفت در بیماران دیابتی بین افزایش گلوکز خون و افزایش استرس اکسیداتیو با کاهش روی ارتباط معنی‌داری وجود دارد.

نتیجه گیری

القا دیابت نوع اول، باعث هیپرگلسیمی و کاهش وزن می‌شود، هایپرگلسیمی ناشی از دیابت با تغییر دادن در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بافت مغز سبب افزایش تولید ROS و ایجاد استرس اکسیداتیو در این بافت می‌گردد. هم‌چنین براساس یافته‌های بررسی کنونی درمان با داروهای آتورواستاتین و اکسیدروی، مخصوصاً ترکیب این دو از کاهش وزن، افزایش گلوکز خون و تغییر آنزیم‌ها و فاکتورهای درگیر در تولید ROS در زمان دیابت که منجر به بروز استرس اکسیداتیو در بافت مغز شده جلوگیری نموده است. زیرا تیمار با ترکیبی از این دو دارو به دلیل اثر هم افزایی، توانایی آن‌ها را در کاهش قند خون و استرس اکسیداتیو در حیوانات دیابتی به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. بنابرین به نظر می‌رسد درمان ترکیبی می‌تواند روش بهتری برای کنترل و کاهش عوارض ناشی از دیابتی شدن و درنتیجه درمان دیابت باشد. با توجه به این که یکی از عوارض دیابت، آسیب بافتی ناشی از عدم تعادل اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد از این رو، پیشنهاد می‌شود هیستوپاتولوژیک بافت مغز مخصوصاً بخش هیپوکامپ به طور دقیق ارزیابی شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از نتایج پایان نامه کارشناسی ارشد بیوشیمی است که حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه ارومیه انجام شده است. نویسندگان این مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را به معاونت محترم و کارکنان آن حوزه و ریاست محترم دانشکده علوم دانشگاه متبوع اعلام می دارند. هم‌چنین از پرسنل و مدیریت محترم گروه بیوشیمی دانشگاه ارومیه به ویژه ندا فرناد مسئول آزمایشکاه بیوشیمی که در انجام آزمایش های بیوشیمیایی همکاری کردند تقدیر و تشکر می شود.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

REFERENCES:

1.Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2· 7 million participants. The Lancet 2011; 378(9785): 31-40.

2.Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. The Lancet Neurology 2012; 11(3): 261-71.

3.Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. Clinical Science 2013; 124(3): 139-52.

4.Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. Clinical Arnold R, Kwai NC, Krishnan AV. Mechanisms of axonal dysfunction in diabetic and uraemic neuropathies. Clinical Neurophysiology 2013; 124(11): 2079-90.

5.Arnold R, Kwai NC, Krishnan AV. Mechanisms of axonal dysfunction in diabetic and uraemic neuropathies. Clinical Neurophysiology 2013;124(11): 2079-90.

6.Maritim AC, Sanders A, Watkins J. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology 2003;17(1): 24-38.

7.Yamagishi SI, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2010; 3(2): 101-8.

8.Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 2007; 39(1): 44-84.

9.Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. Atherosclerosis 2011; 215(1): 1-8.

10.Mohammadi MT, Amini R, Jahanbakhsh Z, Shekarforoush S. Effects of atorvastatin on the hypertension-induced oxidative stress in the rat brain. Iranian Biomedical Journal 2013; 17(3): 152.

11.Li J, Sun YM, Wang LF, Li ZQ, Pan W, Cao HY. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress in patients with coronary heart disease. Clinical Cardiology 2010; 33(4): 222-7.

12.Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. Free Radical Biology and Medicine 1990; 8(3): 281-91.

13.Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. Free Radical Biology and Medicine 2004; 37(8):1182-90.

14.Hunt JV, Wolff SP. Oxidative glycation and free radical production: a causal mechanism of diabetic complications. Free Radical Research Communications 1991; 12(1): 115-23.

15.Sancheti S, Sancheti S, Bafna M, Seo SY. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and antioxidant effects of Chaenomeles sinensis fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. European Food Research and Technology 2010; 231(3): 415-21.

16.Hosseinzadeh H, Ramezani MO, Danaei AR. Antihyperglycaemic effect and acute toxicity of Securigera Securidaca L. seed extracts in mice. Phytotherapy Research 2002; 16(8): 745-7.

17.Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. Methods in Enzymology 1990;186: 407-21.

18.Aebi H. Catalase in vitro. Methods in Enzymology 1984; 105: 121-6.

19.Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. Analytical Biochemistry 1996; 239(1): 70-6.

20.Rathod NR, Chitme HR, Irchhaiya R, Chandra R. Hypoglycemic effect of Calotropis gigantea Linn. leaves and flowers in streptozotocin-induced diabetic rats. Oman Medical Journal 2011; 26(2): 104.

21.Kumar A, Singh KC, Singh RB, Rizri W. Study of oral zinc in experimental diabetic rats. Indian J Pharmacol 2002; 34: 211-26.

22.Singh BK, Singh A, Kumar V. Ameliorative effect of adjunct therapy of metformin with atorvastatin on streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. Drug Research 2016; 66(01): 28-32.

23.Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatement of diabetes mellitus: an overview. Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France) 2003; 49(4): 635-9.

24.Chen X, Hu X, Zou Y, Pi R, Liu M, Wang T, et al. Combined treatment with minocycline and prednisone attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in C57 BL/6 mice. Journal of Neuroimmunology 2009; 210(1): 22-9.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

25.Conway D, Cohen JA. Combination therapy in multiple sclerosis. The Lancet Neurology 2010; 9(3): 299-308.
26.Mohamadi M, Ramezani Binabaj M, Mirjlili M, Ghaedniaye JM, Jafari M, Salem F. Effect of Atorvastatin on Pancreatic Oxidative Stress in Streptozotocin-induced Diabetic Rat. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism(IJEM) 2013; 15(2): 197-204.
27.Li J, Sun YM, Wang LF, Li ZQ, Pan W, Cao HY. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress in patients with coronary heart disease. Clinical Cardiology 2010; 33(4): 222-7.
28.Bao XM, Wu CF, Lu GP. Atorvastatin attenuates homocysteine-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells via inhibiting NADPH oxidase-related oxidative stress-triggered p38MAPK signaling. Acta Pharmacologica Sinica 2009; 30(10):1392-8.
29.Rosa AP, Jacques CE, de Souza LO, Bitencourt F, Mazzola PN, Coelho JG, et al. Neonatal hyperglycemia induces oxidative stress in the rat brain: the role of pentose phosphate pathway enzymes and NADPH oxidase. Molecular and Cellular Biochemistry 2015; 403(1-2): 159-67.
30.Pathak NN, Balaganur V, Lingaraju MC, Kant V, Latief N, More AS, et al. Atorvastatin attenuates neuropathic pain in rat neuropathy model by down-regulating oxidative damage at peripheral, spinal and supraspinal levels. Neurochemistry International 2014; 68: 1-9.
31.Murrow JR, Sher S, Ali S, Uphoff I, Patel R, Porkert M, et al. The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: atorvastatin versus pravastatin. Journal of Clinical Lipidology 2012; 6(1): 42-9.
32.Castro PF, Miranda R, Verdejo HE, Greig D, Gabrielli LA, Alcaino H, et al. Pleiotropic effects of atorvastatin in heart failure: role in oxidative stress, inflammation, endothelial function, and exercise capacity. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2008; 27(4): 435-41.
33.Mooradian AD, Haas MJ, Batejko O, Hovsepyan M, Feman SS. Statins ameliorate endothelial barrier permeability changes in the cerebral tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes 2005; 54(10): 2977-82.
34.Tu Q, Cao H, Zhong W, Ding B, Tang X. Atorvastatin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through anti-inflammatory and antioxidant effects. Neural Regeneration Research 2014; 9(3): 268.
35.Salgueiro MJ, Krebs N, Zubillaga MB, Weill R, Postaire E, Lysionek AE, et al. Zinc and diabetes mellitus. Biological Trace Element Research 2001; 81(3): 215-28.
36.Quraishi I, Collins S, Pestaner JP, Harris T, Bagasra O. Role of zinc and zinc transporters in the molecular pathogenesis of diabetes mellitus. Medical Hypotheses 2005; 65(5): 887-92.
37.Chen MD, Song YM, Lin PY. Zinc effects on hyperglycemia and hypoleptinemia in streptozotocin-induced diabetic mice. Hormone and Metabolic Research 2000; 32(03): 107-9.
38.Hussain SA, Khadim HM, Khalaf BH, Ismail SH, Hussein KI, Sahib AS. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in type 2 diabetic patients poorly controlled with metformin. Saudi Medical Journal 2006; 27(10): 1483-8.
39.Rasheed K, Tariq MI, Munir C, Hussain I, Siddiqui HL. Synthesis, characterization and hypoglycemic activity of Zn (II), Cd (II) and Hg (II) complexes with glibenclamide. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2008; 56(2): 168-72.
40.Yoshikawa Y, Ueda E, Kojima Y, Sakurai H. The action mechanism of zinc (II) complexes with insulinomimetic activity in rat adipocytes. Life Sciences 2004; 75(6): 741-51.
41.Arquilla ER, Packer S, Tarmas W, Miyamotos S. The effect of zinc on insulin metabolism. Endocrinology 1978; 103(4):1440-9.
42.Song MK, Rosenthal MJ, Naliboff BD, Phanumas L, Kang KW. Effects of bovine prostate powder on zinc, glucose, and insulin metabolism in old patients with non—insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1998; 47(1): 39-43.
43.Faure P, Roussel A, Coudray C, Richard MJ, Halimi S, Favier A. Zinc and insulin sensitivity. Biological Trace Element Research 1992; 32(1-3): 305-10.
44.Kennedy KJ, Rains TM, Shay NF. Zinc deficiency changes preferred macronutrient intake in subpopulations of Sprague-Dawley outbred rats and reduces hepatic pyruvate kinase gene expression. The Journal of Nutrition 1998; 128(1): 43-9.
45.Tang Y, Yang Q, Lu J, Zhang X, Suen D, Tan Y, et al. Zinc supplementation partially prevents renal pathological changes in diabetic rats. The Journal of Nutritional Biochemistry 2010; 21(3): 237-46.

www.SID.ir

Archive of SID

46.Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. Journal of the American College of Nutrition 2001; 20(3): 212-8.
47.Shen H, MacDonald R, Bruemmer D, Stromberg A, Daugherty A, Li XA, et al. Zinc deficiency alters lipid metabolism in LDL receptor–deficient mice treated with rosiglitazone. The Journal of Nutrition 2007; 137(11): 2339-45.
48.Faure P. Protective effects of antioxidant micronutrients (vitamin E, zinc and selenium) in type 2 diabetes mellitus. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2003; 41(8): 995-8.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

www.SID.ir

Archive of SID

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

Original Article

The Effects of Combined Atorvastatin and Zinc Oxide on Some Markers of Oxidative Stress in the Hippocampus in Streptozotocin-induced Diabetic Rats

Karampour Qipchaq Z[1], Heidari R[1], Abtahi Froushani SM[2*], Farokhi F[3]

[1]Department of Biochemistry, University of Urmia, Urmia, Iran, [2]Department of Microbiology, University of Urmia, Urmia, Iran, [3] Department of Tissue and Anatomy, University of Urmia, Urmia, Iran

Received: 30 Jul 2016 Accepted: 6 Nov 2016

Abstract

Background & aim: Diabetes is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia. Hyperglycemia through enzymatic and non-enzymatic processes causes induction of spontaneous oxidation of glucose and, by stimulating the production of active oxygen and nitrogen components, leading to oxidative stress. Thus, according to the antioxidant effects of atorvastatin and zinc oxide, the aim of this study was to investigate the combined effect of atorvastatin and zinc oxide on oxidative stress and antioxidants in diabetic rats.

Methods: In the present experimental study, 50 female Wistar rats were selected randomly and divided into five groups of 10 (n=10) including : normal control (NC), diabetic control (DC), diabetic rats treated with, atorvastatin (20mg/kg daily-orally) (DA), zinc oxide (30mg/kg daily-rally) (DZ) and combination of each drug in half-dose (daily-orally) (DAZ), were each treated separately. Diabetic rats were induced by injection of 60 mg per kg of body weight of streptozotocin (STZ) intraperitoneally.All treatments were dissolved in distilled water for four weeks. After completion of treatment (forth week), weight and blood sugar were measured and then compared with data measured on weight and blood sugar in the weeks before the start and second week of the study. The lipid peroxidation level (MDA), the activity of catalase (CAT) and total antioxidant capacity (TAC) as an indicator of oxidative stress were measured in the hippocampus. Data were analyzed using ANOVA and Tukey tests.

Results: Zinc oxide and atorvastatin alone rather than decrease blood sugar, reduced the complications of diabetes, including oxidative damage and combination of both reduced levels of diabetic complications led to the significant decrease in blood glucose levels and inhibiting the animal lose weight.

Conclusion: It seemed that the combination of atorvastatin and zinc oxide have synergistic benefits to control blood sugar levels and oxidative stress, and also resulting in control of diabetes.

Key words: diabetes, atorvastatin, zinc oxide, oxidative stress, the hippocampus of rats

[*]**Corresponding author: Abtahi Froushani SM,** Department of Microbiology, University of Urmia, Urmia, Iran
Email: abtahi@urmia.ac.ir

Please cite this article as follows :
Karampour Qipchaq Z, Heidari R, Abtahi Froushani SM, Farokhi F. The Effects of Combined Atorvastatin and Zinc Oxide on Some Markers of Oxidative Stress in the Hippocampus in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. Armaghane-danesh 2016; 21 (8): 730-745.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 10:03 +0430 on Tuesday May 23rd 2017

www.SID.ir