Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

مقاله پژوهشی

کاهش مقادیر تروپونین I و فعالیت آنزیم CK-MB در سرم رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس تیپ I القاشده توسط استرپتوزوتوسین به دنبال تجویز خوراکی نانوذرات اکسید روی

سیامک عصری رضایی[1]، بهرام دلیر نقده[2]، زهرا نوری سبزیکار[3]

تاریخ دریافت ۱۳۹۴/۰۷/۱۷ تاریخ پذیرش ۱۳۹۴/۰۹/۲۰

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: روی یک عنصر ضروری و آنتی‌اکسیدانت بوده و نقش مهمی در متابولیسم گلوکز و انسولین ایفا می‌نماید و تغییر مقادیر آن می‌تواند یکی از فاکتورهای دخیل در پاتوژنز دیابت ملیتوس باشد. تغییر در مقادیر سرمی روی در بیماران دیابتی مشاهده‌شده و در این رابطه گزارش شده است که سطوح پائین روی یکی از فاکتورهای اصلی در القای بیماری‌های قلبی و عروقی در مبتلایان به دیابت ملیتوس می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیرات تجویز خوراکی نانوذرات اکسید روی جایگزین مکمل‌های سولفات روی بر شاخص‌های اختلالات قلبی (تروپونین I و فعالیت آنزیم CK-MB) در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس می‌باشد.

مواد و روش کار: تعداد ۱۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار انتخاب و در دو گروه اصلی دیابت و سالم تقسیم شدند. با تجویز استرپتوزوتوسین (۴۵ mg/kg) به‌صورت داخل پریتوئن بیماری دیابت ملیتوس تیپ I القا گردید. نانوذرات ZnO با دزهای ۱، ۳ و ۱۰ میلی‌گرم و سولفات روی با دز ۳۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۵۶ روز به‌صورت گاواژ تجویز گردیدند. نمونه‌های خون در زمان‌های ۷، ۲۸ و ۵۶ روز مستقیماً از قلب اخذ و مقادیر گلوکز، انسولین، روی، تروپونین I و فعالیت آنزیم CK-MB در سرم اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه نشان داد در رت‌های دیابتیک به دنبال القای دیابت، به‌طور معنی‌داری مقادیر گلوکز افزایش و از مقادیر روی و انسولین کاسته شد ($P<0.001$). در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس تیپ I سطوح سرمی تروپونین I و فعالیت آنزیم CK-MB افزایش معنی‌داری داشت ($P<0.001$). تجویز نانوذرات ZnO در دز ۳ میلی‌گرم سطح گلوکز خون را به‌طور معنی‌دار کاهش داده و در مقابل مقادیر روی و انسولین را افزایش داد ($P<0.001$). همچنین تجویز نانوذره ZnO اثرات محافظتی بر قلب را با کاهش معنی‌دار تروپونین I و فعالیت آنزیم CK-MB نشان داد ($P<0.01$). در مقابل تجویز نانو ذرات در دز ۱۰ میلی‌گرم آسیب‌های قلبی را القا و مقادیر سرمی تروپونین I و فعالیت آنزیم CK-MB را به‌طور معنی‌داری افزایش داد ($P<0.01$). سولفات روی در دز ۳۰ میلی‌گرم اثرات مشابه با نانو ذرات ZnO (دز ۳ میلی‌گرم) را نشان داد هرچند این اثرات به‌اندازه تغییرات مشاهده‌شده در نانو ذرات ZnO نبودند.

بحث و نتیجه‌گیری: تجویز خوراکی حاوی نانو ذرات ZnO مقادیر سرمی تروپونین I و فعالیت CK-MB القاشده در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس را کاهش دهد. این یافته بیانگر اثرات محافظتی نانوذرات ZnO بر عملکرد قلب می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: روی، نانو ذرات اکسید روی، دیابت ملیتوس تیپ I، بیماری قلبی و عروقی، تروپونین I، CK-MB، رت

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و ششم، شماره یازدهم، ص ۹۸۳-۹۶۹، بهمن ۱۳۹۴

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه ارومیه، دانشکده دامپزشکی، بخش کلینیکال پاتولوژی. تلفن: ۳۲۷۷۴۷۳۷ ۴۴ ۹۸+

Email: s.asri@urmia.ac.ir

مقدمه

دیابت ملیتوس، نوعی اختلال متابولیکی می‌باشد که در طی این بیماری سوخت‌وساز طبیعی کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها مختل می‌شود و درنهایت منجر به افزایش میزان قند خون می‌گردد (۱). کاردیومیوپاتی دیابتیک یکی از علل عمده و اصلی معلولیت‌ها و مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس می‌باشد (۲). در این رابطه گزارش شده است که افزایش قند خون به فرم سیستماتیک در دیابت ملیتوس می‌تواند ضایعات شدیدی را در رگ‌های کوچک

[1] دانشیار گروه بیماری‌های داخلی و کلینیکال پاتولوژی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه (نویسنده مسئول)

[2] استاد گروه بیماری‌های داخلی و کلینیکال پاتولوژی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه

[3] دانش‌آموخته دکترای عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

در ساختار قلب و عروق القا نماید. نشان داده شده است که عرضه مقادیر بالای گلوکز به سلول‌های قلبی منجر به تجمع گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های عضله قلب و افزایش قابل‌توجه مرگ سلول‌های قلبی می‌گردد که تجمع این رادیکال‌های آزاد در قلب نشان‌دهنده این واقعیت است که کاردیومیوپاتی دیابتیک می‌تواند به‌طور مستقیم مرتبط با استرس اکسیداتیو باشد (۳). در این خصوص گزارش شده است که تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانتی و یا درمان آنتی‌اکسیدانت در بیماران دیابتی مبتلا به اختلالات قلبی – عروقی به‌طور قابل‌توجهی از تشدید ضایعات قلبی جلوگیری می‌کند (۴).

گزارش‌های متعددی در دست است که نشان می‌دهد در طی بیماری دیابت ملیتوس بالانس روی مختل گشته و این امر سبب بروز اختلال در سیستم‌های آنتی‌اکسیدانتی و نیز متابولیسم انسولین می‌گردد (۵). نشان داده شده است که در بیماری دیابت ملیتوس دفع ادراری روی افزایش و هم‌زمان جذب روده‌ای این عنصر به‌شدت کاهش‌یافته و این امر منجر به تشدید ضایعات قلبی می‌گردد. در همچون مواردی تجویز عنصر روی می‌تواند عملکرد قلب را بهبود بخشیده و از ضایعات بیشتر جلوگیری کند (۶، ۷). عنصر روی یک فلز کمیاب ضروری است که سطح طبیعی آن برای بسیاری از فرایندها و رخدادهای سلولی (۶) و نیز هموستاز گلوکز موردنیاز می‌باشد (۸). روی با شرکت در ساختمان آنزیم‌هایی نظیر کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز و نیز با شرکت در ساختار متالوتیونین واجد اثرات آنتی‌اکسیدانتی می‌باشد (۶). مطالعات موجود، حکایت از وجود اثرات محافظتی روی در بیماری‌های عروق کرونری و کاردیومیوپاتی داشته و اثبات شده است که سطح روی درون‌سلولی نقش مهمی در مسیرهای اکسیداسیون احیا دارد (۹).

اخیراً اثبات شده است که اختلال در هموستاز روی و کمبود آن در بدن می‌تواند با روند بیماری‌زایی بسیاری از اختلالات مزمن نظیر دیابت ملیتوس و بیماری‌های قلبی و عروقی مرتبط باشد (۱۰). همچنین ارتباط بین میزان روی در خون و شیوع بیماری‌های عروق کرونری قلب به اثبات رسیده است (۱۱). یافته‌های اخیر سبب گردیده است که استفاده از این عنصر در درمان و کاهش عوارض ناشی از دیابت به‌عنوان یک استراتژی درمانی موردتوجه قرار گیرد (۱۲). در این رابطه فواید استفاده از مکمل‌های حاوی روی در مبتلایان به دیابت ملیتوس به اثبات رسیده است (۱۳، ۱۴).

استفاده از چندین کمپلکس روی به‌عنوان مکمل‌های خوراکی در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس مورداستفاده قرار گرفته است. بررسی‌ها در این خصوص نشان داده است که میزان جذب روده‌ای روی به دنبال استفاده از این نوع مکمل‌های خوراکی به دلیل ایجاد کمپلکس‌های نامحلول در آب در محیط روده پایین می‌باشد. لذا ضرورت استفاده از اشکال شیمیایی با قابلیت جذب بالا و بدون عوارض جانبی بیش‌ازپیش احساس می‌گردد.

امروزه استفاده از نانو ذرات در علم پزشکی در مواردی همچون انتقال مؤثر داروهای تجویزشده به سلول‌های هدف و نیز نابودسازی تومورها و نیز استفاده از مکمل‌های دارویی تهیه‌شده با فناوری نانو توجه فراوانی را به خود جلب کرده است (۱۵). در این میان نانو ذرات روی به علت سازگاری با بافت‌های زنده، کاربرد وسیعی را در پزشکی به خود اختصاص داده است (۱۶، ۱۷). به نظر می‌رسد با توجه به اینکه نانو ذرات اکسید روی نفوذپذیری و قدرت جذب بالایی در دستگاه گوارش دارند (۱۸) می‌توانند به‌عنوان جایگزین مکمل‌های نمکی روی (سولفات روی $ZnSo_4$) به‌منظور درمان و نیز برای کاهش عوارض قلبی ناشی از بیماری دیابت ملیتوس مورداستفاده قرار گیرند(۱۹). از سویی دیگر نشان داده شده است که نانو ذرات اکسید روی می‌تواند باعث القای سیتوتوکسیستی، آپوپتوز (۲۰)، کاهش زیست‌پذیری و آسیب DNA به شکل اولیه و اکسیداتیو در سلول‌های عضله قلب گردد (۲۱). علاوه بر این، برخی مطالعات دیگر آزمایشگاهی نشان داده است که نانوذرات اکسید روی در دز بالا می‌تواند تولید رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن (ROS) را القا نموده (۲۲، ۲۳) و به دنبال آن التهاب، آترواسکلروزیس(تصلب شرایین)، آماس مفاصل، ضایعات ناشی از ایسکمی و مرگ سلول را ایجاد نماید (۲۴). با توجه به کمبود منابع در خصوص استفاده از نانوذرات اکسید روی در مقایسه با سولفات روی به‌عنوان مکمل تغذیه‌ای به‌منظور جلوگیری از اختلالات قلبی و عروقی ناشی از دیابت ملیتوس، مطالعه حاضر صورت پذیرفت. هدف این مطالعه بررسی میزان آسیب‌های قلبی القاشده توسط بیماری دیابت ملیتوس و اثرات محافظتی احتمالی روی در قالب مکمل‌های خوراکی نانوذرات اکسید روی می‌باشد.

مواد و روش کار

در این مطالعه از تعداد ۱۲۰ سر موش صحرایی (رت) جنس نر، نژاد ویستار با سن ۹-۷ هفته و وزن تقریبی ۲۲۰-۱۹۰ گرم پس از اطمینان از سلامتی آن‌ها انتخاب گردیدند. پس از گذشت یک هفته (جهت تطابق با شرایط محیطی)، رت‌ها در ۱۰ گروه دوازده‌تایی در اتاق پرورش و نگهداری با درجه حرارت ۲۳°C-۲۰ و چرخه روشنایی – تاریکی ۱۲ ساعت (شروع روشنایی ساعت ۷ و شروع تاریکی ساعت ۱۹)، رطوبت ۶۰ درصد در قفس پرورشی (پلی‌استری) با تعداد ۶ سر موش در هر قفس با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. جیره غذایی قبل از شروع مطالعه ازنظر محتوای روی مورد آنالیز قرار گرفت و مقدار عنصر روی در حد ۲۲/۱۲

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

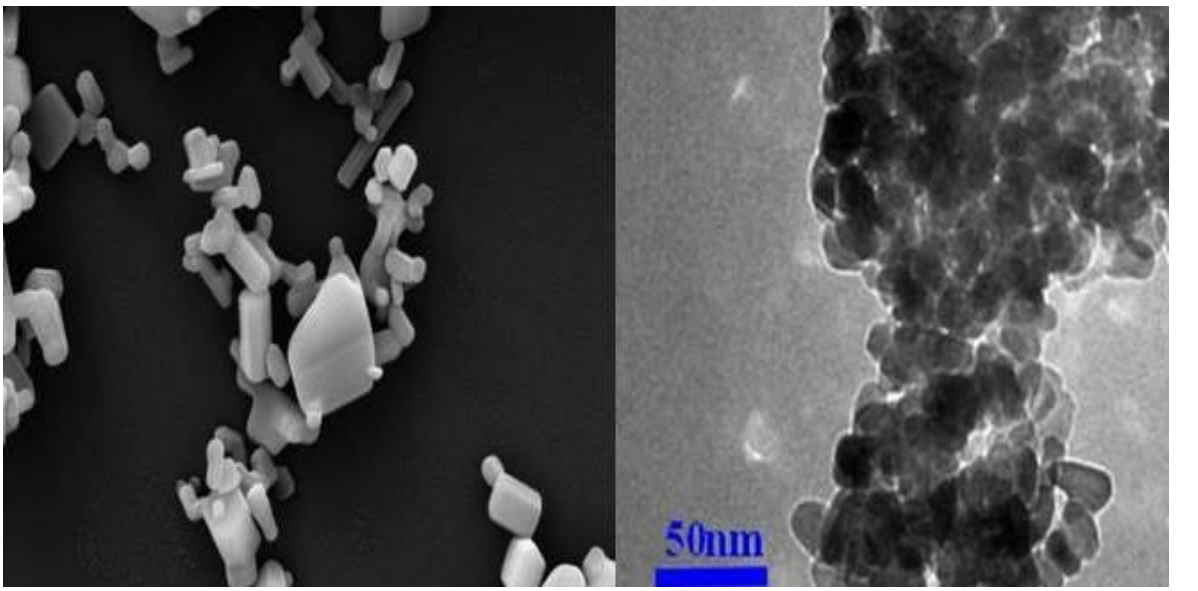
میلی‌گرم در کیلوگرم ماده خشک جیره یافت گردید. این میزان بر اساس کتاب NRC مطابق با مقدار موردنیاز روی در رت می‌باشد.

داروها و ترکیبات شیمیایی استفاده‌شده:

سولفات روی با ۵ مولکول آب و استرپتوزوتوسین از شرکت سیگما، حلال‌ها ازجمله آب مقطر و بافر سیترات با (pH=4.5) مورداستفاده قرار گرفت. سه مورد پودر اول در آب مقطر استریل و پودر استرپتوزوتوسین در بافر سیترات (pH=4.5) حل شد.

نانواکسید روی:

نانواکسید روی (ZnO, 99%+100 nm) از شرکت US Research Nanomaterials, Inc USA خریداری شد. تصویر میکروسکوپ الکترونی و مشخصات فیزیکی نانوذرات اکسید روی مصرفی به ترتیب در تصویر ۱ و جدول ۱ درج شده است.



تصویر (۱): تصویر میکروسکوپ الکترونی (SEM) از نانو ذرات اکسید روی

جدول (۱): مشخصات فیزیکی نانوذرات اکسید روی (ارائه‌شده توسط کارخانه تولیدکننده)

Chemical formula	Color	Morphology	APS[a] (nm)	SSA[b] (m^2/g)	TD [c] (g/cm^3)	LI[d] (%)	MC[e] (%)	Purity[f] (%)
ZnO	White	Powder	80-100	41	5.6	<3	<2	99.983

[a] Average particle size measured by high resolution SEM with charge compensation system.

[b] Specific surface area measured by Brunauer, Emmett and Teler (BET) technique.

[c] True density.

[d] Loss on ignition.

[e] Moisture content.

[f] Purity level measured by inductive coupled plasma-mass spectroscopy (ICP-MS) technique.

نانوذرات اکسید روی حاوی روی به میزان ۸۰/۳۴ درصد و اکسیژن به میزان ۱۹/۶ درصد و سولفات روی با ۵ مولکول آب حاوی ۳۳/۱۱ درصد روی است که در محاسبه دز روی تجویز شده در این مطالعه در نظر گرفته شده است.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

نحوه ایجاد و تأیید دیابت:

به‌منظور ایجاد دیابت، استرپتوزوتوسین (STZ, Sigma, st. louis, Mo. Laviola, USA) حل شده در بافر سیترات (pH=4.5) به میزان ۴۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل صفاقی به رت‌ها در گروه‌های تیمار تزریق شد و حیواناتی که میزان گلوکز خون آن‌ها بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی لیتر (سه روز متوالی) بود در گروه‌های دیابتی جای گرفتند. برای تأیید ابتلا به دیابت، میزان گلوکز از خون اخذ شده از دم، با استفاده از گلوکومتر اندازه‌گیری شد.

مراحل تجربی و گروه بندی حیوانات:

حیوانات به‌صورت تصادفی در گروه‌های تیمار و سالم تقسیم و به ترتیب هر گروه اصلی به زیرگروههای کنترل دیابتی و سالم که به مدت ۸ هفته آب مقطر به مقدار ۰/۲ سی سی دریافت نمودند، گروه‌های نانو ذرات اکسید روی ۱، ۳ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و گروه سولفات روی با دز ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تقسیم گردیدند.

نحوه تجویز داروها:

نانو ذرات اکسید روی به‌صورت روزانه با غلظت ۴۰ میلی‌گرم در میلی لیتر در داخل آب مقطر حل شده، با استفاده از دستگاه شیکر به مدت ۳ دقیقه ویبره و سپس به مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه با استفاده از امواج التراسوند به طول موج 70db (Bothel, USA) سونیکیت گردید. سوسپانسیون تازه تهیه شده به دنبال محاسبه دز موردنیاز (۱، ۳ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (۱۴) و محلول سولفات روی (با ۵ مولکول آب) با غلظت ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) با استفاده از گاواژ در رت‌ها تجویز گردید.

نحوه خونگیری:

برای خونگیری در روزهای ۷، ۲۸ و ۵۶ تعداد چهار سر رت از هر گروه، با لحاظ اصول مربوط به رفتار با حیوانات آزمایشگاهی، آسان کشی شده و نمونه‌های خون مستقیماً از قلب اخذ گردید و سرم جداسازی شد.

اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی:

مقادیر گلوکز سرم با استفاده از کیت اختصاصی گلوکز ساخت شرکت زیست شیمی، تهران، ایران به روش گلوکز اکسیداز، فعالیت آنزیم CK-MB با استفاده از کیت اختصاصی ساخت شرکت بیورکس انگلستان، مقادیر روی در سرم توسط کیت اختصاصی روی ساخت Biorex, UK، انسولین به روش الیزا با استفاده از کیت اختصاصی Human Insulin ELISA-KIT (Animal Serum Free) و تروپونین I توسط کیت الیزای cTnI (Monobind®, Inc. Lake Forest, CA, USA) اندازه‌گیری شدند.

نحوه تجزیه و تحلیل آماری:

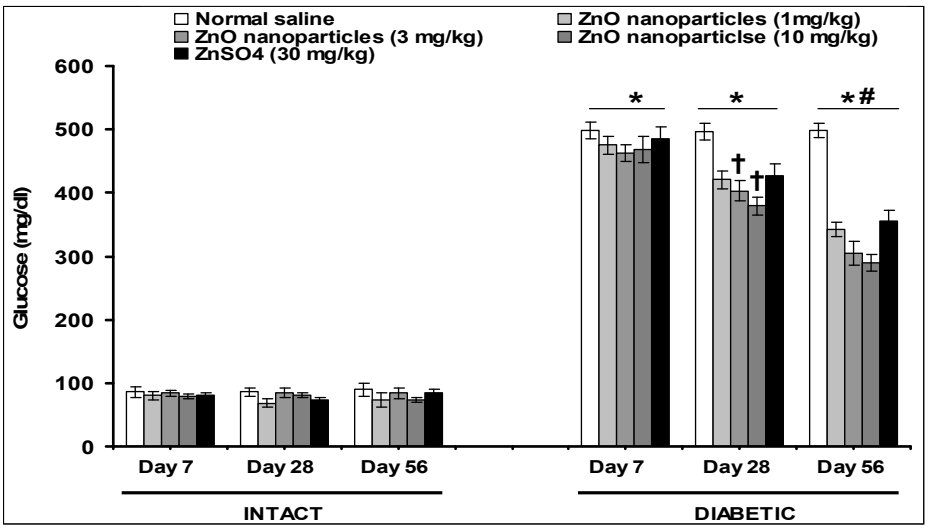
داده‌های حاصل از ارزیابی شاخص‌های تحت بررسی با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۰ آنالیز شدند. پس از بررسی واریانس و چگونگی توزیع نرمال داده‌ها ازجمله با آزمون Kolmogorov-Smirnov، نتایج به دست آمده تحت آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه و متعاقب آن آزمون توکی (Tukey) قرار گرفتند مقدار $P<0.05$ به‌عنوان سطح معنی‌دار معنی‌دار در نظر گرفته شد. همچنین به‌منظور ارزیابی تأثیرات زمان و دز نانوذرات اکسید روی از آنالیز واریانس دوطرفه نیز استفاده گردید. نتایج به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (Mean ± SEM) بیان شده است.

یافته‌ها

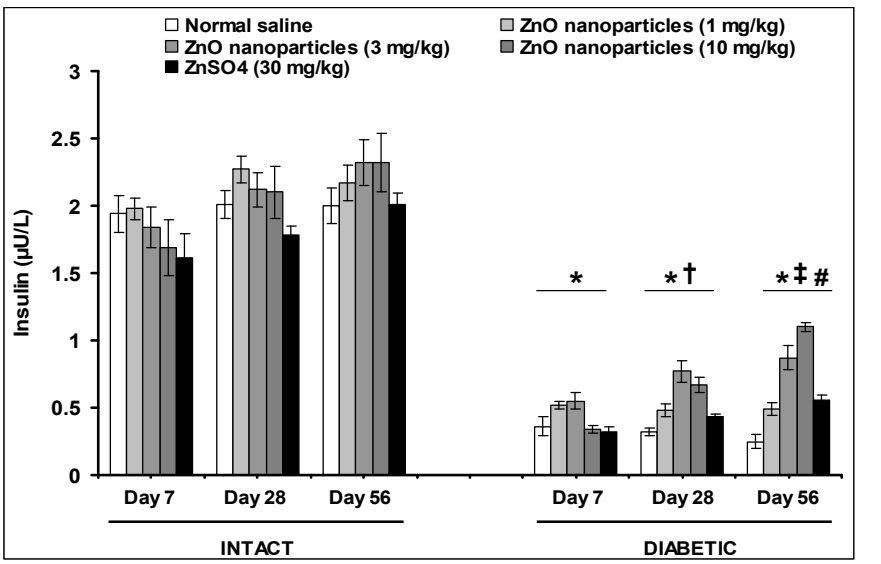
نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز خوراکی نانو ذرات اکسید روی در دزهای مختلف و سولفات روی اثرات معنی‌داری بر میزان گلوکز و انسولین خون در موش‌های صحرائی سالم ایجاد نکردند (نمودارهای ۱ و ۲). در مقایسه بین رت‌های سالم و دیابتیک، تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین موجب افزایش معنی‌دار گلوکز خون و کاهش شدید انسولین ($p < 0.001$) در مقایسه با گروه دریافت کننده بافر سیترات شد. تجویز خوراکی مکمل نانو ذرات اکسید روی در مقادیر ۱، ۳ و ۱۰ میلی‌گرم و سولفات روی (۳۰ میلی‌گرم) موجب کاهش معنی‌دار ($p < 0.001$) میزان گلوکز خون شدند که با روزهای ۷ و ۲۸ اختلاف معنی‌دار ($p < 0.01$) نشان دادند (نمودار ۱) این کاهش مقادیر گلوکز وابسته به دز نانوذره و مدت زمان استفاده از آن می‌باشد هرچند مقادیر گلوکز در انتهای مطالعه به مقادیر مشاهده شده در گروه کنترل نرسید.

در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین، مقادیر انسولین سرم خون به‌طور معنی‌داری کاهش یافته ($p < 0.01$) و خوراندن نانوذرات اکسید روی در مقادیر ۱، ۳ و ۱۰ میلی‌گرم و سولفات روی در مقدار ۳۰ میلی‌گرم بدن اثرات معنی‌دار بر میزان انسولین سرم خون در روزهای ۲۸ و ۵۶ داشته و موجب افزایش قابل‌توجه ($p < 0.01$) میزان انسولین سرم خون شدند. به گونه‌ای که بالاترین افزایش مقادیر انسولین سرم در روز ۲۸ به دنبال تجویز ۳ میلی‌گرم و در روز ۵۶ متعاقب دریافت ۱۰ میلی‌گرم نانوذرات اکسید روی مشاهده گردید. این تغییرات تأثیر دز و مدت زمان استفاده از نانوذرات اکسید روی را بر مقادیرانسولین نشان داد (نمودار ۲).

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018



نمودار (۱): اثرات خوراندن ذرات نانواکسید روی و سولفات روی بر میزان گلوکز خون در موش‌های صحرائی سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین. *: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) گروه‌های دیابتیک با گروه‌های همنام و با مقادیر مشابه از ماده شیمیائی استفاده شده در رت‌های کنترل سالم (INTACT) می‌باشد. †: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.01$) گروه‌های دیابتی دریافت کننده نانوذرات اکسید روی با گروه دیابتی دریافت کننده آب مقطر و با همنام و هم مقدار خود در روز ۷ تجربه می‌باشد. #: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) گروه‌های دیابتی دریافت کننده نانوذرات اکسید روی و سولفات روی با گروه دیابتی دریافت کننده آب مقطر و با همنام و هم مقدار خودشان در روزهای ۷ و ۲۸ تجربه می‌باشد.



نمودار (۲): اثرات خوراندن نانو ذرات اکسید روی و سولفات روی بر میزان انسولین خون در رت‌های کنترل سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین. *: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) گروه‌های دیابتیک با گروه‌های همنام و با مقادیر مشابه از ماده شیمیائی استفاده شده در رت‌های سالم می‌باشد. †: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p<0.01$) گروه‌های دیابتی دریافت کننده نانوذرات اکسید روی ۳ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن با گروه دیابتی دریافت کننده آب مقطرو با همنام و هم مقدار خود در روز ۲۸ تجربه می‌باشد. ‡: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) گروه‌های دیابتی دریافت کننده نانوذرات اکسید روی (۳ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) با گروه دیابتی دریافت کننده آب مقطرو با همنام و هم مقدار خود در روزهای ۷ و ۲۸ تجربه می‌باشد. #: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p<0.01$) گروه دیابتی دریافت کننده سولفات روی با گروه دیابتی دریافت کننده آب مقطردر روزهای ۵۶ تجربه می‌باشد.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

نتـایج مطالعه حاضـــر نشـــان داد که به دنبال ابتلا به دیابت ملیتوس ســـطح عنصـــر روی بـه‌طور معنی‌داری کـاهش می‌یابد (P<0.001) (جدول ۲). درمان با نانو ذرات اکسید روی و سولفات روی در هر دو دسـته سالم و دیابتی باعث افزایش عنصر روی سرم در گـذر زمـان گردیـده، در رت‌هـای ســـالم و دیـابتی بهترین اثر افزایشـــی در انتهـای مطـالعه به ترتیب مربوط به دزهای ۳ و ۱۰ میلی‌گرم نانواکســـید روی می‌باشـــد. آنالیز دو طرفه واریانس برای رت‌های بیمار حاکی از تأثیر معنی‌دار(P<0.001) دز، زمان واثرات متقابل این دو فاکتور بر میزان عنصر روی سرم است.

تجویز نانوذرات اکسید روی در مقادیر ۳ و ۱۰ میلی‌گرم سبب افزایش معنی‌دار میزان تروپونین I و فعالیت آنزیم CK-MB سـرم خون در رت‌هـای ســـالم در طی این مطـالعـه گردید. هرچند این افزایش در داخل رنج نرمال گزارش شـــده برای تروپونین I و آنزیم CK-MB در رت می‌باشـد اما نشـاندهنده این نکته اسـت که نانو ذرات مورداستفاده می‌توانند آسیب‌های سلولی خفیف در بافت قلب را ایجاد نمایند (نمودارهای ۳ و ۴). این در حالی اســـت که تجویز سولفات روی در این دسته از رت‌ها تاثیری بر سطوح تروپونین I و نیز فعالیت آنزیم CK-MB ســـرم خون نداشـــت. به دنبال القای دیـابـت، مقـادیر تروپونین I ســـرم خون در روزهای در کل طول مطالعه افزایش معنی‌داری (p<0.01) را نشان داد. افزایش شدید و معنی‌دار فعالیت آنزیم CK-MB در قیاس با رت‌های سالم (p<0.01) به موازات تغییرات سـطوح تروپونینI سرم موید ایجاد آســـیـب‌هـای قلبی – عروقی در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس می‌باشـد. بررسـی نتایج حاصل از تجویز خوراکی نانو ذرات اکسید روی نشـان داد که خوراندن این ماده در دز ۳ میلی‌گرم در انتهای مطالعه بیشـــترین اثر محافظتی بر قلب داشـــته و نه تنها مانع از افزایش تروپونین I در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس گشته بلکه از مقادیر ســـرمی آن در انتهای مطالعه به‌طور معنی‌داری کاســـته اسـت (p<0.01). تغییرات کاملاً مشابه در فعالیت آنزیم CK-MB در این دســـته از رت‌ها یافت گردید. به‌طور عکس تجویز خوراکی نانو ذرات اکسـید روی در دز ۱۰ میلی‌گرم سـبب افزایش شدید و معنی‌دار ســـطوح ســـرمی تروپونین I و فعـالیت آنزیم CK-MB گردید (p < 0.01).

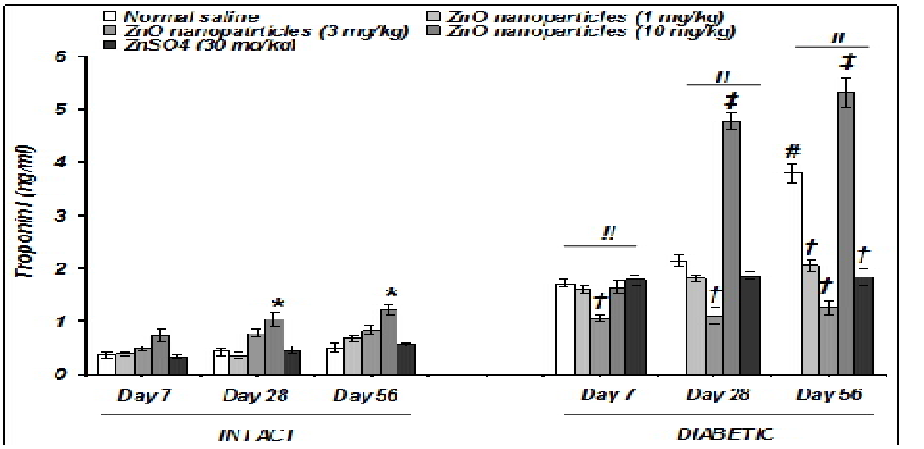
تجویز سولفات روی نیز تغییرات مشابه با نانوذرات اکسید روی با دز ۳ میلی‌گرم را القا نمود هرچند میزان کاهش سرمی تروپونین I در حد مشـاهده شـده در گروه نانوذره اکسـید روی نبود (p < 0.01). در واقع می‌توان اذعان نمود که تجویز سولفات روی مانع از افزایش تروپونین I در رات های دیابتی گردید. مشـابه همین یافته در خصـــوص تغییرات فعـالیت آنزیم CK-MB مشـــاهده گردید (نمودارهای ۳ و ۴).

جدول (۲): ارزیابی تغییرات مقادیر روی (µg/dl) سرم به دنبال تجویز خوراکی نانو ذرات اکسید روی و سولفات روی

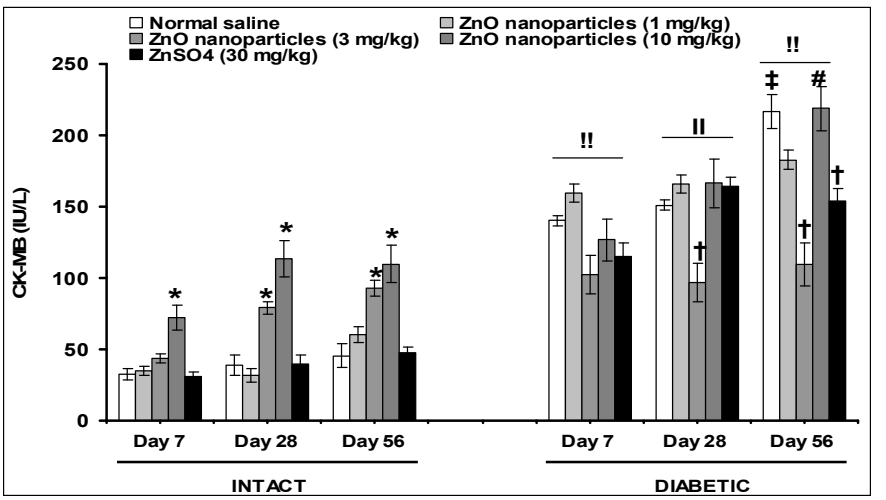
گروه	Groups / Time	Control	ZnO 1mg	ZnO 3mg	ZnO 10mg	$ZnSO_4$ 30mg	P Value
رت‌های دیابتیک	روز ۷	۴۷/۵۵ ± ۲/۷۸ a|	۶۴/۰۲ ± ۲/۷۱ b|	۶۷/۶۷ ± ۳/۴۴ b|	۶۵/۴۶ ± ۳/۷۷ b|	۶۶/۱۶ ± ۲/۴۲ b|	۰/۰۰۱
	روز ۲۸	۴۴/۹۶ ± ۴/۳۱ a|	۶۵/۷۹ ± ۳/۴۰ b|	۷۷/۴۰ ± ۳/۷۱ c†	۸۲/۶۶ ± ۴/۶۴ c†	۷۶/۸۵ ± ۶/۰۳ c†	۰/۰۰۱
	روز ۵۶	۳۸/۲۸ ± ۲/۱۹ a†	۶۹/۳۶ ± ۲/۹۷ b†	۸۵/۳۹ ± ۵/۶۴ c†	۹۵/۹۷ ± ۴/۵۴ c†	۷۸/۳۹ ± ۱/۶۴ bc†	۰/۰۰۱
	P Value	۰/۰۰۸	۰/۰۴۵	۰/۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۳	
رت‌های سالم	روز ۷	۶۹/۹۳ ± ۴/۲۴ a	۷۹/۰۱ ± ۴/۲۱ bd|	۸۴/۳۸ ± ۲/۶۵ b	۹۶/۴۶ ± ۴/۶۲ c|	۷۸/۴۱ ± ۲/۰۵ d|	۰/۰۰۱
	روز ۲۸	۶۸/۸۸ ± ۶/۲۶ a	۹۲/۴۲ ± ۶/۱۱ b†	۸۹/۰۲ ± ۱/۷۵ b	۱۰۴/۶۷ ± ۵/۹۲ c†	۱۰۳/۰۱ ± ۲/۹۷ c†	۰/۰۰۱
	روز ۵۶	۷۱/۱۶ ± ۴/۱۵ a	۹۴/۵۰ ± ۵/۱۲ b†	۸۸/۹۵ ± ۲/۸۲ b	۱۰۵/۹۴ ± ۴/۵۲ c†	۱۱۰/۴۳ ± ۴/۳۹ c‡	۰/۰۰۱
	P Value	۰/۸۱۴	۰/۰۰۲	۰/۰۴۰	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	

*means within a row with different superscript letters (a–d) denote significant differences (P < 0.01).
*means in each major groups (diabetic and healthy rats) within a column with different symbols (|,†,‡) denote significant differences (P < 0.01).

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018



نمودار (۳): اثرات خوراندن نانوذرات اکسید روی و سولفات روی بر میزان تروپونین I سرم موش‌های صحرائی سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین. ❋: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) گروه نانوذرات اکسید روی (۱۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) با گروه دریافت کننده آب مقطردر رت‌های گروه کنترل (INTACT) می‌باشد. †: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.01$) گروه‌های دیابتی دریافت کننده نانوذرات اکسید روی با گروه دیابتی دریافت کننده آب مقطر در همان روز می‌باشد. # نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) گروه‌های دیابتی دریافت کننده آب مقطردر روز ۵۶ با گروه‌های دیابتی دریافت کننده آب مقطر در روزهای ۷ و ۲۸ می‌باشد. ‡: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) گروه‌های دیابتی دریافت کننده نانوذرات اکسید روی (۱۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) با گروه دیابتی دریافت کننده آب مقطردر همان روز می‌باشد. !!: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.01$) گروه‌های دیابتی (DIABETIC) با گروه‌های کنترل سالم INTACT در روز ۷ می‌باشد. ‖: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) گروه‌های دیابتی (DIABETIC) با گروه‌های کنترل سالم (INTACT) در روزهای ۲۸ و ۵۶ می‌باشد.



نمودار (۴): اثرات خوراندن نانوذرات اکسید روی و سولفات روی بر میزان فعالیت آنزیم CK-MB سرم موش‌های صحرائی سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین. ❋: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) گروه نانوذرات اکسید روی (۳ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) با گروه دریافت کننده آب مقطردر همان روز در رت‌های سالم (INTACT) می‌باشد. †: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.01$) گروه‌های دیابتی دریافت کننده نانوذرات اکسید روی (۳ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) و سولفات روی (۳۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) با گروه دیابتی دریافت کننده آب مقطرمی باشد. ‡: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) رت‌های دیابتی دریافت کننده آب مقطر در روز ۵۶ با رت‌های دیابتی دریافت کننده آب مقطر در روزهای ۷ و ۲۸ می‌باشد. # نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار نانوذره اکسید روی با دز ۱۰ میلی‌گرم ($p < 0.001$) با گروه مشابه در روز ۷ می‌باشد. !!: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.001$) بین رت‌های سالم (INTACT) و رت‌های دیابتیک منهای نانوذرات اکسید روی (۳ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن) در روزهای ۷ و ۵۶ می‌باشد. ‖: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار ($p < 0.01$) رت‌های دیابتی (DIABETIC) روز ۲۸ با گروه‌های رت‌های سالم (INTACT) در روز ۲۸ می‌باشد.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه به‌منظور ارزیابی اثرات تجویز نانوذرات اکسید روی بر مقادیر تروپونین I و CK-MB به‌عنوان شاخص‌های آسیب قلبی در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس تیپ I القاشده توسط استرپتوزوتوسین و نیز ارزیابی اثرات احتمالی حفاظتی روی بر عملکرد قلب در این بیماری صورت گرفت. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که تجویز استرپتوزوتوسین در رت‌ها سبب افزایش معنی‌دار مقادیر گلوکز تا سطح ۱۱/۰۳±۴۹۸/۷۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر گردید. این نتایج حکایت از ابتلا رت‌های مورد مطالعه به دیابت ملیتوس داشته و با مقادیر گزارش شده توسط Alkaladi و همکاران همخوانی کاملی را نشان می‌دهد (۲۵).

همچنین نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تجویز خوراکی نانو ذرات اکسید روی در دزهای مختلف هرچند در رت‌های سالم تأثیر محسوسی بر مقادیر گلوکز خون نداشت اما در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس سبب کاهش سطح گلوکز خون گردید ($P<0.01$). در این گروه نانوذرات اکسید روی در دزهای ۱، ۳ و ۱۰ میلی‌گرم در طی ۸ هفته طول مطالعه به ترتیب ۳۱/۲۹، ۳۸/۹۱ و ۴۱/۹۸ درصد مقادیر گلوکز را کاهش داده است. بر اساس این نتایج، تجویز نانو ذرات اکسید روی به‌طور وابسته به دز و زمان در روز ۵۶ بیشترین میزان کاهش قند خون را القا نمود. همچنین استفاده از سولفات روی نیز اثرات کاهندگی بر مقادیر گلوکز خون را نشان داد (۲۸/۶۱ درصد) اگر چه این میزان کاهش کمتر از مقادیر مشاهده شده به دنبال تجویز نانو ذرات اکسید روی بود.

Tang و همکاران در سال ۲۰۱۰ کاهش مقادیر گلوکز در سرم رت‌های سالم و نیز مبتلا به دیابت را به دنبال تجویز سولفات روی به میزان ۵ میلی‌گرم در کیلوگرم روزانه به مدت ۳ ماه گزارش نمودند. این روند کاهش گلوکز به دنبال دریافت مکمل روی با نتایج مشاهده شده در تحقیق حاضر همخوانی کاملی را نشان می‌دهد (۵). همچنین گزارش شده است که تجویز روی با دز ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴ هفته اثرات کاهندگی بر مقادیر گلوکز خون دارد (۱۳، ۲۶).

در خصوص مکانیسم اثر روی بر متابولیسم گلوکز گزارش شده است که روی نقش کلیدی در مسیرهای متابولیک مختلف در متابولیسم گلوکز دارد. این عنصر فرایند گلیکوژنز کبدی را با عملکرد مشابه با انسولین تحریک نموده و بدین ترتیب برداشت کبدی گلوکز به‌شدت افزایش و به دنبال آن کاهش مقادیر سرمی گلوکز القا می‌گردد (۲۵). روی به‌عنوان یک ترکیب ساختاری در بسیاری از پروتئین‌ها و آنزیم‌های مهم که در مسیرهای متابولیسمی کربوهیدرات‌ها نقش داشته مورداستفاده قرار گرفته و نیز کاربرد آن در تولید، ذخیره و ترشح انسولین، عملکرد مستقیم و غیرمستقیم آنتی‌اکسیدانتی و نیز نقش شبه انسولینی آن به اثبات رسیده است (۲۷). الکالادی و همکاران (۲۰۱۴) گزارش نمودند که تجویز نانوذرات اکسید روی با دز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم می‌تواند مقادیر گلوکز خون را به میزان ۷۵/۸ درصد کاهش داده و در مقابل مقادیر انسولین سرم خون را به میزان ۷۹/۴ درصد افزایش دهد. این افزایش می‌تواند ناشی از القا ترشح انسولین از پانکراس باشد (۲۵). هم چنین گزارش شده است روی می‌تواند ترمیم و جایگزینی سلول‌های بتا در جزایر لانگرهانس را القا نماید و بدین ترتیب تولید انسولین را افزایش دهد (۱۴).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مقادیر انسولین سرم به دنبال القا دیابت ملیتوس در رت به طور معنی‌داری کاهش یافت که این یافته با بسیاری از گزارشات موجود همخوانی دارد (۹، ۲۸). تجویز روی در رت‌های سالم و مبتلا به دیابت ملیتوس در این مطالعه نشان داد که روی می‌تواند سبب افزایش سطوح سرمی انسولین گردد. مقایسه نتایج حاصل از تجویز نانو ذرات اکسید روی در رت‌های سالم بیانگر افزایش در حد ۱۶ درصدی انسولین سرم در دز ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم بود. این درحالی است که تجویز سولفات روی در این دسته از رات ها افزایش محسوسی را در انسولین سرم القا نکرد. به دنبال ابتلا به دیابت ملیتوس افت شدید و معنی‌دار انسولین سرم مشاهده گردید. تجویز روی در هر دو فرم نانو ذرات و نیز به فرم سولفات روی از این افت جلوگیری و به‌طور عکس سبب افزایش سطوح سرمی این هورمون گردید. ارزیابی نتایج مطالعه حاضر نشان داد که نانو ذرات اکسید روی به ترتیب در دزهای ۱، ۳ و ۱۰ (mg/kg) و سولفات روی انسولین سرم را به میزان ۲، ۳/۵، ۴/۵ و ۲/۲۵ برابر میانگین انسولین مشاهده شده در رات های مبتلا به دیابت ملیتوس افزایش دادند.

نتایج حاصله از این مطالعه نشان داد که تجویز روی در هر دو فرم نانو ذرات اکسید روی و سولفات روی با تأثیر گذاری بر مقادیر سرمی روی می‌توانند بر متابولیسم انسولین تأثیر گذار باشند. ارزیابی مقادیر سرمی روی نشان‌دهنده تغییرات مشابه با انسولین بود. در رات های مبتلا به دیابت کاهش معنی‌دار مقادیر سرمی این عنصر در قیاس با رت‌های سالم مشاهده شد که این امر احتمالاً به دنبال افزایش دفع ادراری روی می‌باشد (۹، ۲۹). تجویز روی در هر دوفرم نانو ذرات و سولفات روی با تأثیر گذاری بر متابولیسم این عنصر سبب افزایش سطح سرمی آن گردید. در این میان بالاترین میزان افزایش مقدار روی در سرم در گروه نانواکسید روی ۱۰ میلی‌گرم به میزان ۳۱/۷۹ درصد و نیز سولفات روی ۲۲/۵۳ درصد مشاهده شد. این یافته‌ها با تغییرات مقادیر انسولین در رات های تحت مطالعه همخوانی کاملی را نشان می‌دهد که حکایت از نقش مهم و برجسته روی در متابولیسم انسولین دارد. نتایج حاصل از

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

این مطالعه همخوانی کاملی را با نتایج گزارش شـده توسـط دیگر محققین نشان داد (۳۰، ۳۱).

همچنین نتایج به دسـت آمده از اندازه‌گیری سـطوح روی در سـرم نشـان دادند که در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس کاهش مقادیر سرمی روی ایجاد گشته و تداوم بیماری در گذر زمان سبب القای کاهش بیش‌ازپیش این عنصـر می‌گردد. در این خصـوص گزارش شـده اسـت که کمبود روی یک پدیده متداول در بیماران مبتلا بـه دیابت ملیتوس می‌باشـد (۲۷) و دریافت اندک و مزمن روی از طریق جیره غذایی می‌تواند مرتبط با افزایش ریسک ابتلا به دیابت ملیتوس نیز باشـد و تجویز مکمل‌های روی می‌تواند از ابتلا به سندروم متابولیک، دیابت و عوارض دیابت جلوگیری نماید (۱۳، ۳۲).

در ارتباط با نقش و اهمیت عنصـر روی در متابولیسـم بدن پستانداران مطالعات و گزارشات متعددی دردست است (۳۳). روی یکی از ۱۲ عنصرکمیاب می‌باشد و بعد از آهن دومین عنصر فلزی یافت شـده در بدن پسـتانداران می‌باشـد (۳۰). این عنصـر برای عملکرد بیش از ۳۰۰ آنزیم متعلق بـه تمـام دسـتجات آنزیمی ضروری است (۳۴)؛ اما اهمیت این عنصر باکشف این نکته که روی بخشی از ساختمان کریستال‌های انسولین می‌باشد بیشتر گردید و رابطـه مـابین روی و دیـابت ملیتوس مورد توجه قرار گرفت. نقش عنصـر روی در سـنتز، ذخیره سـازی و ترشـح انسـولین و نیز در عملکرد انسـولین در متابولیسم گلوکز گزارش شده است (۳۵). در این رابطه همچنین گزارش شده است که به دنبال تجویز نانوذرات روی بیـان mRNA ژن انسـولین افزایش یـافتـه (۲۵) و این امر می‌تواند بیانگر این حقیقت باشـد که تجویز روی علی الخصـوص نانوذرات روی می‌تواند اثرات القا تولید انسـولین را نیز داشته باشد (۲۵، ۳۶). در حضور این عنصر در داخل سلول‌های بتا، مونومرهای انسـولین به اشـکال دی مر تبدیل گشـته و این امر برای ذخیره و ترشح انسولین در قالب کریستال روی می‌باشد (۹، ۳۷).

گزارشـات متعددی در دسـت اسـت که نشـان می‌دهد کمبود روی سبب افزایش ریسک ابتلا به دیابت ملیتوس و عوارض ناشی از دیابت می‌گردد. در این خصـوص گزارش شده است که روی علاوه بر اینکه نقش مهمی در بیوسنتز، ذخیره و ترشح انسولین دارد؛ در حفظ ساختمان انسولین نیز تاثیرگذار می‌باشد (۲۸،۳۴). در سطح سلول‌های بتا جزایر لانگرهانس پانکراس چندین انتقال دهنده روی نظیر انتقال دهنده ۸ وجود دارد که نقش مهمی در ترشح انسولین دارنـد (۳۳). علاوه بر این روی می‌توانـد عملکرد انسـولین را بـا مکانیسم‌های مختلف شامل افزایش فسفریلاسیون رسپتور انسولین، افزایش فعالیت PI3K و مهار گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بهبود بخشد (۲۵). همچنین گزارش شـده است که تجویز نانواکسید روی تعداد سـلول‌هـای بتـا را افزایش می‌دهد که بیانگر اثرات تحریک تکثیر (پرولیفراسـیون) می‌باشـد (۱۴). بسیاری از مطالعات صورت گرفته در خصوص دیابت ملیتوس نشان داده است که دفع ادراری روی در بیمـاران مبتلا بـه دیابت ملیتوس در قیاس با گروه کنترل افزایش می‌یـابـد (۳۳). در مغـایرت با نتایج این مطالعه، برخی از محققین نظیر Estakhri و همکاران هیچ‌گونه ارتباطی را بین روی، انسولین و گلوکز خون در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس مشـاهده نکردند (۳۸).

عمرانی و پاکنیکار در طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ اثرات ضد دیابتی نانواکسـید روی را مورد آزمایش قرار داده و نشان دادند که تجویز خوراکی نانوذرات اکسید روی در دزهای ۱، ۳ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن سـبب اصلاح تحمل گلوکز و کاهش مقادیر آن در خون به میزان ۲۹ درصـد و افزایش انسولین سرم به میزان ۷۰ درصد می‌گردد. این محققین گزارش نمودند که نانوذرات به‌طور سـیسـتماتیک جذب گشـته و سبب افزایش مقادیر روی در کبد، بافت چربی و پانکراس می‌شود (۱۴). این نتایج با یافته‌های به دست آمده در مطالعه حاضر همخوانی کاملی را نشان می‌دهد.

در خصوص رابطه دیابت ملیتوس و ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی شـامل کاردیومیوپاتی که با نارسـایی عملکرد بطنی مشـخص می‌شود، گزارشات عدیده‌ای در دست است. مکانیسم‌های دخیـل در این نوع از بیمـاری‌های قلبی در دیابت بسـیار پیچیده می‌باشـند. این مکانیسـم‌ها مشـتمل بر هایپرلیپیدمی، تغییر در عملکرد اندوتلیال و / یا کاهش عملکرد اعصاب سمپاتیک می‌باشند. از سـویی دیگر تخریب پروتئین‌های عضـله قلب با کاستن از مقدار پروتئین‌های میوفیبریلار عملکرد انقباضـی این بافت را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد (۳۹). در این میان تروپونین ها با توجه به جایگاه خاص خود در عملکرد انقباضـی میوفیبریل های قلبی و رها شدن آن‌ها به دنبال ابتلا به کاردیومیوپاتی حساسیت و ویژگی بالایی در قیاس با CK-MB برای نشـان دادن نکروز و آسـیب میوکارد دارا می‌باشـند (۴۰). امروزه تروپونین I (ایزو فرم اختصـاصـی قلب) موسوم به cTnI به‌عنوان یک نشانگر ضایعه قلب و مرگ سلول‌های میوکـارد در ارتبـاط بـا انفـارکتوس میوکـارد شـناخته شـده و مورداستفاده بسیاری از محققین بالینی قرار گرفته است. تروپونین I بـا وزن مولکولی ۱۰ کیلو دالتون تحـت واحـد مهاری کمپلکس تروپونین در عضـلات اسـکلتی می‌باشـد. این تحت واحد واکنش کلسـیم با اکتین و میوزین در عضـلات اسـکلتی را تنظیم می‌کند (۴۱). جایگاه و نحوه رها شـدن تروپونین I از بافت اختصـاصـی میوکارد این ماده را تبدیل به یک نشانگر زیستی قابل اعتماد برای تشـخیص انفارکتوس میوکارد کرده است. بی شباهت به CK-MB

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

و میوگلوبین، تروپونین دارای موارد غیراختصاصی نبوده ودر دیگر موارد ضایعات اسکلتی یا تروما افزایش نمی‌یابد (۴۲).

نتایج اولیه به دست آمده در این مطالعه نشان داد که به دنبال ابتلا به بیماری دیابت ملیتوس افزایش معنی‌دار مقادیر تروپونین I و CK-MB در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس در قیاس با رت‌های سالم ایجاد می‌شود که این یافته بیانگر القای آسیب در بافت میوکارد است. این نتایج با مقادیر گزارش شده در مطالعات دیگر همخوانی کاملی را نشان می‌دهد (۴۳-۴۵).

در خصوص پاتوفیزیولوژی آسیب‌های قلبی ناشی از دیابت ملیتوس گزارش شده است که مدیریت نامناسب اختلالات متابولیسمی رخ داده بخصوص در متابولیسم لیپیدها و پروتئین‌ها در بیماری دیابت ملیتوس منجر به ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی و متعاقباً افزایش میزان مرگ‌ومیر در مبتلایان به دیابت ملیتوس می‌گردد. دیس لیپیدمی، استرس اکسیداتیو و ضایعات التهابی ایجاد شده در دیابت جزء عوامل مهم دخیل در توسعه کاردیومیوپاتی بوده و به‌عنوان فاکتورهای محرک در ایجاد و توسعه آترواسکلروزیس، نارسایی عروق کرونری درنهایت انفارکتوس میوکارد می‌باشند (۴۶). مطالعات متعدد وجود رابطه بین نشانگرهای ضایعات قلبی موجود در گردش خون، سیتوکین های پیش التهابی، تنظیم معیوب کلسیم، استرس اکسیداتیو و لیپیدهای آتروژنیک را در بیماری دیابت ملیتوس نشان داده است (۴۷). از نقطه نظر متابولیسمی، ویژگی مهم قلب دیابتی کاهش مصرف گلوکز و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌باشد که این امر منجر به تجمع لیپیدها در میوکارد می‌شود(۴۸). این مسمومیت لیپیدی (لیپوتوکسیسیتی) به ایجاد تغییراتی در سطوح سیتوکین های التهابی ختم گشته و به دنبال آن آبشاری از تغییرات معیوب ایجاد و درنهایت با القای آپوپتوز در سلول‌های قلبی، منجر به بروز بیماری‌های قلبی می‌گردد (۷). در این رابطه نقش پیشگیری کننده روی مورد توجه قرار گرفته است (۴۹).

اخیراً گزارش شده است که سیتوکین های پیش التهابی نظیر TNF-α و IFN-γ می‌توانند تنظیم کلسیم درون سلولی را تغییر داده و به‌طور مستقیم یا غیر مستقیم قدرت انقباضی میوکارد را کاهش دهند. همچنین این سیتوکین ها مجموعه‌ای از رخدادهای مکانیسمی دخیل در آپوپتوزیس میوسیت های قلبی را القا می‌نمایند (۷) که احتمالاً ناشی از آشفتگی در هموستاز کلسیم با واسطه مکانیسم‌های تنظیمی ریداکس می‌شود که خود این فرایند منجر به تشدید مرگ سلول‌های میوسیت در قلب می‌گردد (۴۷). از سویی دیگر کاهش مقادیر روی در طی ابتلا به بیماری دیابت ملیتوس می‌تواند عاملی برای تشدید و توسعه اختلالات قلبی-عروقی در این بیماری باشد (۳۱).

محققین نشان دادند که استرس اکسیداتیو القاشده توسط کمبود روی در دیابت نقش مهمی در ایجاد و توسعه اختلالات قلبی عروقی ایفا می‌کند و تجویر مکمل روی در انسان و دام می‌تواند با کاستن از شدت استرس اکسیداتیو از میزان ضایعات قلبی در مبتلایان به دیابت ملیتوس بکاهد (۷). استرس اکسیداتیو به‌طور مستقیم سبب آغاز فرایند پراکسیداسیون لیپیدها، کربونیلاسیون پروتئین‌ها و فیبروز قلبی می‌گردد که به‌طور قابل‌توجهی در پاتوفیزیولوژی عوارض قلبی ناشی از دیابت دخیل می‌باشند (۵۰). در بیماری دیابت ملیتوس، تغییر در سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی که منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و نیز تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) بیش از توان حذف در میوکارد گزارش شده است (۵۱).

بررسی نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تجویز نانو ذرات اکسید روی در رت‌های سالم سبب افزایش مقادیر تروپونین I و به موازات آن افزایش میزان فعالیت آنزیم CK-MB در سرم گردید. این افزایش مقدار تروپونین I هرچند در قیاس با گروه کنترل معنی‌دار و وابسته به دز و مدت زمان مصرف بود اما مقدار افزایش یافته در محدوده رنج نرمال گزارش شده برای این گونه حیوانی (۰/۳۳۶ تا ۱/۸۷۸ نانوگرم در میلی لیتر سرم) قرار دارد (۵۲). این افزایش وابسته به دز و زمان بوده و نتایج آنالیز واریانس دوطرفه موید تأثیر معنی‌دار دز نانو ذرات اکسید روی مصرف شده بوده و نیز موید اثرات تداخل دز و مدت زمان مصرف بر مقادیر تروپونین I می‌باشد. ارزیابی نتایج نشان داد که افزودن مکمل نانو ذرات اکسید روی می‌تواند با تأثیر بر بافت میوکارد قلب سبب رها شدن این آنزیم در خون گردد. هرچند این افزایش در محدوده رنج نرمال می‌باشد. میزان فعالیت نرمال CK-MB در سرم رات ۶/۲ ± ۸۲/۵ واحد در لیتر گزارش شده است (۴۳). تجویز مکمل سولفات روی در رت‌های سالم تاثیری بر مقادیر تروپونین I نداشته است.

ارزیابی تغییرات فعالیت آنزیم CK-MB در سرم رت‌های سالم به دنبال تجویز نانو ذرات اکسید روی در دزهای متفاوت در طی این مطالعه نشان داد که فعالیت این آنزیم تغییرات همسویی را با مقادیر تروپونین I در سرم نشان داده و با افزایش دز نانوذرات اکسید روی افزایش معنی‌دار فعالیت این آنزیم در سرم مشاهده می‌شود، هرچند تأثیر زمان مصرف به تنهایی معنی‌دار نبوده ولی تداخل اثر دز و زمان مصرف نانو ذرات بر میزان فعالیت آنزیم CK-MB همانند تروپونین Iمعنی‌دار بود ($P<0.01$). به عبارتی دیگر افزایش مقدار نانوذرات تجویز شده در مدت زمان طولانی می‌تواند بر شدت آسیب‌های وارده بر قلب بیافزاید. این یافته با نتایج گزارش شده توسط دیگر محققین همخوانی کاملی را نشان می‌دهد (۷).

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

ارزیابی اولیه نتایج حاصل از تجویز مکمل روی در قالب نانو ذرات اکسید روی در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس نشان داد که مصرف مکمل نانو در دز ۳ میلی‌گرم بیشترین اثرات در پیشگیری از بروز ضایعات قلبی و در نتیجه کاهش مقادیر تروپونین I و نیز فعالیت آنزیم CK-MB در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس در قیاس با رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس بدون دریافت مکمل داشته است. دز ۱ میلی‌گرم نانو ذرات اکسید روی تاثیری بر مقادیر تروپونین و فعالیت CK-MB نداشته و در مقابل تجویز نانو ذرات اکسید روی در دز ۱۰ میلی‌گرم به‌طور عکس تشدید کننده ضایعات قلبی بوده و مقادیر تروپونین I را در قیاس با رات های دیابتی گروه کنترل افزایش داد ($P<0.01$). تجویز سولفات روی همانند نانو ذرات اکسید روی (۳ میلی‌گرم) اثرات حفاظتی بر میوکارد نشان داده و مانع از افزایش مقادیر تروپونین I و رها شدن آنزیم CK-MB از سلول‌های آسیب دیده قلب به خون گردید؛ اما در این رابطه اثرات نانو ذرات اکسید روی چشمگیرتر بود.

نتایج مطالعه حاضر هم چنین نشان داد که تجویز نانوذرات اکسید روی با دز ۱۰ میلی‌گرم بر خلاف دز ۳ میلی‌گرم نه تنها اثرات محافظتی نداشته بلکه به‌طور عکس سبب تشدید ضایعات قلبی گردید. افزایش شدید و معنی‌دار مقادیر تروپونین I و نیز CK-MB در ۱۰ میلی‌گرم موید نتیجه‌گیری فوق است. چنین اثری ممکن است با واسطه القای استرس اکسیداتیو در دریافت مقادیر بالای نانوذرات روی صورت گرفته باشد (۱۸). در خصوص سمیت نانوذرات اکسید روی مطالعات زیادی صورت گرفته است و در طی این مطالعات نشان داده شده است که استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدها (۱۸)، نشت غشا سلولی، آسیب اکسیداتیو DNA، افزایش کلسیم داخل سلولی و حتی فعالیت مهاری تکثیر سلولی در رده‌های مختلف سلولی قابل مشاهده است. دریافت دزهای تحت کشنده نانوذرات اکسید روی می‌تواند سبب افزایش بیان ژن‌های دخیل در آپوپتوزیس و پاسخ‌های استرس اکسیداتیو شود (۱۹). تجویز خوراکی سوسپانسیون نانوذرات اکسید روی از طریق دستگاه گوارش در موش می‌تواند سبب اسهال، استفراغ، آسیب‌های شدید کبدی و کلیوی، آنمی و دیگر اختلالات فیزیولوژیک گردد (۵۳). علیرغم مطالعات و گزارشات متعدد در خصوص سمیت نانو ذرات اکسید روی هیچگونه گزارشی در خصوص اثرات سمی این ماده در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس در بافت قلب وجود نداشته و این مطالعه به نظر می‌رسد اولین گزارش در این رابطه باشد. سهیلی و همکاران (۲۰۱۳) در طی یک مطالعه اثرات تجویز خوراکی مقادیر ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم در رات ها را به مدت ۱۴ روز مورد بررسی قرار داده و دژنراسیون خفیف هیالین و فشردگی هسته در عضله قلب همراه با کم خونی را در دز ۴۰۰ میلی‌گرم گزارش نمودند (۵۴). هرچند مقادیر نانو ذرات اکسید روی استفاده شده در این مطالعه حداکثر ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بوده است، اما افزایش مقادیر تروپونین I و CK-MB موید القا ضایعات بافتی در قلب رات های مبتلا به دیابت ملیتوس می‌باشد. در مغایرت با نتایج مطالعه حاضر عمرانی و همکاران (۲۰۱۴) هیچگونه آسیب ناشی از استفاده از نانو ذرات اکسید روی را در رت‌های مبتلا به دیابت ملیتوس (در دزهای ۱، ۳ و ۱۰ میلی‌گرم) گزارش ننموده‌اند (۱۴).

نتایج مطالعه حاضر همسو با دیگر مطالعات صورت گرفته نشان داد که اختلال در هموستاز روی می‌تواند با بسیاری از پاتوژنز های دخیل در ایجاد و توسعه بیماری‌های قلبی و عروقی (نظیر القای استرس اکسیداتیو) مرتبط باشد (۱۰، ۲۳) و تجویز مکمل‌های روی می‌تواند از سلول‌های قلبی در برابر ضایعات اکسیداتیو محافظت کند (۵۵). یکی از مکانیسم‌هایی که مکمل‌های روی می‌توانند از سیستم‌های عروقی در برابر ضایعات اکسیداتیو محافظت کنند می‌توان به باز تنظیمی فاکتور مرتبط NF-E2 و بیان ژن Nrf2 و مکانیسم‌های مهم مرتبط با آن‌ها دخیل در فعال سازی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانتی درون سلولی به‌منظور محافظت سلول و بافت در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از دیابت ملیتوس اشاره نمود (۵۶). مکانیسم مهم دیگر که می‌تواند در این رابطه دخیل باشد القا بیان متالوتیونین می‌باشد. متالوتیونین ها پروتئین‌های حاوی فلز غنی از سیستئین می‌باشند که دارای چندین عملکرد بیولوژیکی نظیر خواص آنتی‌اکسیدانتی هستند (۵۷). گزارشات متعددی در دست است که بیانگر اهمیت حفاظتی متالوتیونین در برابر ضایعات قلبی-عروقی ناشی از دیابت ملیتوس می‌باشد (۳۱).

نتیجه گیری:

ابتلا به دیابت ملیتوس با القای استرس اکسیداتیو سبب ایجاد آسیب قلبی در رات ها شده که با افزایش تروپونین I و CK-MB همراه می‌باشد و مصرف نانو ذرات اکسید روی در دز ۳ میلی‌گرم در کیلوگرم می‌تواند با از تشدید ضایعات قلبی جلوگیری نماید و در این رابطه اثرات استفاده از نانوذرات اکسید روی موثرتر از سولفات روی می‌باشد. لازم است مطالعات بیشتری همراه با اندزه‌گیری فاکتورهای مربوط به استرس اکسیداتیو، دیس‌لیپیدمی و ارزیابی سیتوکین های پیش‌التهابی به‌منظور روشن ساختن ابعاد ناشناخته حفاظتی روی در دیابت ملیتوس و عوارض حاصل از آن صورت گیرد.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

References:

1. Canivell S, Gomis R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. Autoimmun Rev 2014;13(4):403-7.
2. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. Diabetes 2002;51:1938-48.
3. Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms:Role of oxidative stress and damage. J Diabetes Invest 2014;5:623–34.
4. Wang J, Song Y, Elsherif L, Song Z, Zhou G, Prabhu SD, et al. Cardiac Metallothionein Induction Plays the Major Role in the Prevention of Diabetic Cardiomyopathy by Zinc Supplementation. Circulation 2006;113:544-54.
5. Atari-Hajipirloo S, Valizadeh N, Khadem Ansari MH, Rasmi Y, Kheradmand F, Khalili Y, et al. Correlation between Zinc and Fasting Blood Sugar in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Their Firstdegree Relatives. J Urmia Univ Med Sci 2015;26(6):451-8.
6. Little PJ, Bhattacharya R, Moreyra AE, Korichneva IL. Zinc and cardiovascular disease. Nutrition 2010;26:1050-7.
7. Kumar SD, Vijaya M, Samy RP, Dheen ST, Ren M, Watt F, et al. Zinc supplementation prevents cardiomyocyte apoptosis and congenital heart defects in embryos of diabetic mice. Free Radic Biol Med 2012;53:1595–606.
8. Moustafa SA. Zinc might protect oxidative changes in the retina and pancreas at the early stage of diabetic rats. Toxicol Appl Pharmacol 2004;201 149-55.
9. Chausmer AB. Zinc, Insulin and Diabetes. J Am Coll Nutr 1998;17(2):109-15.
10. Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R, Nagao M. Overview of mammalian zinc transporters. Cell Mol Life Sci 2004;61(1):49-68.
11. Alizadehasl A, Yagoubi A, Azarfarin R, Golmohammadi Z. Serum Levels of Copper and Zinc in Patients with Acute Coronary Syndrome. Cardio Thoracic Res 2010;2(3):1-4.
12. Tang Y, Yang Q, Lu J, Zhang X, Suen D, Tan Y, et al. Zinc supplementation partially prevents renal pathological changes in diabetic rats. J Nutr Biochemis 2010;21:237-46.
13. Beletate V, El Dib R, Atallah ÁN. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus (Review). Collaboration TC, editor: John Wiley & Sons, Ltd.; 2009. P.95.
14. Umrani RD, Paknikar KM. Zinc oxide nanoparticles show antidiabetic activity in streptozotocin-induced Type 1 and 2 diabetic rats. Nanomedicine 2014;9(1):89-104.
15. Salata OV. Applications of nanoparticles in biology and medicine. J Nanobiotechnol 2004;2(1):3.
16. Hussain MJ, Maher J, Warnock J, Vats A, Peakman M, Vergani D. Cytokine over production in healthy first degree relative of patients with IDDM. Diabetologia 1998;41:343-9.
17. Akhtar MJ, Ahamed M, Kumar S, Majeed Khan M, Ahmad J, Alrokayan SA. Zinc oxide nanoparticles selectively induce apoptosis in human cancer cells through reactive oxygen species. Int J Nanomedicine 2012;7:845-57.
18. Nounou H, Attia H, Shalaby M, Arafah M. Oral exposure to zinc oxide nanoparticles induced oxidative damage, inflammation and genotoxicity in rat's lung. Life Sci J 2013;10(1):1969-79.
19. Esmaeillou M, Moharamnejad M, Hsankhani R, Tehrani AA, Maadi H. Toxicity of ZnO nanoparticles in healthy adult mice. Environ Toxicol Pharmacol 2013;35:67-71.
20. Han D, Tian Y, Zhang T, Ren G, Yang Z. Nano-zinc oxide damages spatial cognition capability via over-enhanced long-term potentiation in

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

hippocampus of Wistar rats. Int J Nanomedicine 2011;6:1453-16.

21. Valdiglesias V, Costa C, Kiliç G, Costa S, Pásaro E, Laffon B, et al. Neuronal cytotoxicity and genotoxicity induced by zinc oxide nanoparticles. Environ Int 2013;55:92-100.
22. Vandebriel RJ, De Jong WH. A review of mammalian toxicity of ZnO nanoparticles. Nanotechnol Sci Appl 2012;5:61-71.
23. Nazarizadeh A, Asri-Rezaie S. Comparative Study of Antidiabetic Activity and Oxidative Stress Induced by Zinc Oxide Nanoparticles and Zinc Sulfate in Diabetic Rats. AAPS PharmSciTech 2015;
24. Songa W, Zhang J, Guo J, Zhang J, Ding F, Li L, et al. Role of the dissolved zinc ion and reactive oxygen species in cytotoxicity of ZnO nanoparticles. Toxicol Letters 2010;199:389-97.
25. Alkaladi A, Abdelazim AM, Afifi M. Antidiabetic Activity of Zinc Oxide and Silver Nanoparticles on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Int J Mol Sci 2014;15:2015-23.
26. Adachi Y, Yoshida J, Kodera Y, Kiss T, Jakusch T, Enyedy EA, et al. Oral administration of a zinc complex improves type 2 diabetes and metabolic syndromes. Biochem Biophys Res Commun 2006;351:165-70.
27. Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. Front Med 2013;7(1):31-52.
28. Pathak A, Rathore AS, Bhutani V, Pathak R. Role of Zinc on Antioxidative Enzymes and Lipid Peroxidation in Brain of Diabetic Rats. J Drug Metabol Toxicol 2012;3(3):1-5.
29. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N ,et al. Copper, Chromium, Manganese, Iron, Nickel, and Zinc Levels in Biological Samples of Diabetes Mellitus Patients. Biol Trace Elem Res 2008;122:1-18.
30. Vardatsikos G, Pandey NR, Srivastava AK. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of zinc. J Inorg Biochem 2013;120:8-17.
31. Miao X, Wang Y, Sun J, Sun W, Tan Y, Cai L, et al. Zinc protects against diabetes-induced pathogenic changes in the aorta: roles of metallothionein and nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2. Cardiovasc Diabetol 2013;12:54-65.
32. Haase H, Overbeck S, Rink L. Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: Current status and future perspectives. Exp Gerontol 2008;43:394-408.
33. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes—clinical links and molecular mechanisms. J Nutr Biochem 2009;20(6):399-417.
34. Jansen J, Rosenkranz E, Overbeck S, Warmuth S, Mocchegiani E, Giacconi R, et al. Disturbed zinc homeostasis in diabetic patients by in vitro and in vivo analysis of insulinomimetic activity of zinc. J Nutr Biochem 2012;23:1458-66.
35. Brandao-Neto J, Silva CAB, Rezende AA, Almeida MG, Sales VSP, Marchini JS. Zinc pharmacokinetics in insulin-dependent diabetes mellitus patients after oral zinc tolerance test. Nutr Res 2003;23:141-50.
36. Moezzi A, McDonagh AM, Cortie MB. Zinc oxide particles: Synthesis, properties and applications. Chem Eng J 2012;185-186:1-22.
37. Barrett KE, Barman SM, Boitano S. Ganong's review of medical physiology: New Delhi: McGraw Hill; 2010. P.185-200.
38. Estakhri M, Djazayery A, Eshraghian MR, Majdzadeh R, Jalali M, Karamizadeh Z, et al. Serum Zinc Levels in Children and Adolescents with Type-1 Diabetes Mellitus. Iran J Pub Health 2011;40(4):83-8.
39. Hu J, Klein JD, Du J, Wang XH. Cardiac Muscle Protein Catabolism in Diabetes Mellitus: Activation of the Ubiquitin-Proteasome System by

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

Insulin Deficiency. Endocrinol 2008;149(11):5384-90.

40. Maynard SJ, Menown IBA, Adgey AAJ. Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease. Heart 2000;83:371-3.
41. Wells SM, Sleeper M. Cardiac troponins. J Vet Emerg Crit Care 2008;18(3):11.
42. Salehi R, Alizadeh Asl A, Salehi A, Azarfarin R. The Changes of Cardiac Troponin I and Creatine Kinase MB Isoenzyme after Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. J Cardiovasc Thorac Res 2009;1(1):11-5.
43. Karthika P, Rajadrai M, Ganapathy P, Kanchana G. Cardioprotective Effects of Esculetin on Cardiac Marker Enzymes and Membrane Bound Enzymes in Isoproternol-Induced Myocardial Infarction in Wistar Rats. IJRAP 2011;2(4):1374-9.
44. Badole SL, Chaudhari SM, Jangam GB, Kandhare AD, Bodhankar SL. Cardioprotective Activity of Pongamia pinnata in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats. Biomed Res Int 2015;2015:403291.
45. Brouwers O, de Vos-Houben JMJ, Niessen PMG, Miyata T, Nieuwenhoven Fv, Janssen BJA, et al. Mild Oxidative Damage in the Diabetic Rat Heart Is Attenuated by Glyoxalase-1 Overexpression. Int J Mol Sci 2013;14:15724-39.
46. Reasner CA. Reducing cardiovascular complications of type 2 diabetes by targeting multiple risk factors. J Cardiovasc Pharmacol 2008;2:136-144.
47. Kain V, Kumar S, Puranik AS, Sitasawad SL. Azelnidipine protects myocardium in hyperglycemia-induced cardiac damage. Cardiovasc Diabetol 2010;9(82):1-9.
48. Zhou G, Li X, Hein DW, Xiang X, Marshall JP, Prabhu SD, et al. Metallothionein suppresses angiotensin II-induced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activation, nitrosative stress, apoptosis, and pathological remodeling in the diabetic heart. J Am Coll Cardiol 2008;52(8):655-66.
49. Zampelas A. Zinc supplementation: Another myth or we are heading towards a new era in the treatment of diabetes? Atherosclerosis 2011;219:22-3.
50. Cai L. Suppression of nitrative damage by metallothionein in diabetic heart contributes to the prevention of cardiomyopathy. Free Radic Biol Med 2006;41(6):851-61.
51. Jenner A, Ren M, Rajendran R, Ning P, Huat BTK, Watt F, et al. Zinc supplementation inhibits lipid peroxidation and the development of atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. Free Radical Biol Med 2007;42:559-66.
52. Herman E, Knapton A, Rosen E, Zhang J, Estis J, Agee SJ, et al. Baseline Serum Cardiac Troponin I Concentrations in Sprague-Dawley, Spontaneous Hypertensive, Wistar, Wistar-Kyoto, and Fisher Rats as Determined with an Ultrasensitive Immunoassay. Toxicol Pathol 2011;39:653-63.
53. Wang J, Deng X, Zhang F, Chen D, Ding W. ZnO nanoparticle-induced oxidative stress triggers apoptosis by activating JNK signaling pathway in cultured primary astrocytes. Nanoscale Res Lett 2014;9(117):1-12.
54. Soheili S, Moradhaseli S, Shokouhian A, Ghorbani M. Histopathological Effects of ZnO Nanoparticles on Liver and Heart Tissues in Wistar Rats. Advances in Bioresearch 2013;4(2):83-8.
55. Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. Exp Gerontol 2008;43(5):370-7.
56. Wang X, Zhou B. Dietary zinc absorption: Aplay of Zips and ZnTs in the gut. IUBMB Life 2010;62(3):176-82.
57. Fukada T, Kambe T. Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis. Metallomics 2011;3(7):662-74.

Original Article

ORAL ADMINISTRATION OF ZINC OXIDE NANOPARTICLE REDUCED SERUM TROPONIN I AND CK-MB ACTIVITY IN RATS WITH DIABETES MELLITUS INDUCED BY STREPTOZOTOCIN

Siamak Asri-Rezaei[1], Bahram Dalir-Naghadeh[2], Zahra Nori-Sabzikar[3]*

Received: 9 Oct, 2015; Accepted: 11 Dec, 2015

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 22:55 +0430 on Sunday April 22nd 2018

Abstract

Background & Aims: Zinc, as an essential trace element and antioxidant, plays a significant role in the glucose and insulin metabolism and altered zinc content seems to be one of the contributing factors in the pathogenesis of diabetes mellitus (DM). The altered levels of serum zinc content has been observed in diabetic patients and it was reported that low serum Zinc concentration is one of the major factors in inducing cardiovascular diseases in patients with DM. The purpose of this study was to investigate the effects of oral administration of zinc oxide nanoparticles instead of zinc sulfate supplementation on cardiomyopathy indexes (Troponin I and CK-MB activity) in rats with T1DM.

Materials & Methods: In this study, 120 male Wistar rats were divided into two major intact and diabetic groups. DM was induced by single dose of STZ (45 mg/kg as i.p.). Oral administration of ZnO nanoparticles and zinc sulfate were gavaged respectively at doses 1, 3 and 10 and 30 mg/kg for 56 days. Blood samples were taken from heart at 7, 28, and 56 days and concentration of serum glucose, Insulin, zinc, troponin I and the activity of the CK-MB were determined.

Results: The results of this study revealed that in diabetic rats, serum glucose concentration significantly increased ($P<0.001$) and insulin and zinc levels significantly decreased ($P<0.001$). Rats with DM showed increased level of troponin I and induced activity of CK-MB ($P<0.001$). Oral administration of ZnO nanoparticles at dose 3 mg/kg significantly lowered serum glucose level and induced zinc and insulin concentration ($P<0.001$). It also showed cardioprotective properties by reducing troponin I and CK-MB activity significantly ($P<0.01$). In contrast, ZnO nanoparticles at dose 10 mg/kg induced cardiomyopathy and revealed high concentration of troponin I and CK-MB ($P<0.01$). Zinc sulfate administration at dose 30 mg/kg has similar effects as ZnO nanoparticles (3 mg/kg) but not as exactly as seen on the ZnO nanoparticles.

Conclusion: Oral administration of ZnO reduced troponin I content and CK-MB activity in serum of diabetic rats, though this findings revealed cardioprotective effects of ZnO nanoparticles.

Keywords: Zinc, ZnO nanoparticles, Type 1 diabetes mellitus, Cardiovascular disease, troponin I, CK-MB, rat

Address: Department of Clinical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

Tel: +984432774737

Email: s.asri@urmia.ac.ir

SOURCE: URMIA MED J 2016: 26(11): 983 ISSN: 1027-3727

[1] *Associate Professor, Internal Medicine and Clinical Pathology Department, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran*

[2] *Professor, Internal Medicine and Clinical Pathology Department, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran*

[3] *DVM Graduate, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran*