مقاله پژوهشی

اثرات ترکیبی آتورواستاتین و سولفات روی بر سطوح سرمی گلوکز و لیپیدها در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱

زهرا کرم‌پور قبچاق[۱×]، رضا حیدری[۲]، سیدمیثم ابطحی فروشانی[۳]

تاریخ دریافت ۱۳۹۶/۰۵/۲۳ تاریخ پذیرش ۱۳۹۶/۰۸/۲۳

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: دیابت، از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون ریز در جهان است که با اختلال در متابولیسم گلوکز و چربی همراه می‌باشد. لذا مطالعه حاضر باهدف بررسی اثرات ترکیبی آتورواستاتین و سولفات روی بر سطوح سرمی گلوکز و پروفایل لیپیدی در موش‌های صحرایی دیابتی انجام شد.

مواد و روش کار: در این مطالعه تجربی، پس از دیابتی کردن موش‌های صحرایی با ۶۰mg/kg استرپتوزوتوسین، موش‌های صحرایی به پنج گروه شش‌تایی: یک گروه شاهد سالم و چهار گروه دیابتی (شاهد دیابتی، دیابتی تیمار شده با 20mg/kg آتورواستاتین، دیابتی تیمار شده با 30mg/kg سولفات روی و دیابتی تیمار شده با ترکیبی از نصف دز آتورواستاتین (10mg/kg) و سولفات روی (15mg/kg)) تقسیم شدند. کلیه تیمارها به‌صورت محلول در نرمال سالین، به مدت یک ماه، به روش گاواژ معدی روزانه صورت گرفت. بعد از اتمام دوره تیمار، خون‌گیری انجام و سپس سطح سرمی گلوکز و پروفایل لیپیدی اندازه‌گیری شد. درنهایت داده‌های کمی به‌دست آمده توسط آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی بین گروه‌های موردمطالعه در سطح معنی‌دار $p<0/05$ مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: یافته‌های این مطالعه نشان داد که تیمار موش‌های صحرایی دیابتی با آتورواستاتین به‌تنهایی بیش از آنکه موجب کاهش قند خون شود، موجب کاهش معنی‌دار ($p<0/05$) پروفایل لیپیدی می‌شود و تیمار حیوانات دیابتی با سولفات روی و ترکیبی از نصف دز آتورواستاتین و سولفات روی در کنار کاهش معنی‌دار سطح قندخون، موجب کاهش معنی‌دار میزان کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و افزایش معنی‌دار سطح HDL حیوانات گردید.

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ترکیب آتورواستاتین و سولفات روی اثر بهتری در کنترل سطح قند و لیپیدهای خون و در نتیجه کنترل دیابت داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: دیابت، آتورواستاتین، سولفات روی، گلوکز، پروفایل لیپیدی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هشتم، شماره نهم، ص ۵۱۹-۵۰۷، آذر ۱۳۹۶

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، تلفن: ۰۹۳۳۲۱۳۹۸۸۴

Email: zkarampoor@yahoo.com

مقدمه

دیابت یک معضل جدی بهداشتی و تهدیدکننده سلامت انسان است که شیوع آن به‌طور هشداردهنده‌ای در حال افزایش است. دلیل این افزایش مربوط به سبک زندگی کم‌تحرک، استفاده از رژیم غذایی پرانرژی و چاقی می‌باشد (۱). این بیماری اکنون یکی از شایع‌ترین و پرهزینه‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز در سطح جهان است که بر اثر اختلال در ترشح انسولین، عملکرد انسولین و یا هر دوی آن‌ها پدید می‌آید و مشخصه اصلی آن افزایش گلوکز خون (هیپرگلیسمی) و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها می‌باشد (۲،۳).

اختلالات لیپیدی در بیماران دیابتی شامل افزایش تری-گلیسرید، کلسترول تام و لیپوپروتئین‌های با چگالی پایین (LDL) و کاهش لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا (HDL) می‌باشد (۴-۶). این تغییرات لیپیدی با افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی باعث افزایش ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد که توجه به اختلالات لیپیدی، در بیماران

[۱] دانشجوی کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

[۲] استاد بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

[۳] استادیار ایمونولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

مبتلا به دیابت به‌منظور کاهش بیماری‌های قلبی-عروقی در این جمعیت مهم باشد (۷،۸).

با توجه به عوارض متعدد و خطرناکی که بیماری دیابت در افراد مبتلا بر جای می‌گذارد، لزوم بررسی راه‌های درمان، تخفیف و پیشگیری از آن بیشتر احساس می‌شود. هرچند در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل هیپوگلیسیمیک است، ولی این ترکیبات 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 ناتوان‌کننده دیابت تأثیر ندارند، بنابراین توجه محققین برای یافتن ترکیبات جدید دارویی و روش مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کم‌تر جهت افزودن به برنامه درمانی بیماران دیابتی جلب گردیده است (۹). درعین‌حال، به دلیل پیچیدگی ذاتی بیماری دیابت و دخالت طیف گسترده‌ای از عوامل، درمان این بیماری به‌صورت استفاده تنها از یک دارو ندرتاً مؤثر واقع می‌گردد و درنهایت در بسیاری از بیماران حتی باوجود استفاده از داروهای قوی کاهنده‌ی قند خون، بیماری به پیشرفت خود ادامه خواهد داد. بنابراین امروزه تلاش‌های گسترده‌ای در جهت استفاده از درمان-های ترکیبی در حال انجام می‌باشد. درمان‌های ترکیبی به دلیل اثر هم‌افزایی منجر به بهبود بهتر بیماری می‌شوند. عامل منطقی دیگر که در پس پرده استفاده از درمان‌های ترکیبی جای می‌گیرد، کاهش اثرات جانبی و افزایش تحمل‌پذیری فرایند درمانی می‌باشد (۱۰). لذا استفاده از درمان ترکیبی یک شیوه متداول در درمان بسیاری از بیماری‌ها، مخصوصاً بیماری‌های هتروژنیته مثل دیابت شیرین، سرطان، بیماری‌های عفونی و بسیاری از موارد دیگر می‌باشد (۱۱).

امروزه داروهای زیادی به‌منظور پیش‌گیری یا درمان دیابت استفاده می‌شوند. یک دسته از داروهایی که طی سال‌های اخیر جهت درمان دیابت موردتوجه قرار گرفته، استاتین‌ها می‌باشد. استاتین‌ها با مهار آنزیم HMG-COA ردوکتاز نقش بسیار مؤثر و کلیدی در زمینه کاهش کلسترول تام، LDL، تری‌گلیسرید و افزایش سطح HDL سرم داشته و به دنبال آن منجر به کاهش خطر ابتلا به حوادث قلبی-عروقی در افراد دیابتی و غیر دیابتی می‌شوند (۱۲،۱۳). این داروها باوجود تأثیرات سودمند بر کاهش لیپیدهای خون، دارای برخی اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدآپوپتوزی و محافظتی در برخی شرایط پاتولوژیک می‌باشند، ازاین‌رو اهمیت ویژه‌ای را به خود اختصاص داده‌اند (۱۴-۱۶). چنین به نظر می‌رسد که اثرات مفید استاتین‌ها مربوط به کاهش کلسترول و از طریق مهار مسیر سنتز موالونات می‌باشد. آتورواستاتین به‌عنوان یکی از طولانی اثرترین، چربی دوست‌ترین و کم عارضه‌ترین استاین بیان شده است (۱۷). که در مطالعه حاضر جهت بررسی تأثیر آن بر کنترل فاکتورهای لیپیدی و سطح گلوکز خون موش‌های صحرایی دیابتی استفاده شد. بر اساس نتایج تحقیق Li و همکاران، اثربخشی آتورواستاتین از بقیه استاتین‌ها بیشتر است به همین دلیل یکی از پرمصرف‌ترین استاتین‌هاست (۱۸). همچنین در سال‌های اخیر عناصر معدنی متعددی کشف شده‌اند که با تقلید اثرات انسولین و یا افزایش ترشح و فعالیت آن در کنترل و درمان دیابت مؤثر هستند ازجمله این عناصر، روی (Zn^{+2}) می‌باشد (۱۹). روی به‌عنوان یک عنصر کمیاب ضروری و یک آنتی‌اکسیدان قوی، نقش آشکاری را در سنتز، ذخیره و ترشح انسولین در اشکال هگزامریک آن دارد، طوری که کاهش سطح آن موجب کاهش توانایی جزایر سلولی در تولید و ترشح انسولین می‌شود (۲۰). مطالعات مختلف نشان دادند که بین روی با گلوکز ارتباط معکوسی وجود دارد، طبق این مطالعات کمبود روی منجر به افزایش گلوکز و مصرف مکمل روی منجر به کاهش گلوکز خون می‌شود (۲۱). که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. طبق برخی از مطالعات، روی در کاهش بروز بیماری‌های قلبی-عروقی از طریق کنترل وضعیت لیپیدهای پلاسما در بیماران دیابتی نقش مهمی دارد (۲۲،۲۳). این عنصر می‌تواند عملکرد کبدی و ترشح صفرا را در بیماران دیابتی که با کمبود روی مواجه هستند بهبود بخشد و موجب کاهش چربی‌های بدن شود (۲۴).

به‌این‌ترتیب، با توجه به معضل درمان بیماری دیابت و به‌خصوص تبعات این بیماری در روند تغییرات متابولیسم که در سطح سرمی گلوکز و پروفایل لیپیدها اتفاق می‌افتد و هم‌چنین با توجه به درمان ناکافی و نامطمئن این بیماری و علی‌رغم وجود مطالعات متعدد در خصوص اثرات تفکیکی آتورواستاتین و سولفات روی بر دیابت و عدم وجود مطالعه‌ای در خصوص تیمار ترکیبی این دو دارو بر دیابت، پژوهش حاضر در راستای بررسی اثرات ترکیبی آتورواستاتین و سولفات روی بر میزان قندخون و پروفایل لیپیدی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین صورت گرفت.

مواد و روش کار

در این تحقیق مداخله‌ای از ۳۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۵۰-۱۳۰ گرم که از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه ارومیه تهیه شده بود، استفاده شد. حیوانات در اتاقی با دمای ۲۴°c±۲ و تحت شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۶۰-۴۰ درصد نگهداری شدند. موش‌های صحرایی آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. جهت حصول سازش با شرایط محیط جدید، تمامی آزمایش‌ها پس از گذشت یک هفته از استقرار حیوان‌ها انجام شد.

سپس رت‌ها به‌صورت تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی تقسیم و به رت‌های گروه اول (شاهد سالم) به‌منظور ایجاد شوک حاصل از

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

تزریق استرپتوزوتوسین، به میزان مساوی حجم ماده تزریقی در سایر گروه‌ها محلول نرمال سالین به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد.

همچنین به‌منظور ابتلا موش‌های صحرایی به دیابت، به تمامی موش‌های گروه‌های ۲ تا ۵ به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوسین (Sigma, ST. Louis. MO, USA) که در بافر سیترات (PH=4/5) حل شده بود به‌صورت درون صفاقی تزریق شد (۲۵) و به مدت ۷۲ ساعت، آب و غذای مخصوص موش به میزان آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده شد. سپس تمامی نمونه‌ها به مدت ۲ ساعت بدون غذا نگهداری و با استفاده از دستگاه گلوکومتر (On Call EZ,SD,USA)، میزان قند خون آن‌ها با روش خون‌گیری از نوک دم حیوانات به عمل آمد و رت‌هایی که میزان گلوکز خون آن‌ها بالاتر از 300mg/dl بود، حیوان دیابتیک در نظر گرفته شدند (۲۶). سپس رت‌ها به مدت یک ماه علاوه بر دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص موش، روزانه یک بار در ساعت ۸ صبح و از راه لوله غذائی مخصوص به ترتیب زیر تحت تیمار قرار گرفتند.

۱- گروه شاهد سالم (NC) :این گروه شامل موش‌های صحرایی سالم بود که در طول آزمایش هیچ دارویی مصرف نکرده و تنها یک میلی لیتر نرمال سالین روزانه به مدت یک ماه از طریق گاواژ دریافت کردند.

۲- گروه شاهد دیابتی (DC) :دیابت نوع اول در حیوانات این گروه با تزریق درون صفاقی (60mg/kg) استرپتوزوتوسین القا گردید. پس از ۳ روز از ثابت شدن علائم دیابت (پرنوشی، پرادراری و گلوکز خون بالا) از حیوانات این گروه به‌عنوان شاهد دیابتی استفاده شد. حیوانات این گروه در طول آزمایش، هیچ دارویی مصرف نکرده و تنها یک میلی لیتر نرمال سالین روزانه به مدت یک ماه از طریق گاواژ دریافت کردند.

۳- گروه دیابتی مصرف کننده آتورواستاتین(DA): در این گروه، تمامی انجام مراحل آزمایش شبیه گروه شاهد دیابتی بود، با این تفاوت که حیوانات این گروه در طی دوره آزمایش با داروی آتورواستاتین (ساخت شرکت پخش دارو، به میزان ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت محلول در ۱ میلی لیتر نرمال سالین روزانه از طریق گاواژ تیمار شدند.

۴- گروه دیابتی مصرف کننده سولفات روی(DZ): در این گروه نیز، تمامی انجام مراحل آزمایش شبیه گروه شاهد دیابتی بود، با این تفاوت که حیوانات این گروه در طی دوره آزمایش با داروی سولفات روی (ساخت شرکت پخش دارو، به میزان ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت محلول در ۱ میلی لیتر نرمال سالین روزانه از طریق گاواژ تیمار شدند.

۵-گروه دیابتی مصرف کننده ترکیبی از نصف دز داروهای آتورواستاتین و سولفات روی(DZA) : در این گروه رت‌های مبتلا به دیابت و تحت تیمار ترکیبی (D-Combination)، به‌منظور ارزیابی فوائد تیمار ترکیبی به‌وسیله داروهایی که هر یک به‌تنهایی نیز در رت های مبتلا مؤثر می‌باشند قرار دارد، لازم است که در حین تیمار ترکیبی از دزهای تحت بهینه هر یک از داروهای مذکور (انتخاب دز مناسب داروها با استفاده از مطالعات انجام پیشین انجام شد) استفاده گردد جهت نیل به این هدف، موش‌های صحرایی موجود در این گروه تحت تیمار روزانه آتورواستاتین به میزان mg/kg۱۰ و سولفات روی 15mg/kg قرار گرفتند. بنابراین این گروه شامل، گروه دیابتی که به آن‌ها استرپتوزوتوسین تزریق شده و ترکیبی از نصف دز این دو دارو را دریافت کردند، می‌باشد.

در ادامه، پس از اتمام دوره تیمار (یک ماه)، حیوانات آسان کشی شده و نمونه‌های خون از قلب آن‌ها جمع‌آوری گردید. نمونه‌های خون به‌منظور ایجاد لخته به مدت ۳۰ دقیقه در محیط آزمایشگاه قرار داده شد و سپس عمل سانتریفیوژ انجام گرفت. سرم تهیه شده جهت اندازه‌گیری گلوکز، کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL-c و HDL-c خون، به آزمایشگاه منتقل شد. سطح سرمی‌گلوکز، تری-گلیسرید، کلسترول تام، LDL و HDL با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون و با روش فتومتری اندازه‌گیری گردید. البته قابل‌ذکر است که در این تحقیق، اندازه‌گیری گلوکز خون حیوانات در سه نوبت، قبل از شروع مطالعه (روز ۰)، بعد از تزریق استرپتوزوتوسین (روز ۴) و در پایان دوره آزمایش (روز ۳۰) به عمل آمد. که دو نوبت اول و دوم به‌ترتیب با استفاده از گلوکومتر و نوبت سوم با استفاده از کیت مربوطه به روش اسپکتروفتومتری (Schimadzu, AA6800, Tokyo, Japan) انجام شد. قبل از انجام هر خون‌گیری، حیوانات به مدت ۱۶ ساعت ناشتا نگه داشته شدند.

به‌منظور آنالیز آماری داده‌ها، از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده گردید. برای بررسی نتایج بیوشیمیایی و مقایسه میانگین گروه‌های آزمایشی از آزمون تجزیه و تحلیل واریانس چند متغیری ANOVA و پس‌آزمون Tukey استفاده شد. اختلاف زمانی معنی‌دار تلقی شد که P<0/05 بود.

یافته‌ها

نتایج حاصل از این مطالعه در نمودارهای رسم شده در زیر آورده شده است. نمودار شماره ۱ نتایج مربوط به اثر آتورواستاتین، سولفات روی و ترکیب آن‌ها بر میزان سرمی گلوکز را در حیوانات دیابتی نشان می‌دهد. نمودارهای ۲، ۳، ۴ و ۵ به‌ترتیب اثر این

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

ترکیبات (آتورواستاتین، سولفات روی و ترکیب آن‌ها) بر میزان کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL و HDL سرمی را نشان می‌دهند.

اثر آتورواستاتین و سولفات روی بر میزان غلظت سرمی گلوکز در گروه‌های موردمطالعه:

در نمودار شماره ۱، ازنظر میزان گلوکز خون مشخص شد که در نوبت اول (قبل از شروع مطالعه که روز صفر در نظر گرفته شد)، اختلاف معنی‌داری در بین گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت و تفاوت موجود بین گروه‌ها، در نوبت دوم و سوم در حد معنی‌دار بود. در این مطالعه بیشتر روی میزان گلوکز خون در نوبت‌های اول و سوم، مخصوصاً نوبت سوم تمرکز شد و سطح گلوکز خون در نوبت دوم صرفاً جهت تعیین دیابتی شدن موش‌های صحرایی بود. آنالیز آماری داده‌ها نشان داد که در نوبت سوم یعنی در پایان دوره آزمایش (که روز ۳۰ ام در نظر گرفته شد، میزان سرمی غلظت گلوکز در گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه شاهد سالم و گروه‌های تیمار شده با سولفات روی و ترکیبی از نصف دز آتورواستاتین و سولفات روی به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است و تفاوت معنی‌داری در گروه دیابتی تحت تیمار با آتورواستاتین در مقایسه با گروه شاهد سالم مشاهده نشد.

اثر آتورواستاتین و سولفات روی بر میزان غلظت سرمی کلسترول در گروه‌های مورد مطالعه:

نمودار شماره ۲ نشان می‌دهد که غلظت کلسترول سرم در گروه شاهد دیابتی به‌طور معنی‌داری ($p<0/05$) در مقایسه با گروه شاهد سالم افزایش یافته است و تیمار رت‌های دیابتی با آتورواستاتین، سولفات روی و ترکیبی از نصف دز این دو باعث کاهش معنی‌دار ($p<0/05$) غلظت کلسترول سرم در این سه گروه مخصوصاً گروه دیابتی تحت تیمار ترکیبی نسبت به گروه شاهد دیابتی شده است. اما اختلاف بین گروه‌های دیابتی تحت تیمار با گروه شاهد سالم هم چنان معنی‌دار باقی ماند و تفاوت معنی‌داری میان گروه‌های تیمار شده با آتورواستاتین، سولفات روی و ترکیبی از نصف دز این دو مشاهده نشد.

اثر آتورواستاتین و سولفات روی بر میزان غلظت سرمی تری‌گلیسرید در گروه‌های مورد مطالعه:

نمودار شماره ۳ نشان می‌دهد که غلظت تری‌گلیسرید سرم در گروه شاهد دیابتی به‌طور معنی‌داری ($p<0/05$) در مقایسه با گروه شاهد سالم افزایش یافته است و تیمار رت‌های دیابتی با آتورواستاتین، سولفات روی و ترکیبی از نصف دز این دو باعث کاهش معنی‌دار ($p<0/05$) غلظت تری‌گلیسرید سرم در این سه گروه نسبت به گروه شاهد دیابتی شده است. اما اختلاف بین این گروه‌ها (گروه‌های تحت تیمار) با گروه شاهد سالم هم‌چنان معنی‌دار باقی ماند و تفاوت معنی‌داری میان گروه‌های تحت تیمار با آتورواستاتین، سولفات روی و ترکیبی از نصف دز آتورواستاتین و سولفات روی مشاهده نشد.

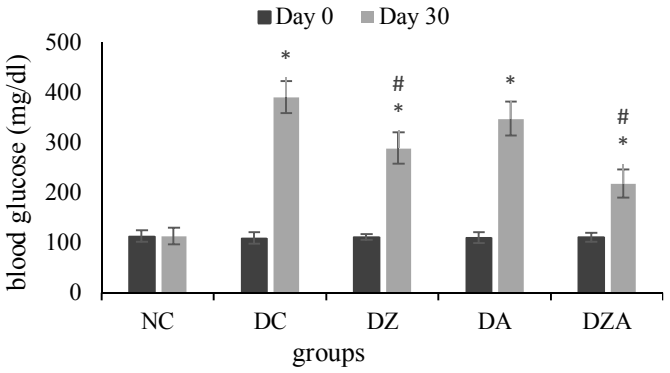
اثر آتورواستاتین و سولفات روی بر میزان غلظت سرمی LDL در گروه‌های مورد مطالعه:

نمودار شماره ۴ نشان می‌دهد که غلظت LDL سرم در گروه شاهد دیابتی به‌طور معنی‌داری ($p<0/05$) در مقایسه با گروه شاهد سالم افزایش یافته است و تیمار رت‌های دیابتی با آتورواستاتین، سولفات روی و ترکیبی از نصف دز این دو باعث کاهش معنی‌دار ($p<0/05$) غلظت LDL سرم در این سه گروه نسبت به گروه شاهد دیابتی شده است. طوری که میزان LDL در گروه‌های تیمار شده با آتورواستاتین و ترکیب آتورواستاتین با سولفات روی به محدوده طبیعی برگشت.

اثر آتورواستاتین و سولفات روی بر میزان غلظت سرمی HDL در گروه‌های مورد مطالعه:

نمودار شماره ۵ نشان می‌دهد که غلظت HDL سرم در گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه شاهد سالم به‌طور معنی‌داری ($p<0/05$) کاهش یافته است و تیمار رت‌های دیابتی با آتورواستاتین و ترکیب آتورواستاتین با سولفات روی سبب افزایش معنی‌دار میزان HDL نسبت به گروه شاهد دیابتی گردید. طبق نمودار شماره ۵ در گروه دیابتی تیمار شده با سولفات روی تفاوت معنی‌داری در میزان HDL سرم در مقایسه با گروه شاهد دیابتی مشاهده نشد.

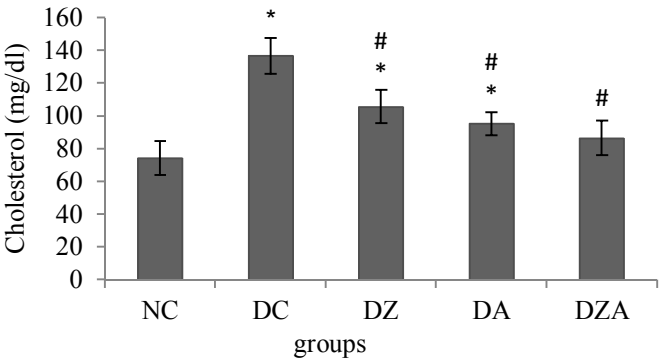
[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]



نمودار (۱): بررسی سطح سرمی گلوکز در گروه‌های مختلف (n=6)

NC: گروه شاهد سالم، DC: گروه شاهد دیابتی، DZ: گروه دیابتی تیمار شده با 30mg/kg سولفات روی، DA: گروه دیابتی تیمار شده با 20mg/kg آتورواستاتین، DZA: گروه دیابتی تیمار شده با 15mg/kg سولفات روی + 10mg/kg آتورواستاتین

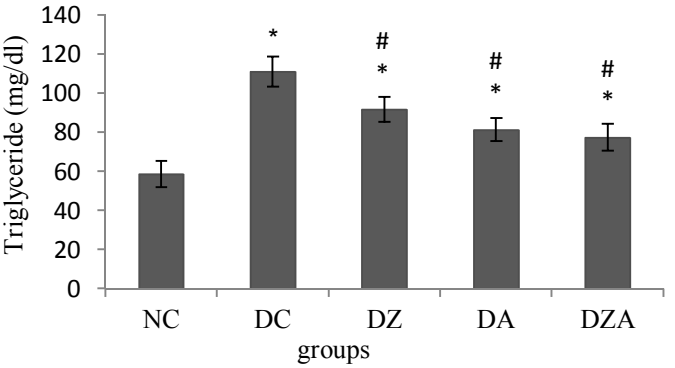
× p<0/05 نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه NC و # p<0/05 نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه DC



نمودار (۲): بررسی سطح سرمی کلسترول تام در گروه‌های مختلف (n=6)

NC: گروه شاهد سالم، DC: گروه شاهد دیابتی، DZ: گروه دیابتی تیمار شده با 30mg/kg سولفات روی، DA: گروه دیابتی تیمار شده با 20mg/kg آتورواستاتین، DZA: گروه دیابتی تیمار شده با 15mg/kg سولفات روی + 10mg/kg آتورواستاتین

× p<0/05 نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه NC و # p<0/05 نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه DC

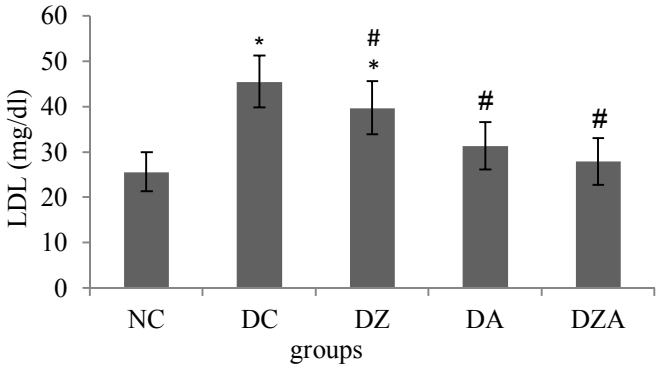


نمودار (۳): بررسی سطح سرمی تری‌گلیسرید در گروه‌های مختلف (n=6)

NC: گروه شاهد سالم، DC: گروه شاهد دیابتی، DZ: گروه دیابتی تیمار شده با 30mg/kg سولفات روی، DA: گروه دیابتی تیمار شده با 20mg/kg آتورواستاتین، DZA: گروه دیابتی تیمار شده با 15mg/kg سولفات روی + 10mg/kg آتورواستاتین

× p<0/05 نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه NC و # p<0/05 نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه DC

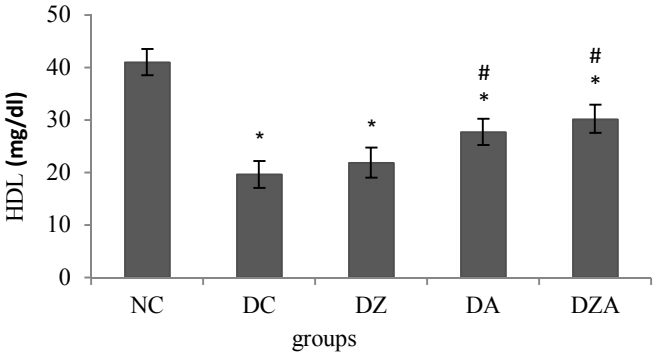
[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]



نمودار (۴): بررسی سطح سرمی LDL در گروه‌های مختلف (n=6)

NC: گروه شاهد سالم، DC: گروه شاهد دیابتی، DZ: گروه دیابتی تیمار شده با 30mg/kg سولفات روی، DA: گروه دیابتی تیمار شده با 20mg/kg آتورواستاتین، DZA: گروه دیابتی تیمار شده با 15mg/kg سولفات روی + 10mg/kg آتورواستاتین

× p<0/05 نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه NC و # p<0/05 نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه DC



نمودار (۵): بررسی سطح سرمی HDL در گروه‌های مختلف (n=6)

NC: گروه شاهد سالم، DC: گروه شاهد دیابتی، DZ: گروه دیابتی تیمار شده با 30mg/kg سولفات روی، DA: گروه دیابتی تیمار شده با 20mg/kg آتورواستاتین، DZA: گروه دیابتی تیمار شده با 15mg/kg سولفات روی + 10mg/kg آتورواستاتین

× p<0/05 نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه NC و # p<0/05 نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه DC

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، بروز دیابت در موش‌های صحرایی با سنجش میزان گلوکز خون ۷۲ ساعت پس از تزریق، تأیید شد. به این منظور با استفاده از ماده شیمیایی استرپتوزوتوسین (STZ) شرایطی مشابه با دیابت نوع I انسانی به‌صورت آزمایشگاهی در موش‌های صحرایی ایجاد گردید. استرپتوزوتوسین ماده شیمیایی ناپایداری است که برای ایجاد دیابت در حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود. این ماده به‌صورت انتخابی سلول‌های بتای پانکراس را تخریب می‌کند (۲۷). این تخریب باعث کاهش سطح انسولین خون و در نتیجه اختلال در متابولیسم گلوکز و افزایش سطح گلوکز خون می‌شود (۲۸). در تحقیق حاضر نیز، تزریق استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی باعث افزایش آشکاری در سطح گلوکز خون گردید، طوری که سه روز بعد از تزریق استرپتوزوتوسین، گلوکز خون در گروه‌های دیابتی و گروه شاهد سالم افزایش معنی‌دار نشان داد. همچنین در پایان دوره آزمایش، میانگین گلوکز در گروه‌های دیابتی دریافت کننده سولفات روی و ترکیبی از نصف دز آتورواستاتین و سولفات روی تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد دیابتی داشت، درحالیکه تیمار رت‌های دیابتی با آتورواستاتین به‌تنهایی تفاوت معنی‌داری در سطح گلوکز خون نسبت به گروه شاهد دیابتی نشان نداد.

پژوهش‌های مختلف نشان می‌دهند که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی دارای نقش آنتی‌هایپرگلایسمیک می‌باشند (۲۹). آتورواستاتین علیرغم داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و محافظتی (۱۵)، بر میزان گلوکز خون حیوانات دیابتی بی‌تأثیر بود. هر چند در بررسی نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه، تناقض‌های هم مشاهده می‌شود (۳۰). با توجه به این، معدودی از محققین اعتقاد دارند که استاتین‌ها باعث تحریک سلول‌های جزایر لانگرهانس شده

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

و ترشح انسولین را افزایش می‌دهند و بدین‌وسیله موجب کاهش سطح گلوکز خون می‌شوند (۳۱). ولی اکثر محققین بر این عقیده استوارند که داروی آتورواستاتین و سایر استاتین‌ها بر گلوکز خون بی‌تأثیرند (۳۲) و یا حتی در موارد اندک برخی محقّقین اعتقاد دارند که این داروها باعث تشدید دیابت هم می‌شوند (۳۳،۳۴). در کل می‌توان گفت آتورواستاتین می‌تواند از راه مهار فرآیند استرس-اکسیداتیو و التهاب پانکراس، از آسیب‌های ایجاد شده و نکروز بافت پانکراس در طی دیابت جلوگیری به عمل آورد بدون اینکه تأثیر قابل ملاحضه‌ای بر سطح گلوکز خون داشته باشد.

Tang و همکاران در سال ۲۰۱۰ گزارش نمودند که بدنبال تجویز سولفات روی، مقادیر گلوکز در سرم رت‌های سالم و نیز مبتلا به دیابت کاهش می‌یابد (۳۵)، همچنین گزارش شده است که تجویز روی به مدت ۴ هفته به‌صورت روزانه، اثرات کاهندگی بر مقادیر گلوکز خون دارد (۳۶،۳۷). Huber و همکارانش نشان دادند که کاهش میزان روی در بدن منجر به کاهش آزاد سازی انسولین از پانکراس و در نتیجه کاهش پاک سازی گلوکز خون می‌شود (۳۸-۴۰). Safmita و همکاران در سال ۲۰۰۴ در مطالعه‌ای که روی گروهی از افراد دیابتی انجام دادند به این نتیجه رسیدند که سطح گلوکز پلاسما در اثر دیابت افزایش می‌یابد و مصرف روی نقش مهمی در ساخت، ذخیره، ترشح و نگهداری انسولین و به دنبال آن در کاهش گلوکز خون دارد (۴۱). همچنین در تحقیقات Dura و همکارانش در سال ۱۹۸۴ و Grodsky و همکارانش در سال ۱۹۸۵ آمده که روی برای متابولیسم طبیعی انسولین موردنیاز است، زیرا سطح روی در بدن در ذخیره‌سازی و ترشح انسولین تأثیر می‌گذارد (۴۲،۴۳).

طبق مطالعات انجام شده در خصوص مکانیسم اثر روی بر متابولیسم گلوکز، گزارش شده که روی نقش کلیدی در مسیرهای متابولیک مختلف در متابولیسم گلوکز دارد (۴۴). این عنصر فرایند گلیکوژنز کبدی را با عملکرد مشابه با انسولین تحریک نموده و بدین ترتیب برداشت گلوکز توسط کبد به شدت افزایش و بدنبال آن کاهش مقادیر سرمی گلوکز القا می‌گردد (۴۵). بنابراین، با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در مطالعه حاضر احتمال دارد روی از طریق افزایش تولید، ذخیره و ترشح انسولین از پانکراس، افزایش حساسیت گیرنده‌ها به انسولین و یا نقش شبه انسولینی خود (۴۶،۴۷). سبب کاهش میزان گلوکز خون رت‌های دیابتی شده باشد.

بر اساس یافته‌های قبلی، حالت دیابت قندی القاء شده توسط استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی علاوه بر افزایش سطح گلوکز خون، با تغییرات بارز و نامطلوب در لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما نیز همراه می‌باشد. در این رابطه، مطالعه‌های متعددی بر روی موش‌های صحرایی دیابتی شده به‌وسیله آلوکسان یا استرپتوزوتوسین نشان داده، افزایش‌سطح گلوکز خون می‌تواند همراه با افزایش سطحVLDL-c, LDL-c, کلسترول تام، تری-گلیسرید سرم و کاهش سطح HDL-c پدیدار گردد (۴۸،۴۹). Frayn و همکاران در سال ۱۹۹۳ گزارش کردند که میزان کلسترول و تری‌گلیسرید در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین افزایش می‌یابد و علت آن را فعال شدن آنزیم لیپاز حساس به هورمون در غیاب انسولین دانستند (۵۰). آنزیم مذکور لیپاز طبیعی درون سلول است که توانایی هیدرولیز تری‌گلیسرید، دی‌گلیسرید، منوگلیسرید، استرهای کلسترول و سایر لیپیدها را دارد. لذا با فعال شدن آنزیم لیپاز حساس به هورمون، لیپولیز افزایش یافته و اسیدهای چرب آزاد بیشتری وارد گردش خون می‌شود. با افزایش اسیدهای چرب میزان بتا اکسیداسیون افزایش یافته و باعث افزایش تولید استیل‌کوآنزیم آ و کلسترول بیشتری در طول دیابت می‌گردد (۵۱). همچنین افزایش غلظت اسیدهای چرب در پلاسما به‌عنوان یکی از علل اصلی مقاومت انسولینی پیشنهاد می‌شود و احتمالاً باعث کاهش ترشح انسولین نیز در جریان دیابت می‌شود (۵۲).

در دیابت با کاهش ترشح انسولین، افزایش لیپولیز بافت چربی و افزایش ورود اسیدهای چرب آزاد (FFA) به کبد صورت می‌گیرد. افزایش FFA و جذب گلوکز مستقل از انسولین سبب تحریک سنتز تری‌گلیسرید در کبد می‌شود. افزایش سنتز تری‌گلیسرید با کاهش محتوی پروتئینی لیپوپروتئین‌ها بخصوص LDL و VLDL همراه است. تغییر در ترکیب تری‌گلیسرید و پروتئین لیپوپروتئین‌ها منجر به کاهش در جذب لیپوپروتئین‌ها توسط گیرنده‌های آن‌ها می‌شود که به‌عنوان یک دیس لیپیدمی مرتبط با اختلال در لیپوپروتئین‌های سرم و عامل خطر در بروز قریب الوقوع آتروژنیک در دیابت است (۵۳). دلیل دیگر افزایش غلظت تری‌گلیسرید در بیماران دیابتی کاهش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز پلاسما می‌باشد. نشان داده شده است که درمان دیابت توسط انسولین باهدف رساندن سطح آنزیم لیپوپروتئین لیپاز به حد نرمال سبب کاهش میزان تری-گلیسرید پلاسما می‌شود (۵۴،۵۵)، انسولین به‌عنوان فاکتور قوی آنتی لیپولیتیک، فعالیت لیپوپروتئین لیپاز را روی سطح سلول‌های چربی افزایش و باعث لیپولیز لیپوپروتئین‌های سرم و به دنبال آن ورود اسیدهای چرب آزاد به بافت چربی می‌شود، لذا کاهش انسولین موجب کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز، کاهش برداشت تری‌گلیسرید از لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید و در نهایت موجب افزایش سطح تری‌گلیسرید سرم می‌گردد (۵۶). ازآنجایی‌که بین غلظت تری‌گلیسرید و HDL رابطه-ی عکس وجود دارد. ازاین‌رو کاهش مقدار HDL و افزایش LDL در موش‌های دیابتی مورد انتظار است (۵۷).

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

کشف داروهای کاهنده کلسترول یکی از اولویت‌های فارماکولوژی است که امروزه استاتین‌ها به عنوان رایج‌ترین داروهای کاهنده لیپیدها استفاده می‌شوند (۵۸). این داروها آنالوگ ساختمانی HMG-COA و مهار کننده آنزیم تنظیمی مسیر بیوسنتز کلسترول هستند. آتورواستاتین به‌عنوان یکی از اعضای خانواده استاتین‌ها، موثرترین کاهنده کلسترول تام، کسترول LDL، تری‌گلیسرید و افزایش کلسترول HDL شناخته شده است. این دارو با مهار سنتز کلسترول در کبد میزان کلسترول داخل سلولی را کاهش می‌دهد. کاهش کلسترول داخل سلولی منجر به افزایش جبرانی در برداشت کلسترول از پلاسما به‌وسیله گیرنده‌های لیپوپروتئین‌کم چگال (LDL) و در نتیجه کاهش کلسترول پلاسما می‌شود. از طرفی با افزایش گیرنده‌های LDL در سطح سلول‌ها به خصوص سلول‌های کبدی، سطح LDL سرم نیز کاهش می‌یابد. همچنین کاهش مقدار تری‌گلیسرید (TG) توسط استاتین‌ها، متناسب با تأثیر آن‌ها بر کاهش کلسترول خون است (۵۹،۶۰). با توجه به اینکه غلظت HDL پلاسما با تری‌گلیسرید رابطه عکس دارد و با در نظر گرفتن اینکه استاتین‌ها می‌توانند سطح تری‌گلیسرید را کاهش دهند، لذا باید انتظار داشت که با کاهش میزان تری‌گلیسرید، سطح HDL افزایش یابد. در ضمن با بهبود مسیر متابولیسمی گلوکز در گروه‌های تحت تیمار، متابولیسم پروتئین‌ها نیز به جای گرایش به سمت اثرات کاتابولیک، مسیرهای آنابولیک را خواهند پیمود که در نتیجه آن، سنتز پروتئین‌هایی نظیر Apo-A1 که ۷۰٪ درصد ساختمان HDL را می‌سازند، افزایش می‌یابد که به نوبه خود منجر به افزایش غلظت HDL در رت‌ها می‌گردد (۶۱).

مطالعات انجام شده روی برخی از حیوانات آزمایشگاهی موید تأثیر روی در کاهش لیپیدهای پلاسما می‌باشد. محققان کاهش غلظت روی و افزایش غلظت پلاسمائی لیپیدها را در بیماران دیابتی در مقایسه با افراد غیردیابتی گزارش نموده‌اند، و این تصور ایجاد شده است که افزایش غلظت پلاسمائی لیپیدها در بیماران دیابتی ممکن است در ارتباط با کمبود روی بوده و بهبود وضعیت روی در این بیماران وضعیت لیپیدها را نیز بهبود می‌بخشد (۶۲). روی با فعال سازی AMPK در سلول‌های چربی و میوسیت‌ها و به دنبال آن افزایش فسفریلاسیون AMPK و P38-MAPK موجب کاهش محتوای چربی در بافت چربی، افزایش بیان ژن‌های دخیل در اکسیداسیون چربی‌ها و کاهش بیان ژن‌های درگیر در سنتز چربی می‌شود (۶۳).

رایترر و همکاران گروهی از موش‌های دیابتی را تحت درمان با غلظت‌های مختلف روی به مدت ۴ ماه قرار دادند و نتیجه گرفتند که افزایش سطح پلاسمایی روی با کاهش غلظت کلسترول و تری-گلیسرید همراه بوده است (۶۴). در مطالعه دیگری کریمی و همکاران با افزودن روی به رژیم غذایی افراد دیابتی، شاهد کاهش کلسترول، تری‌گلیسرید و LDL شدند (۶۵). این یافته‌ها نشانگر تأثیر سودمند آتورواستاتین و سولفات روی، مخصوصاً ترکیب این دو دارو بر میزان گلوکز خون و شاخص‌های لیپیدی می‌باشد.

با استناد به نتایج می‌توان نتیجه گرفت که آتورواستاتین و سولفات روی، مخصوصاً ترکیب این دو دارو به دلیل اثر هم‌افزایی دارای اثرات مثبتی بر فاکتورهای دخیل در دیابت هستند. بنابراین استفاده از ترکیب آتورواستاتین و سولفات روی در پیشگیری و درمان دیابت پیشنهاد می‌گردد. با این وجود مصرف این داروها تحقیقات بیشتری را می‌طلبد و برای ادامه تحقیقات استفاده از دزهای متنوع آتورواستاتین و سولفات روی و طولانی کردن زمان مطالعه نیز پیشنهاد می‌گردد.

References:

1. Yajnik CS. The insulin resistance epidemic in India: fetal origins, later life style, or both? Nutr Rev 2001;59: 1-9.
2. Nammi S, Boini MK, Lodgala SD, Behara RS. The juice of fresh leaves of cathranthus roseus Linn. Reduces blood glucose in normal and alloxan diabetic rats. BMC Complement Altern Med 2003;3: 1-4.
3. Amaral S, Moreno AJ, Santos MS, Seiça R, Ramalho-Santos J. Effects of hyperglycemia on sperm and testicular cells of Goto-Kakizaki and streptozotocin treated rat models for diabetes. Theriogenology 2006;66: 2056-67.
4. Liu F, Xie M, Chen D, Li J, Ding W. Effect of (dipic-Cl) on Lipid Metabolism Disorders in the Liver of STZ-Induced Diabetic Rats. J Diabetes Res 2013;20: 2013.
5. Feitosa AC, Feitosa-Filho GS, Freitas FR., Wajchenberg BL, & Maranhão RC. Lipoprotein metabolism in patients with type 1 diabetes under intensive insulin treatment. Lipids Health Dis 2013;11: 12-5.
6. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, & Dabelea D. Lipid and

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

16. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol 2005;45: 89-118.
17. Smith G, Davidson R, Bloor S, Burns K, Calnan C, McAulay P, Torr N, Ward W, McTaggart F. Pharmacological properties of ZD4522—a new HMG-CoA reductase inhibitor. Atherosclerosis 2000;151(1): 39.
18. 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. Clin Cardiol 2010;33(4): 222-7.
19. Partida-Hernandez G, Arrola F, Fenton B, Cabeza M, Roman-Ramos R. Effect of zinc replacement on lipid and lipoproteins in typ-2 diabetic patients. Biomed Pharmacol 2006;60: 161-8.
20. Masood N, Baloch GH, Ghori RA, Memon IA, Memon MA, Memon MS. Serum zinc and magnesium in type-2 diabetic patients. J Coll Physicians Surg Pak 2009;19(8): 483-6.
21. Hussain SA, Khadim HM, Khalaf BH, Ismail SH, Hussein KI, Sahib AS. Effects of melatonin and zinc on glycemic control in diabetic patients poorly controlled with metformin. Saudi Med J 2006;27(10): 1483-8.
22. Chen Ydi. Insulin resistance and atherosclerosis. Diabetes Rev 1997;5: 331-337.
23. Reiterer G, MacDonald R, Browning JD, Morrow J, Matveev SV, Daugherty A, Zinc deficiency increases plasma lipids and atherosclerotic markers in LDL-receptor–deficient mice. J Nutr 2005;135(9):2114-8.
24. Shamsa F, Ahmadiani A and Khosrokhavar R. Antihistaminic and anticholinergic activity of barberry fruit (Berberis vulgaris) in the guinea-pig ileum. J Ethnopharmacol 1999;64: 161-6.
25. Sancheti S, Sancheti S, Bafna M, Seo SY. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and antioxidant effects of Chaenomeles sinensis fruit

Lipoprotein Profiles in Youth with and Without Type 1 Diabetes The SEARCH for Diabetes in Youth Case-Control Study. Diabetes Care 2009;32(3): 416-20.
7. Vergès B. Lipid disorders in type 1 diabetes. Diabetes Metab 2009;35(5): 353-60.
8. Grauslund J, Jørgensen TM, Nybo M, Green A, Rasmussen LM, & Sjølie AK. Risk factors for mortality and ischemic heart disease in patients with long-term type 1 diabetes. J Diabetes Complications 2010;24(4): 223-8.
9. Suji G. Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: an overview. Cell Mol Biol 2003;49: 635-9.
10. Chen X, Hu X, Zou Y, Pi R, Liu M, Wang T, Zheng X, Liu M, Lin M, Liu P, Tao L. Combined treatment with minocycline and prednisone attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in C57 BL/6 mice. J Neuroimmunology 2009;210(1):22-9.
11. Conway D, Cohen JA. Combination therapy in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2010;9(3): 299-308.
12. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Pleiotropic effects of statins clinical evidence. Curr Pharm Dis 2009;15(5): 479-89.
13. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999 22;282(24): 2340-6.
14. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin and risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels Circulation 1998;98(9): 839-44.
15. Steinberg D. Hypercholesterolemia and inflammation in atherogenesis: two sides of the same coin. Molecular Nutr Food Res 2005 1;49(11): 995-8.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Eur Food Res Tech 2010;231(3): 415-21.

26. Hosseinzadeh H, Ramezani MO, Danaei AR. Antihyperglycaemic effect and acute toxicity of Securigera Securidaca L. seed extracts in mice. Phytotherapy Res 2002;16(8): 745-7.
27. Szkudelski T. Szkudelska K. Streptozotocin induces lipolysis in rat adipocytes in vitro. Physiol Res 2002;51: 255-9.
28. Yanardağ R, Bolkent Ş, Özsoy-Saçan Ö, Karabulut-Bulan Ö. The effects of chard (Beta vulgaris L. var. cicla) extract on the kidney tissue, serum urea and creatinine levels of diabetic rats. Phytotherapy Res 2002;16(8): 758-61.
29. Attele AS, Zhou YP, Xie JT, Wu JA, Zhang L, Dey L, Pugh W, Rue PA, Polonsky KS, Yuan CS. Antidiabetic effects of Panax ginseng berry extract and the identification of an effective component. Diabetes 2002;51(6):1851-8.
30. Mohammadi MT, Amini R, Jahanbakhsh Z, Shekarforoush S. Effects of atorvastatin on the hypertension-induced oxidative stress in the rat brain. Iran Biomed J 2013;17(3): 152.
31. Antonopoulos S, Mikros S, Kokkoris S, Protopsaltis J, Filioti K, Karamanolis D, Giannoulis G. A case of acute pancreatitis possibly associated with combined salicylate and simvastatin treatment. JOP 2005;6(3): 264-8.
32. Dang N. The effect of simvastatin on glucose homeostasis in streptozotocin induced type 2 diabetic rats. Experim Diabetes Res 2013;2013.
33. Mohammadi MT, Jahromi MG, Mirjalili MH, Binabaj MR, Jafari M, Salem F. Atorvastatin inhibits brain oxidative stress of Streptozotocininduced diabetic rat. J Experim Appl Animal Sci 2013;1(1): 35-43.
34. Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. Atherosclerosis 2011;215(1): 1-8.
35. 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 Biochemistry 2010;21: 237-46.
36. 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: 165-170.
37. Forouhi NG, Wareham NJ. 7 The effectiveness of interventions aimed at weight loss and other effects of diet and physical activity in achieving control of diabetes and preventing its complications. Evidence Base Diabetes Care 2009;22: 137.
38. Quarterman J, Mills C, Humphries W. The reduced secretion of and sensitivity to insulin in Zn deficient rats. BBRC 1996;25: 354-58.
39. Huber AM, Gershof SN. Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. L Nutr 1973;103: 1739-44.
40. Hendricks DG, Mahoney AW. Glucose tolerance in zin-deficient rats. J Nutr 1972;102: 1079-84.
41. Safmita T, Sumathi S, Bhupal G. Minerals nutritional status of typ2 diabetic subject. Int J Diab Dev Countries 2004;24: 27-32.
42. Dura T, Villelizaga I. Actividad biological zinc. Acta Pediatr Esp 1984;42: 27-33.
43. Grodsky GM, Schmid YF. Kinetics and quantitative relationship between insulin release and 65Zn efflux from perfused islet. Endocr 1985;117: 704-11.
44. Jayawardena n R, Ranasinghe P, Galappatthy P, Malkanthi R, Constantine G and Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. J Diabet Metab Syndrom 2012;4: 13-5.
45. Alkaladi A, Abdelazim AM and Afifi M. Antidiabetic activity of zinc oxide and silver nanoparticles on streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Molecular Sci 2014;15: 2015-23.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

46. Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L and Cai L. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. J Frontiers Med 2013;12: 56-9.

47. Asri-Rezaei S, Tamaddonfard E, Ghasemsoltani-Momtaz B, Erfanparast A, Gholamalipour S. Effects of crocin and zinc chloride on blood levels of zinc and metabolic and oxidative parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. Avicenna J Phytomedicine 2015;5(5): 403.

48. Yanardag R, Bolkent S, Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O. The effect of chard (Beta vulgaris L. var. cicla) extract on the kidney tissue, serum urea and creatinine levels of diabetic rats. Phytotherapy Res 2002;16: 758-61.

49. Mohammadi J, Saadipour K, Delaviz H, Mohammadi B. Anti-diabetic effects of an alcoholic extract of Juglans regia in an animal model. Turk J Med Sci 2011;41 (4): 685-91.

50. Fryan KN. Insulin resistance and lipid metabolism. Curr Opin lipido 1993;4: 147-204.

51. Boden G. Role of fatty acids in thepathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1997;46: 3–10.

52. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. Diabetes Metab Rev 1998;14(4): 263-83.

53. Erejuwa OO, Sulaiman SA, AB Wahab MS, Sirajudeen KNS, S alleh MS, Gurtu S. Glibenclamide or Metformin combined with honey improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats. Int. J Biol Sci 2011;7(2): 244-52.

54. Yost TJ, Froyd KK, Jensen DR, Eckel RH. Change in skeletal muscel lipoprotein lipase activity in response to insulin/glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1995;44(6): 786-90.

55. Kako Y, Hung LS, Yang J, Katopodis T, Ramakrishnan R, Goldberg JJ. Streptozotocin-induced diabetes in human apolipoprotein B transgenic mice: effect on lipoproteins and atherosclerosise. J Lipid Res 1999;40(12): 2185-95.

56. Sekiya M, Yahagi N, Tamura Y, Okazaki H, Igarashi M, Ohta K, et al. Hormone-sensitive lipase deficiency suppresses insulin secretion from pancreatic islets of Lep ob/ob mice. Biochem Biophys Res Commun 2009;387(3): 511-5.

57. Nesto RW. LDL cholesterol lowering in type 2 diabetes: what is the optimum approach?. Clin Diabetes 2008;26(1): 8-13.

58. Bielinska A, Gluszko P. Statins-are they potentially useful in rheumatology? Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2007;117(9):420.

59. Tavridou A, Efthimiadis I, Efthimiadis A, Manolopoulos VG. Simvastatin-induced changes in circulating oxidized low-density lipoprotein in different types of dyslipidemia. Heart Vessels 2010;25: 288- 93.

60. Shishehbor M, Brennan M, Aviles R, Fu X, Penn MS, Sprecher DL. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. Circulation 2003;108: 426-31.

61. Georg P, Ludvik B. Lipids and diabetes. J Clin Basic Cardiol 2000;3(3): 159-62.

62. Rai V, Iyer U, Mani I, Mani UV. Serum biochemical changes in insulin dependent and noninsulin dependent diabetes mellitus and their role in the development of secondary complications. Int J Diab Dev Conuntries 1997;17: 33-7.

63. Lee YS, Kim WS, Kim KH, Yoon Mj. Berberine a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. Diabetes 2006;55: 2256-64.

64. Reiterer G, MacDonald R, Browning JD, Morrow J, Matveev SV, Daugherty A. Zinc deficiency increases plasma lipids and atherosclerotic markers

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

in LDL-receptor–deficient mice. J Nutr 2005;135(9): 2114-8.

65. Karimi M. Effect of zinc sulfate supplementation on lipid and glucose in type 2 diabetic patients. Pak J Nutr 2008;7(4): 550-3.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]

Original Article

THE EFFECT OF COMBINED ATORVASTATIN AND ZINC SULFATE ON SERUM LEVELS OF GLUCOSE AND LIPIDS IN TYPE I DIABETIC RATS

Zahra Karampour Gibchag[1], Reza Heidari[2], Seyyed Meysam Abtahi Froushani[3]*

Received: 10 Aug, 2017; Accepted: 14 Nov, 2017

Abstract

Background & Aims: Diabetes is the most common endocrine disease associated with impaired glucose and lipid metabolism. The aim of this study was to evaluate the effects of combined atorvastatin and zinc sulfate on blood glucose and lipids in diabetic rats.

Materials & Methods: One control group (group NC) and four diabetic groups as diabetic control (group DC), treatment with atorvastatin 20mg/kg (group DA), treatment with zinc sulfate 30mg/kg (group DZ) and treatment with combination in half doses of both (group DZA)]. One month after treatment (orally), animals were euthanized and serum levels of glucose and lipids were evaluated. At the end, the data were analyzed by SPSS software, ANOVA and Tukey tests.

Results: The results of this study showed that treatment of diabetic rats with atorvastatin alone rather than decreasing blood sugar, caused a significant decrease ($p<0/05$) in lipid, and treatment of diabetic rats with zinc sulfate and combination in half doses of atorvastatin and zinc sulfate in addition to significant reduction in glucose serum levels, caused significantly decrease in total cholesterol, triglyceride, LDL and significant increase in HDL levels compared to the diabetic group.

Conclusion: It seems that combination of atorvastatin and zinc oxide have synergistic benefits in controlling blood sugar levels and lipid profile and thus in controlling diabetes.

Keywords: Diabetes, Atorvastatin, Zinc sulfate, Glucose, Lipid profile

Address: Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran
Tel: +989332139884
Email: Zkarampoor@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2017: 28(9): 519 ISSN: 1027-3727

[1] *MSc Student of Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran (Corresponding Author)*
[2] *Professor of Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran*
[3] *Assistant Professor in Immunology, Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia, Urmia, Iran*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-04-18]