

مقایسه تاثیرات متفورمین با یک نانو ترکیب جدید در درمان دیابت نوع اول

در رت‌های آزمایشگاهی

ساناز رجبی دشتچی^۱، نوشین نقش^{۲*}، غلامرضا امیری^۳

چکیده

۱. گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
۲. دانشیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
۳. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

مقدمه: دیابت ملیتوس به‌عنوان شایع‌ترین بیماری غیر قابل انتقال در جهان و پنجمین عامل مرگ میر شناخته شده است. این بیماری به‌علت تخریب سلول‌های β تولیدکننده انسولین و یا مقاومت بدن در عملکرد انسولین اتفاق می‌افتد. متفورمین از دسته‌ی داروهای درمان‌کننده دیابت می‌باشد که موجب سرکوب تولید گلوکز کبدی، افزایش حساسیت به انسولین و افزایش جذب گلوکز می‌شود. از طرفی یون منیزیم به‌عنوان کوفاکتور بسیاری از آنزیم‌ها، وظایفی از جمله مداخله در متابولیسم گلوکز و چربی دارد. با توجه به تاثیرات ضددیابتی یون منیزیم، در این تحقیق تاثیرات نانوذرات MgO و متفورمین بر میزان گلوکز سرم در گروه‌های تحت تیمار مقایسه گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تعداد ۲۰ راس رت نر نژاد ویستار (*Rattus norvegicus*) به ۴ گروه تقسیم شدند. پس از القای دیابت توسط استرپتوزوسین (60 mg/kg) و اندازه‌گیری قندخون رت‌ها، قند بالاتر از 180 mg/dl به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شد. سپس رت‌های دیابتی شده، توسط نانوذره MgO و متفورمین به ترتیب با دوزهای 10 mg/kg و 400 mg/kg به‌صورت یک‌روز در میان به مدت ۴ هفته مورد تیمار قرار گرفتند. در پایان آزمایش، میزان گلوکز سرم سنجش شده و نتایج توسط آزمون آماری ANOVA مقایسه شدند.

نتیجه: با توجه به مطالعات انجام شده میزان گلوکز سرم در گروه‌های تیمار با نانوذره MgO ($148 \pm 21\text{ mg/dl}$) و گروه تیمار توسط متفورمین ($547 \pm 38\text{ mg/dl}$) سنجش شده که کاهش در میزان گلوکز سرم در گروه تیمار با نانوذره MgO در مقایسه با گروه کنترل دیابتی ($631 \pm 21\text{ mg/dl}$) مشاهده شده است اما در گروه تیمار توسط متفورمین کاهش در میزان گلوکز سرم مشاهده نشده است. این تغییرات از نظر آماری در سطح 0.05 معنی دار بوده است.

بحث‌ها: بررسی‌ها نشان داده است که کمبود منیزیم به‌عنوان یکی از علل و پیامدهای بیماری دیابت می‌باشد که استفاده از نانوذره MgO منجر به کاهش گلوکز سرم در رت‌های دیابتی شده است. به‌نظر می‌رسد که نانوذره MgO منجر به مهار آنزیم گلوکزیداز روده ای و در نتیجه باعث کاهش جذب گلوکز می‌شود و همچنین نانوذرات با کمترین دوز منجر به عدم ایجاد اثرات سمیتی در رابطه با کاهش عوارض مرتبط با دیابت شده است. این ترکیب به‌عنوان یک مکمل دارویی در رقابت با داروهای کاهنده قندخون همانند متفورمین در درمان دیابت نوع ۱ پیشنهاد می‌شود.

کلمات کلیدی: دیابت، نانوذره MgO، استرپتوزوسین، متفورمین.

*نوشین نقش: دانشیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران، آدرس ایمیل: n_naghsh@yahoo.com

بحث و نتیجه گیری

با توجه به بررسی‌های انجام شده میزان کاهش گلوکز سرم در گروه تیمار با نانوذره MgO در مقایسه با گروه تیمار شده با داروی متفورمین کاهش بیشتری نسبت به گروه کنترل دیابتی مشاهده می‌شود و میزان کاهش گلوکز سرم در گروه تیمار با نانوذره MgO در مقایسه با گروه کنترل غیر دیابتی تغییر معناداری مشاهده نشده است و نشان دهنده‌ی این موضوع می‌باشد که نانوذره MgO قابلیت کاهش میزان گلوکز سرم تا محدوده‌ی گلوکز سرم در رت‌های غیر دیابتی می‌باشد. محققان نشان دادند که تاثیرات سایتوتوکسیک استرپتوزوسین بر روی سلول‌های β از طریق مهار آنزیم‌های حذف‌کننده رادیکال‌های آزاد و از طریق افزایش سوپر رادیکال‌های آزاد می‌باشد. در مطالعه‌ی انجام شده تقریباً برخی سلول‌های β مثبت انسولین توسط استرپتوزوسین از دست رفته و نکرده شده، که این امر منجر به افزایش میزان قندخون شده است (۷). اثرات بیولوژیکی نانوذرات کاملاً متفاوت از ذرات معمولی می‌باشد، به همین دلیل نانوذرات مختلف همانند MgO می‌توانند پس از جذب از طریق پوست، ریه و گوارش از غشای سلولی نیز عبور کرده و در بافت‌های هدف مستقر می‌شود (۸). تیمار با نانوذره ممکن است منجر به مهار آنزیم گلوکزیداز روده ای و در نتیجه باعث کاهش جذب گلوکز شود و سطح قندخون ممکن است در نتیجه افزایش جذب گلوکز در کبد و ذخیره بعدی آن (گلیکوژن) کاهش یابد. اگرچه انسولین اثر مستقیمی بر برداشت گلوکز توسط سلول‌های کبدی ندارد ولی با تاثیر بر آنزیم‌های کنترل‌کننده گلیکولیز، گلیکوژن و گلوکونئوزن به‌طور غیرمستقیم در دراز مدت برداشت گلوکز را افزایش می‌دهد (۹).

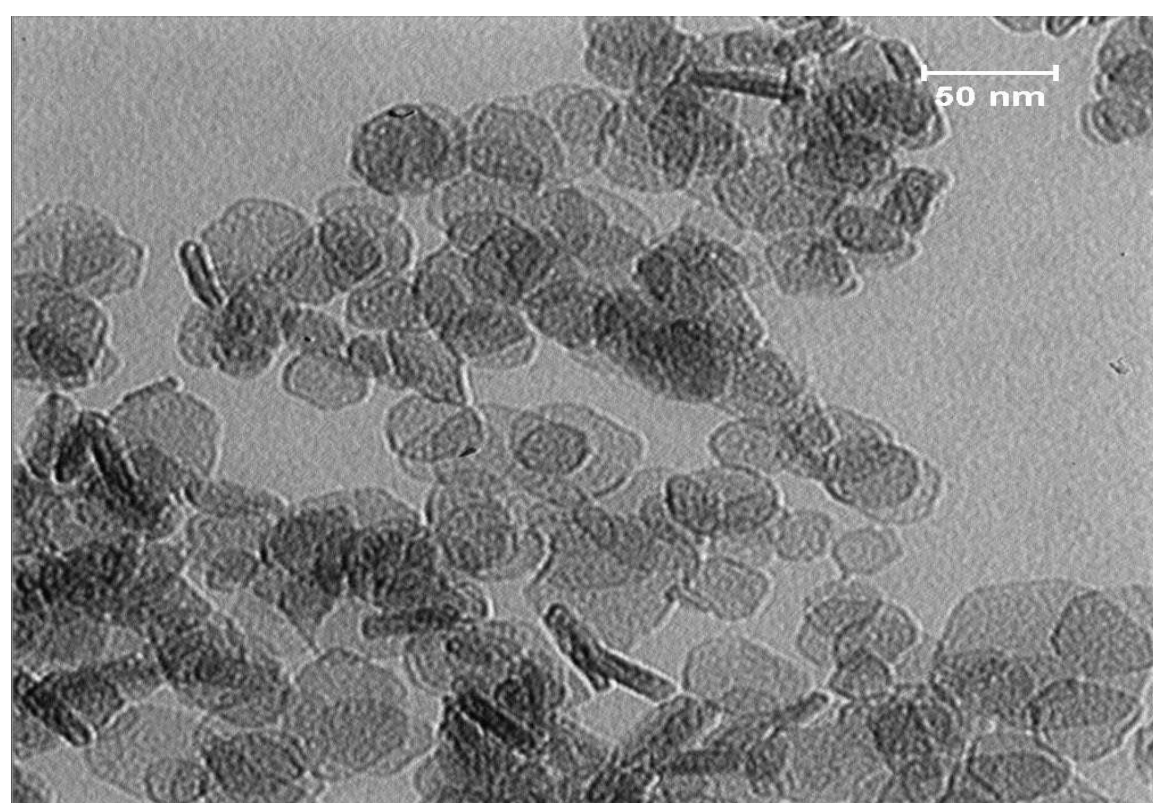
نتیجه گیری کلی

با توجه به عوارض جانبی زیاد داروهای شیمیایی و نتایج درخشان در حوزه‌ی نانو تکنولوژی در این تحقیق نیز نانوذرات MgO با غلظت 10 mg/kg تاثیراتی بسیار بیشتر از متفورمین در زمینه کاهش سطح گلوکز پلاسمایی موش‌های دیابتی داشته باشند. با انجام تحقیقات بیشتر این نانوذره در غلظت فوق به‌عنوان مکمل درمان برای درمان بیماری دیابت در انسان پیشنهاد می‌گردد.

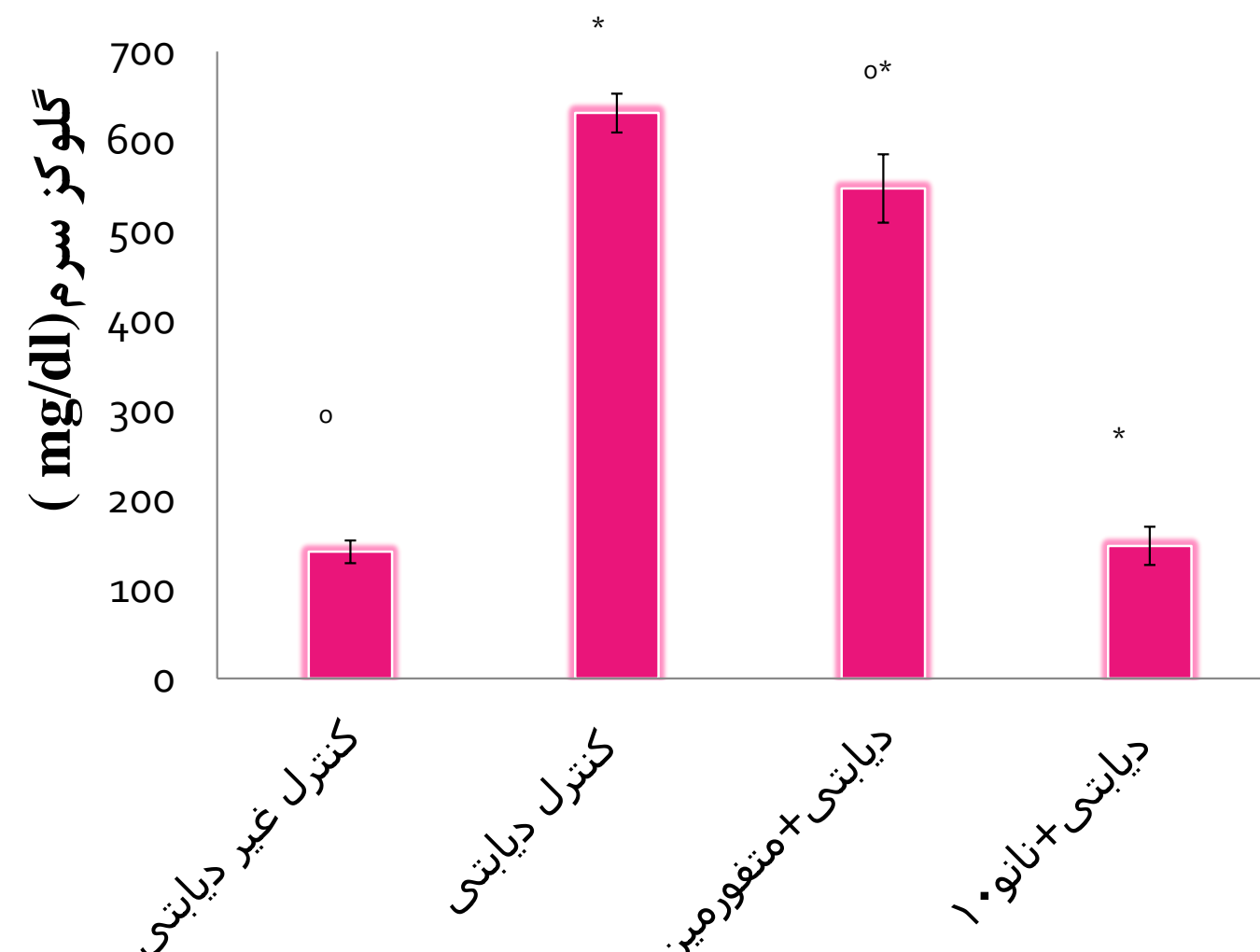
منابع

- Cristiane Hermes S, Lucia de F. 2006. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. Clinical Nutrition, 25: 554-562.
- Kesmati M, Sargholi Notarki Z, Issapareh N, Torabi M. 2016. Comparison the Effect of Zinc Oxide and MagnesiumOxideNano Particles on Long TermMemory inAdultMaleMice. Zahedan J ResMed Sci, 18(9): 1-5
- Walter Rm, Uriu-HareY, LewisOlin K, Oster H, Anawalt D, Critchfield I, Keen L. 1991. Copper, Zinc, Manganese, and Magnesium Status and Complications of Diabetes. Diabetes Care, 14(11): 1050-1056.
- Nejati V, Khaneshi F. 2013. Effect of hydro-alcoholic extract of Plantago major leaf on serum level of insulin, glucose, and histology of pancreas and kidney in streptozotocin-induced diabetic rats. Qom Univ Med Sci J; 7(5): 14-20.
- Zargar AH, Bashir MI, Masoodi SR, Laway BA, Wani AI, Khan AR, Dar FA. 2002. Copper, zinc and magnesium levels in type-1 diabetes mellitus. Saudi Med J, 23(5): 539-542
- Jahangiri L, Kesmati M, Najafzadeh H. 2013. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory effect of nanoparticles of magnesium oxide in mice with and without ketamine. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 17: 2706-2710.
- Kanter M, Meral I, Yener Z, Ozbek H, Demir H. 2003. Partial Regeneration/ Proliferation of the B-Cell in the Islets of Langerhans by Nigella sativa L. in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, Tohoku J. Exp. Med, 201(4): 213-219.
- Barkhordari A, Barzegar S, Hekmatimoghaddam H, Jebali A, Fallahzadeh H. 2011. The Cytotoxic Effects of SiO2Nanoparticles on Human Blood Mononuclear Cells. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, 20(1): 10-18.
- Umrani RD, Paknikar KM. 2014. Zinc oxide nanoparticles show antidiabetic activity in streptozotocin-induced Type 1 and 2 diabetic rats. Nanomedicine, 9(1): 89-104.

نتایج



شکل ۱- تصویر میکروسکوپ الکترونی نانوذرات MgO



نمودار ۱- مقایسه سطح گلوکز سرم در گروه‌های تیمار توسط نانوذره MgO و متفورمین و گروه‌های کنترل

0 نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه کنترل غیر دیابتی با سایر گروه‌ها می‌باشد.

* نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه کنترل دیابتی با سایر گروه‌ها می‌باشد.

قطر نانوذره مورد استفاده در این پژوهش توسط میکروسکوپ الکترونی عبوری TEM، 25 nm سنجش شده و دارای ساختار ۶ وجهی می‌باشد. در این بررسی مشخص شد که میزان گلوکز سرم در گروه تیمار با نانوذره اکسید منیزیم با دوز 10 mg/kg ، $148 \pm 21\text{ mg/dl}$ بوده که در مقایسه با گروه کنترل غیر دیابتی ($141 \pm 12\text{ mg/dl}$) تغییر معناداری مشاهده نشده ولی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی ($631 \pm 21\text{ mg/dl}$) کاهش معناداری مشاهده شده است. در رت‌های تیمار شده توسط متفورمین میانگین گلوکز سرم $547 \pm 38\text{ mg/dl}$ بوده است و نسبت به گروه کنترل غیر دیابتی افزایش معنی دار و نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معناداری مشاهده شده است.

منیزیم یکی از اجزای عمده و مهم ثانویه داخل‌سلولی به شمار می‌رود که تنظیم‌کننده‌ی مهم فعالیت‌های داخل‌سلولی می‌باشد (۱). این عنصر بیشترین مقدار کاتیون در بدن و کاتیون مهم درون‌سلولی سرطانی پس از پتاسیم به شمار می‌رود (۲). تغییرات در متابولیسم چندین عنصر کمیاب مانند مس، روی و منیزیم و ریزعناصر منیزیم با بهبود در رهاسازی انسولین، مقاومت به انسولین، میزان تحمل گلوکز مرتبط هستند. همچنین در ارتباط با سطح منیزیم پلاسمای، افزایش، کاهش یا عدم تغییر در آن در دیابت ملیتوس مشاهده شده است (۳). بیماری دیابت به‌علت تخریب سلول‌های β تولیدکننده انسولین جزایر لانگرهانس پانکراس و یا به علت مقاومت بدن در عملکرد انسولین همراه با اختلال تدریجی در عملکرد سلول‌های β اتفاق می‌افتد (۴). نقص منیزیم داخل‌سلولی با کاهش منیزیم در بیماران مبتلا به IDDM گزارش شده است (۵). در رابطه با نانوذرات MgO می‌توان اظهار نمود که به دلیل کارآمدی نانوذرات منیزیم در مقایسه با نوع مولکولی آن، از نانوذرات MgO جهت کاهش عوارض مرتبط با بیماری دیابت استفاده شده است (۶).

مواد و روش‌ها

در این بررسی از ۲۰ راس رت نر نژاد ویستار (گونه *Rattus norvegicus*) استفاده شد. جهت القای دیابت از استرپتوزوسین با دوز 60 mg/kg استفاده شد و پس از اندازه‌گیری قند خون رت‌ها، آن‌ها در ۴ گروه کنترل دیابتی، کنترل غیر دیابتی، گروه دیابتی دریافت‌کننده متفورمین با دوز 400 mg/kg و گروه دیابتی دریافت‌کننده ی نانوذره MgO با دوز 10 mg/kg جایگذاری شدند. رت‌ها به‌صورت یک‌روز در میان بمدت ۲۸ روز تحت تیمار قرار گرفته و پس از آن نمونه‌ی خون رت‌ها جمع‌آوری و سرم آن‌ها جداسازی شد. سپس میزان گلوکز سرم توسط کیت سنجش گلوکز پارس آزمون سنجش و بررسی شد. در نهایت نتایج توسط آزمون آماری ANOVA بررسی شد.