مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۸، شماره ۴، زمستان ۸۷، صفحات ۲۱۷ تا ۲۲۳

Original Article

بررسی اثرات حفاظتی تنگستات سدیم برپانکراس موش‌های صحرایی نر دیابتی و تغییرات هیستوپاتولوژیکی متعاقب آن

پریچهر یغمائی[۱]، کاظم پریور[۲]، فرید نیک سرشت[۳]

[۱] استادیار گروه زیست شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران
[۲] استاد گروه زیست شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران
[۳] کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران

چکیده

سابقه و هدف: *بیماری دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیسم غیرطبیعی کربوهیدراتهاست که به علت نقص در ترشح انسولین توسط پانکراس و نقص در عملکرد گیرنده‌های انسولینی و یا هر دو ایجاد می‌گردد. در تحقیق حاضر به بررسی اثرات حفاظتی تنگستات سدیم در موش‌های صحرایی دیابتی شده بر میزان قندخون و تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس و قطر آنها پرداخته شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی، ۴۸ موش صحرایی نر نژاد ویستار حدود۲۵۰ گرم مورد بررسی قرار گرفتند. گروه شاهد ۱ آب و غذای کافی در اختیار داشتند. گروه شاهد ۲، موش‌های دیابتی شده با (60 mg/kg) STZ با آب و غذای کافی بودند. گروه تجربی ۱ و ۲ تنگستات سدیم را به ترتیب در غلظت‌های ۱/۷۵ و ۲/۲۵ گرم بر لیتر به مدت ۶۰ روز در آب خوراکی دریافت می‌کردند. گروه تجربی ۳ و ۴ تنگستات سدیم را به ترتیب در غلظت های ۱/۷۵ gr/l و ۲/۲۵ gr/l دو هفته پیش از دیابتی شدن به مدت ۶۰ روز دریافت کردند. گروه تجربی ۵ و ۶ ابتدا با STZ دیابتی شده و سپس تنگستات سدیم را به ترتیب با غلظت‌های ۱/۷۵ و ۲/۲۵ به مدت ۶۰ روز دریافت کردند. در پایان مراحل تیمار، جهت بررسی‌های بافتی، پانکراس خارج و در فیکساتور بوئن فیکس شد.*

یافته‌ها: *سطح گلوکز خون در گروه‌های تجربی نسبت به گروه شاهد ۱ و ۲ کاهش معنی‌داری پیدا کرد ($p<0/001$). تیمار با تنگستات سدیم در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ باعث کاهش معنی‌دار ($p<0/01$) در میزان قند خون شد. در بررسی‌های بافتی، افزایش تعداد جزایر لانگرهانس در مدت‌های تیمار شده با تنگستات سدیم در مقایسه با گروه‌های شاهد ۱ و ۲ مشاهده شد.*

نتیجه‌گیری: *این مطالعه نشان داد که پیش درمانی با تنگستات سدیم امکان بهبود و ترمیم جزایر لانگرهانس را می‌تواند فراهم آورد و از عوارض بیماری دیابت و پیشرفت آن جلوگیری نماید.*

واژگان کلیدی: *تنگستات سدیم، دیابت، جزایرلانگرهانس،گلوکز، استرپتوزوتوسین.*

مقدمه

بیماری دیابت یک بیماری متابولیکی بوده که با افزایش مزمن قند خون یا هیپرگلیسمی مشخص می‌شود و ناشی از اختلال ترشح و یا نقص عملکرد گیرنده‌های انسولینی و یا هر دوی آنهاست (۱). دیابت با اختلال‌های مختلفی در متابولیسم گلوکز، پروتئین و چربی همراه است و افزایش مزمن قند خون موجب تخریب، اختلال عملکرد و نارسائی اعضای مختلف از قبیل چشم‌ها، قلب و عروق و کلیه می‌شود (۲). همچنین در روند این بیماری تعدادی رادیکال‌های آزاد و فعال تولید می‌شوند که می‌توانند به مرور زمان بر روی سلول‌های بتا تاثیرگذار بوده، باعث تخریب سیتوتوکسیک سلول‌های بتا شده

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست شناسی جانوری، دکتر پریچهر یغمایی
(**email**: yaghmaei_p@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۱۲/۱۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۹/۲۵

و تولید دیابت نوع ۱ نماید (۲). افزایش سطح رادیکال‌های آزاد و کاهش مکانیسم تدافعی آنتی‌اکسیدانی موجب آسیب ارگانل‌های سلولی، آنزیم‌ها، افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش مقاومت نسبت به انسولین می‌گردد (۵-۳). بیان ژن و فعالیت تعدادی از آنزیم‌های موثر در حذف گونه‌های اکسیژن فعال (Ros) و آنتی‌اکسیدان‌ها نظیر سوپراکسید دیس‌موتاز و کاتالاز در بافت‌هایی نظیر کبد کم می‌شود (۶). کاهش بیان ژن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان به نوعی موجب افزایش آسیب‌پذیری سلول‌های بتا و افزایش صدمات ناشی از رادیکال‌های آزاد و نهایتاً مرگ سلول‌های بتا در بیماری دیابت نوع ۱ خواهد شد (۷). شیوع روز افزون دیابت در دنیا حدود ۲/۸ درصد گزارش شده است و علی رغم وجود داروهای مختلف به نظر می‌رسد که هنوز دیابت قندی و عوارض مربوط به آن مهم‌ترین معضل پزشکی می‌باشد (۸). امروز تحقیقات در زمینه پزشکی بیشتر بر روی ترکیباتی متمرکز است که موجب افزایش فعالیت یا افزایش ترشح هورمون انسولین شود و یا بتوانند اثرات انسولین را در دیابت تقلید نمایند. در سال‌های اخیر عناصر معدنی متعددی کشف شده‌اند که اثرات انسولین را تقلید کرده و یا فعالیت انسولین را افزایش می‌دهند. این ترکیبات شامل مشتقات وانادیوم (۹) و کرم (۱۰)، مولیبدن (۱۱)، کبالت (۱۲) و روی (۱۳) هستند. نشان داده شده که نمک تنگستات سدیم فعالیت شبه انسولینی داشته (۶،۱۴،۱۵)، اما اثرات پیش‌درمانی با تنگستات و غلظت بالای تنگستات سدیم در این زمینه مطالعه نشده است. با توجه به اینکه درمان دیابت یکی از اهداف درمانی و از اولویت‌های پژوهشی کشور محسوب می‌شود و نیز با توجه به افزایش روزافزون عوارض ناشی از مصرف داروهای رایج در درمان دیابت، در این پژوهش بر آن شدیم تا اثرات پیش‌درمانی تنگستات سدیم در کنترل هیپرگلیسمی در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین و همچنین کنترل هیپرگلیسمی در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین را بررسی کنیم.

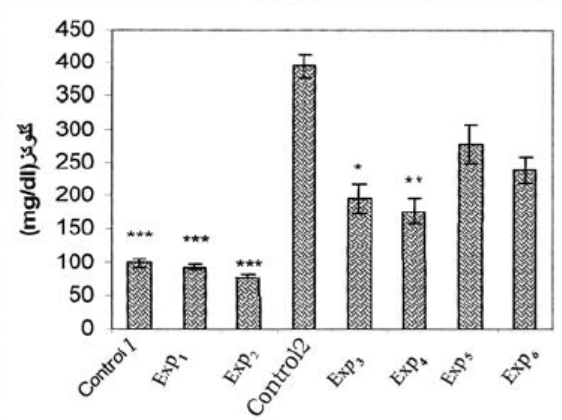
مواد و روشها

موش‌های صحرایی نربالغ (نژاد Wistar) با محدوده وزنی ۲۵۰–۲۰۰ گرم از انستیتوپاستور ایران خریداری شده و در شرایط آزمایشگاهی مناسب با درجه حرارت ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل نوری ۱۲ ساعت و ۱۲ ساعت تاریکی و نیز رطوبت نسبی هوا بین ۴۰ تا ۶۰ درصد نگهداری شدند. آب و غذای کافی همواره در دسترس حیوانات قرار داشت. در این تحقیق از ۴۸ موش صحرایی استفاده گردید. موش‌ها در ۸ گروه قرار گرفتند. گروه شاهد ۱ آب و غذای کافی در اختیار داشتند. گروه شاهد ۲ موشهای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (60mg /kg) بودند که آب و غذای کافی در اختیار داشتند.

گروه تجربی۱ تنگستات سدیم را با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر در آب خوراکی به مدت ۶۰ روز دریافت کردند. گروه تجربی ۲ تنگستات سدیم را با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر در آب خوراکی به مدت ۶۰ روز دریافت کردند. گروه تجربی ۳ قبل از دیابتی شدن تنگستات سدیم را با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر در آب خوراکی به مدت دو هفته دریافت کردند و سپس به مدت ۶۰ روز تنگستات سدیم را با همان غلظت دریافت کردند. گروه تجربی ۴ قبل از دیابتی شدن تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر در آب خوراکی به مدت دو هفته دریافت کردند و سپس به مدت ۶۰ روز تنگستات سدیم را با همان غلظت دریافت کردند. گروه تجربی ۵ ابتدا با STZ دیابتی شده و سپس تنگستات سدیم را در آب خوراکی به میزان ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز دریافت کردند. گروه تجربی ۶ ابتدا با STZ دیابتی شده و سپس تنگستات سدیم را در آب خوراکی به میزان ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز دریافت کردند. جهت ایجاد دیابت در موش‌ها از استروپتوزوتوسین با غلظت ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به مدت ۵ روز استفاده شد. در پایان دوره درمان و پس از گرسنگی شبانه حیوانات با اتر بیهوش شده و نمونه‌های خون از طریق خون‌گیری از قلب جمع‌آوری شدند. نمونه‌های خون پس از ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شده و سرم آنها جدا شدند و به روش آنزیماتیک قندخون تعیین گردید (۱۶). جهت بررسی‌های هیستولوژیکی پانکراس را خارج کرده و به مدت ۴ ساعت در فیکساتوربوئن قرار داده و سپس طی مراحلی آب‌گیری، و در نهایت قالب‌گیری شده برش‌های ۷-۶ میکرون تهیه گردید و رنگ‌آمیزی به وسیله هماتوکسیلین وائوزین انجام شد. هدف از تهیه برش‌های پانکراس، بررسی تغییرات احتمالی بافت پانکراس و شمارش سلول‌های جزایر لانگرهانس و شمارش جزایر لانگرهانس در هر مقطع بود که بطور کاملاً تصادفی ۱۰ مقطع از مقاطع بافتی از گروه‌های مختلف مورد بررسی‌های میکروسکوپی قرار گرفتند (۱۷). داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و تست Tukey بررسی گردیدند. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار ارائه گردید. $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد (۱۸).

یافته‌ها

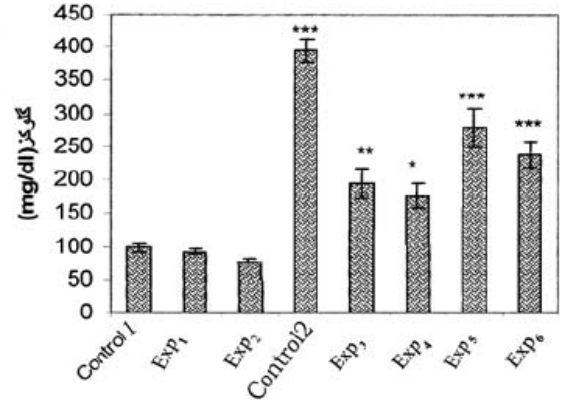
تنگستات سدیم در غلظت‌های ۱/۷۵ و ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز موجب کاهش معنی‌دار میزان قند خون موش‌های صحرائی سالم و دیابتی شد (نمودار ۱ و ۲).



نمودار ۱- سطح گلوکز خون در گروه های تجربی و شاهد.

Control 1: فقط آب و غذای کافی؛ Control 2: موشهای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین با مصرف آب و غذای کافی؛ Exp_1: دریافت تنگستات سدیم با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰؛ Exp_2: دریافت تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز؛ Exp_3: مصرف تنگستات سدیم با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر قبل از دیابتی شدن به مدت دو هفته و سپس به مدت ۶۰ روز با همان غلظت؛ Exp_4: مصرف تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر قبل از دیابتی شدن به مدت دو هفته و سپس به مدت ۶۰ روز با همان غلظت؛ Exp_5: ابتدا دیابتی شدن با STZ و سپس مصرف تنگستات سدیم به میزان ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز؛ Exp_6: ابتدا دیابتی شدن با STZ و سپس مصرف تنگستات سدیم به میزان ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز

*** $p<۰/۰۰۱$ در مورد گروه های تجربی سالم مصرف کننده تنگستات با ۱/۷۵ و ۲/۲۵ گرم در لیتر و گروههای تجربی دیابتی مصرف کننده تنگستات یا ۱/۷۵ و ۲/۲۵ گرم در لیتر.

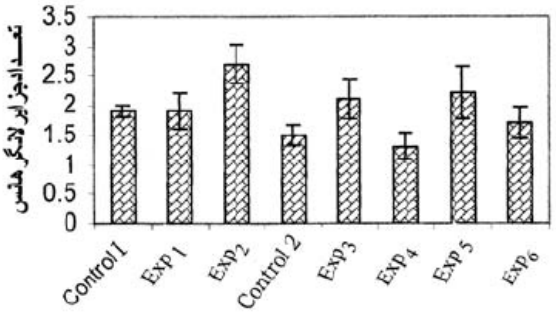


نمودار ۲- سطح گلوکز خون در گروه های تجربی و شاهد.

Control 1: فقط آب و غذای کافی؛ Control 2: موشهای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین با مصرف آب و غذای کافی؛ Exp_1: دریافت تنگستات سدیم با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰؛ Exp_2: دریافت تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز؛ Exp_3: مصرف تنگستات سدیم با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر قبل از دیابتی شدن به مدت دو هفته و سپس به مدت ۶۰ روز با همان غلظت؛ Exp_4: مصرف تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر قبل از دیابتی شدن به مدت دو هفته و سپس به مدت ۶۰ روز با همان غلظت؛ Exp_5: ابتدا دیابتی شدن با STZ و سپس مصرف تنگستات سدیم به میزان ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز؛ Exp_6: ابتدا دیابتی شدن با STZ و سپس مصرف تنگستات سدیم به میزان ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز

*** $p<۰/۰۰۱$، ** $p<۰/۰۱$ گروه های تجربی و شاهد ۲ و موشهای دیابتی تیمار شده با تنگستات نسبت به گروه شاهد

تیمار با تنگستات سدیم در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه‌های تجربی ۵ و ۶ کاهش معنی داری ($p<۰/۰۱$) در میزان قند خون مشاهده شد اما در گروه‌های ۳ و۴ کاهشی را در میزان قند خون ایجاد کرد (NS). تیمار خوراکی تنگستات سدیم با غلظت‌های ۱/۷۵ و ۲/۲۵ گرم در لیتر در ارزیابی هیستوپاتولوژیکال مقاطع پانکراس افزایشی در تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس در موش‌های صحرایی نر درمان با تنگستات سدیم در مقایسه با گروه شاهد ۲ نشان داد (NS) و تنها در گروه تجربی ۲ که تنگستات سدیم را با غلظت ۲/۲۵گرم بر لیتر دریافت می‌کردند، افزایش معنی‌دار ($p< ۰/۰۵$) در تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس مشاهده شد که نشان دهنده محافظت نسبی بود. بنابراین احتمالاً پیش‌درمانی با تنگستات سدیم موجب بهبود و ترمیم جزایر لانگرهانس می‌شود. بررسی‌های هیستولوژیکی قطر جزایر لانگرهانس در گروه‌های تجربی موش‌های صحرایی تیمار شده با تنگستات سدیم در مقایسه با موش‌های صحرایی نر دیابتی درمان نشده گروه‌های تجربی اختلاف معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۳ و ۴).

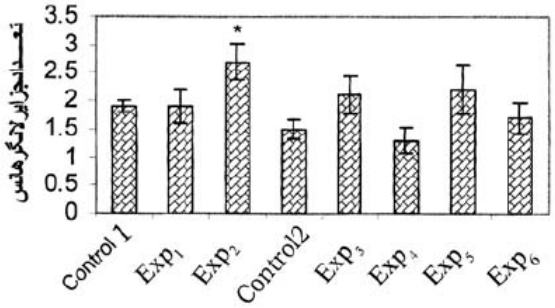


نمودار ۳- مقایسه تعداد جزایر لانگرهانس در گروه های تجربی با گروه شاهد

Control 1: فقط آب و غذای کافی؛ Control 2: موشهای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین با مصرف آب و غذای کافی؛ Exp_1: دریافت تنگستات سدیم با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰؛ Exp_2: دریافت تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز؛ Exp_3: مصرف تنگستات سدیم با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر قبل از دیابتی شدن به مدت دو هفته و سپس به مدت ۶۰ روز با همان غلظت؛ Exp_4: مصرف تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر قبل از دیابتی شدن به مدت دو هفته و سپس به مدت ۶۰ روز با همان غلظت؛ Exp_5: ابتدا دیابتی شدن با STZ و سپس مصرف تنگستات سدیم به میزان ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز؛ Exp_6: ابتدا دیابتی شدن با STZ و سپس مصرف تنگستات سدیم به میزان ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز

اگر چه تنگستات سدیم نمی‌تواند بطور کامل قطر جزایر را ترمیم نماید، ولی بطور نسبی از آنها محافظت می‌نماید. در نتایج هیستوپاتولوژیکی مقاطع پانکراس تعداد سلولهای جزایر لانگرهانس تیمار شده و گروه‌های تجربی در مقایسه با

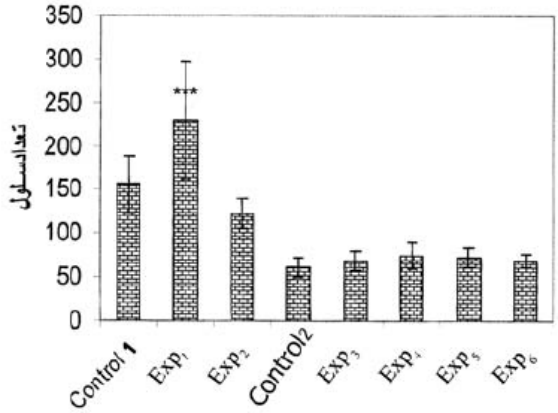
گروه‌های مـوش‌هـای صـحرایی دیـابتی نـشده در نمـودار ۵ و تصاویر A تا E شکل ۱ نشان داده شده است.



نمودار ۴- مقایسه تعداد جزایر لانگرهانس در گروه های تجربی بـا گروه شاهد ۲.

Control 1: فقط آب و غذای کافی؛ Control 2: موشهای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین با مصرف آب و غذای کافی؛ Exp_1: دریافت تنگستات سدیم با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰؛ Exp_2: دریافت تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز؛ Exp_3: مصرف تنگستات سدیم با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر قبل از دیابتی شدن به مدت دو هفته و سپس به مدت ۶۰ روز با همان غلظت؛ Exp_4: مصرف تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر قبل از دیابتی شدن به مدت دو هفته و سپس به مدت ۶۰ روز با همان غلظت؛ Exp_5: ابتدا دیابتی شدن با STZ و سپس مصرف تنگستات سدیم به میزان ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز؛ Exp_6: ابتدا دیابتی شدن با STZ و سپس مصرف تنگستات سدیم به میزان ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز

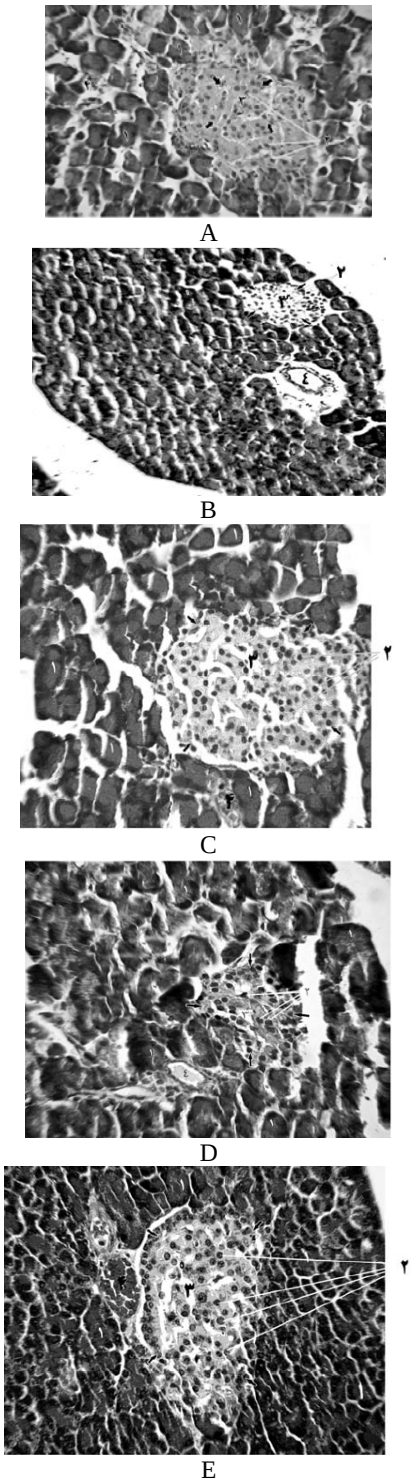
$p < ۰/۰۵$ در گروه تجربی سالم مصرف‌کننده تنگستات ۲/۲۵ گرم بر لیتر



نمودار ۵- مقایسه تعداد سلول های جزایر لانگرهانس در گروههای تجربی با گروه کنترل ۲

Control 1: فقط آب و غذای کافی؛ Control 2: موشهای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین با مصرف آب و غذای کافی؛ Exp_1: دریافت تنگستات سدیم با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰؛ Exp_2: دریافت تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز؛ Exp_3: مصرف تنگستات سدیم با غلظت ۱/۷۵ گرم در لیتر قبل از دیابتی شدن به مدت دو هفته و سپس به مدت ۶۰ روز با همان غلظت؛ Exp_4: مصرف تنگستات سدیم با غلظت ۲/۲۵ گرم در لیتر قبل از دیابتی شدن به مدت دو هفته و سپس به مدت ۶۰ روز با همان غلظت؛ Exp_5: ابتدا دیابتی شدن با STZ و سپس مصرف تنگستات سدیم به میزان ۱/۷۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز؛ Exp_6: ابتدا دیابتی شدن با STZ و سپس مصرف تنگستات سدیم به میزان ۲/۲۵ گرم در لیتر به مدت ۶۰ روز

** $p < ۰/۰۰۱$



شکل ۱- فتومیکروگراف پانکراس رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین و ائوزین (بزرگنمایی ۴۰۰ برابر).

۱- سلولهای آسینی، ۲- سلولهای جزایر لانگرهانس، ۳- جزایر لانگرهانس، ۴- سرخرگ

A: گروه شاهد ۱؛ B : گروه تجربی ۱؛ C: گروه تجربی ۳؛ D: گروه شاهد ۲؛ E: گروه تجربی ۵

اگرچه تنگستات سدیم نمی‌تواند به طور کامل سلول‌های جزایر را در برابر سیتوتوکسیسیتی ناشی از STZ محافظت کند، اما می‌تواند به طور نسبی سلول‌های بتا را محافظت نماید. همان‌گونه که نمودار ۵ نشان می‌دهد گروه تجربی ۱ در مقایسه با گروه شاهد ۱ و شاهد ۲ افزایش معنی‌داری ($p<0/001$) در تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس را نشان می‌دهد.

بحث

در تحقیق حاضر تیمار خوراکی تنگستات سدیم باعث کاهش معنی‌دار میزان قند خون در گروه‌های تجربی ۳، ۴، ۵ و ۶ گردیده و این کاهش در گروه‌های تجربی ۳ و ۴ چشمگیرتر بود. در تحقیقی که توسط Jorge و همکارانش در سال ۲۰۰۳ انجام گرفت نشان داده شد که تنگستات سدیم از طریق مسیر وابسته به گیرنده‌های انسولینی هیپرگلیسمی را مهار می‌نماید و تنگستات سدیم بطور مستقیم یا غیر مستقیم بصورت سیگنال‌های آبشاری انسولین را متاثر می‌سازد و به نظر می‌رسد عملکرد شبه انسولینی دارد. همچنین نشان داده شد هپاتوسیت‌های اولیه در حضور تنگستات سدیم ذخیره‌سازی گلیکوژن را افزایش می‌دهند. ذخیره‌سازی گلیکوژن در غلظت‌های مختلف تنگستات سدیم بر روی هپاتوسیت‌های کشت شده تایید کننده اثرات شبه انسولینی تنگستات سدیم است. نتایج مطالعه حاضر و کاهش گلوکز احتمالاً در نتیجه افزایش ذخایر گلیکوژن می‌تواند یافته‌های Jorge و همکارانش را تأیید نماید (۱۹).

Giron و همکارانش در سال ۲۰۰۳ تاثیر تنگستات سدیم را در مکانیسم انتقال گلوکز روی دیافراگم موش‌های دیابتی شده توسط STZ بررسی کردند و نتیجه گرفتند، در دیابت بیان Glut4 (Glucose transporter 4) کاهش می‌یابد اما با درمان تنگستات نه تنها پروتئین Glut4 بلکه Glut4 mRNA نیز در موش‌های دیابتی متعادل می‌شود. به علاوه عملکرد پروتئین Glut4 در پلاسما و غشاء داخلی افزایش می‌یابد و مشخص شده است اثر متعادل کننده تنگستات سدیم مربوط به گیرنده آن و جای‌گیری درون سلولی آن می‌باشد که منجر به افزایش جذب گلوکز عضلانی می‌گردد. با توجه به اینکه در پژوهش حاضر تیمار تنگستات سدیم در گروههای مختلف تجربی منجر به کاهش معنی‌دار گلوکز شده است، احتمالاً این کاهش در نتیجه متعادل شدن ترانسپورترهای گلوکز و افزایش جذب گلوکز در عضله بوده است که یافته‌های ما می‌تواند تائیدی بر یافته‌های Giron و همکارانش در سال ۲۰۰۳ باشد (۲۰). Barbara و همکارانش در سال ۱۹۹۷ تحقیقاتی روی تاثیر خوراکی تنگستات سدیم در موش‌های دیابتی شده با STZ انجام دادند و نتیجه گرفتند دوزهای مختلف تنگستات سدیم به مدت ۹ هفته باعث متعادل کردن هیپرگلیسیمی و هیپرلیپدمی می‌شود. همچنین سبب کاهش در میزان تری‌گلیسرید پلاسما و سطح اسیدهای چرب آزاد و بهبودی در تحمل گلوکز در نتیجه افزایش انسولین از طریق تنگستات سدیم می‌گردد (۱۶).

در این پژوهش دو جنبه متفاوت شامل متابولیسم کربوهیدرات‌ها و آزمایشات هیستوپاتولوژیکی جزایر لانگرهانس بررسی شد تا مکانیسم پاتوژنز برخی از مشکلات ناشی از دیابت و نقش درمان تنگستات سدیم در ممانعت از بروز آنها در محیط in vivo بهتر مشخص شود. نتایج به دست آمده در این تحقیق نشان می‌دهد که یون تنگستات سبب کاهش قابل‌ملاحظه گلوگز سرم در گروه موش‌های صحرایی نر دیابتی درمان شده با محلول تنگستات شده که از این نظر با مطالعات سایر محققین که از مشتقات تنگستات در غلظت‌های مشابه در آب آشامیدنی به صورت in vivo استفاده کرده‌اند وجوه مشابهی را نشان می‌دهد (۱۹).

شواهد نشان می‌دهد که استرپتوزوتوسین می‌تواند گونه‌های اکسیژن بسیار فعال Ros تولید کند. این رادیکال‌های آزاد بسیار مخرب بوده و سبب تخریب DNA خواهد شد که نتیجه آن ایجاد تغییرات زیان‌بار در سلول‌های بتا است (۲۱).

افزایش فعالیت متابولیکی در جزایر پانکراس موش همراه با غلظت بالای گلوگز، حساسیت سلولهای بتا را نسبت به STZ تشدید می‌کند (۲۲). به نظر می‌رسد تنگستات سدیم با اثرات شبه انسولینی و کاهش فعالیت سلول‌های بتا مانع تخریب این سلول‌ها شود. در گروه تجربی ۵ و ۶ تخریب سلول‌های بتا در اثر تزریق STZ در ابتدا رخ داده است و درمان کوتاه مدت (دو ماه) و با دوزهای پائین (۲/۲۵g/ml و ۱/۷۵) تنگستات سدیم نتوانست آسیب ناشی از تزریق STZ را در حد متقاعدکننده‌ای ترمیم نماید.

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که پیش درمانی با سدیم تنگستات موجب بهبود هیپرگلیسمی و اصلاح متابولیسم گلوگز کبدی در رت‌های دیابتی (گروه تجربی ۳ و ۴) خواهد شد که می‌تواند به دلیل خواص شبه انسولینی تنگستات موجب فرایند نوزایی (Neogenesis) سلول‌های بتا گردد.

در بررسی‌های هیستولوژیکی مقاطع پانکراس افزایش تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس در رت‌های درمان شده با

تنگستات سدیم در مقایسه با رت‌های دیابتی (گروه شاهد ۲) دیده می شود. در این پژوهش مشخص گردید که تنگستات سدیم نمی‌تواند به طور کامل سلول‌ها را در برابر سیستوتوکسیسیتی ناشی از STZ محافظت نماید (۲۳).

نتایج ما نشان می‌دهد که پیش درمانی با تنگستات سدیم سبب بهبود هیپرگلیسمی و مانع زوال هیستوپاتولوژیکی سلول‌های جزایر لانگرهانس در رت‌های دیابتی می‌گردد (گروه‌های تجربی ۳ و ۴).

تنگستات سدیم احتمالاً با کاهش استرس اکسیداتیو القاء شده توسط STZ جزایر لانگرهانس را حفاظت می‌نماید. بر این اساس احتمالاً پیش درمانی کوتاه مدت با تنگستات می‌تواند روند پیشرفت دیابت را معکوس کند. در نهایت ایجاد اثرات شبه انسولین تنگستات سدیم نه تنها با کاهش گلوگز خون همراه است، بلکه ممکن است با اثر بر روی سلول‌های پانکراس نیز همراه باشد.

REFERENCES

1. Kuzuza T, Nakagawa S, Kanazawa Y, Iwamota Y. Report of the committee on the classification and diagnosis criteria of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Prac 2002;55:65-85.
2. Mohamad AK, Bierhaus A, Schiekofer S, Tritschler H, Ziegler H, Nawroth PP. The role of oxidative stress and NF(B) activation in late diabetic complication. Biofactors 1999;10:171-79.
3. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress and antioxidants: a review. J Biochem Mol Toxicol 2003;17:24-38.
4. Evans JL, Goldfine LD, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocrine Rev 2002;23:599-622.
5. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001;414:813-20.
6. Barbera A, Gomis RR, Parts N. Tungstate is an effective antidiabetic agent in streptozotocin – induced diabetic rat: a long term study. Diabetologia 2001;44:507-13.
7. Ho E, Bray TM. Antioxidants, NFKB activation and diabetogenesis. Pol Soc Exp Biol Med 1999;22:205-13.
8. Wild S, Roglic K, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimation for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
9. Harati M, Ani M. Vanadyl silfate ameliorates insulin resistance and restores plasma dehydroepiandrostrone – sulfate levels in fructose – fed, insulin resistant rets. Clin Biochem 2004;37:694-97.
10. Trumbo PR, Ellwood KC. Chromium picolinate intake and risk of type 2 diabetes: an evidence – based reviw by the United States Food and Drug Administration. Nut Rev 2006;64:35763.
11. Ozcelikay AT, Becker DJ, Ongemba LN, Pottier AM, Henquin JC, Brichard SM. Improvement of glucose and lipid metabolism in diabetic rats treated with molybdate. Am J Physiol 1996;270:E344-E352 .
12. Vasudevan H, McNeill JH. Chronic cobalt treatment decreases hyperglycemia in streptozotocin – diabetic rats. Biometals 2007 Apr;20(2):129-34.
13. Partida– Hernandez G, Arrola F, Fenton B, Cabeza M, Roman – Ramos R. Effect of zinc replacement on lipid and lipoproteins in type 2- diabetic patients. Biomed Pharmacol 2006;60:161–68.
14. Barbara A, Rodrigues– Gil JE, Guinovart JJ. Insulin– like actions of Tungstate in diabetic rats. Normalization of hepatic glucose metabolism. Biol Chem 1994;269:2004-2005.
15. Barbera A, Fernardez– Averez J, Truce A, Gomis R, Guinovart JJ. Effects of tungstate in neontally streptozotocin – induced diabetic rats: mechanism leadindg to normalization of glycemia Diabetologia 1997;40:143–49.
16. Burring JM, Price CP. Measurement of blood glucose. Ann Clin Biochem 1985;22:327–42.
17. Parivar K, Mohseni Kouchesfehani H. Technical methods of histology, embryology and zoology. Tehran: Al-Hossein Pub.; 1999. [In Persian]
18. Kinear PR, Gray CD, editors. SOSS for windows made simple. Hove: LEA; 1995.
19. Dominguez JE, Carmen Munoz MC, Zafra D, Sánchez- pérez I, Baqué S, Caron M, et al. The antidiabetic agent sodium tungstate activates glycogen synthesis through an insulin receptor- independent pathway. J Biol Chem 2003;278:42785-94.
20. Giron MD, Caballero JJ, Vargas AM, Suarez MD. Modulation of glucose transporters in rat diaphragm by sodium tungstate. FEBS Lett 2003;542:84-88.

21. Oranje WA, Roundas C. Lipid peroxidation in type 2 diabetes: relationship with macrovascular disease? Neth J Med. 1999:53:61-68.

22. Eiziric DL, Strandell S, Sandler S. Culture of mouse pancreatic islets in different glucose concentrations modifies beta cell sensitivity to steptozotocin. Diabetologia 1988;31:51-57.

23. Ramachandran B, Ravi K, Narayanan V, Kandaswamy M, Subramanian S. Protective effect of macrocyclic binduclear oxovanadium complex on oxidative stress in pancreas of streptozotocin induced diabetic rats Chem Biol Interact 2004;149:9-21.