

## بررسی اثر عناصر کمیاب در کنترل گلوکز و چربی های خون موشهای صحرایی دیابتی شده

مهرانگیز کاویانی<sup>۱</sup>، بهناز قره گزلو<sup>۲</sup>، دکتر مژگان عشاقی<sup>۳</sup>، مریم شریف زاده<sup>۴</sup>، معصومه  
عربشاهی<sup>۵</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت نوع یک به علت نقص کمی و یا کیفی انسولین و بالا رفتن قند و لیپیدهای خون به وجود می آید. پروژه ی حاضر با هدف تعیین تاثیر برخی عناصر کمیاب در کاهش قند و چربی های خون موشهای دیابتی انجام گرفت.  
**روش بررسی:** مطالعه ی بنیادی حاضر، در سال ۱۳۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گرفت. ۴۸ موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۸ گروه ۶ تایی شامل ۳ گروه کنترل و ۵ گروه دیابتی دریافت کننده عناصر روی، کروم، منیزیم، منگنز و مس، تقسیم بندی شدند. گروه های دیابتی با تزریق استرپتوزوتوسین دیابتی گردیدند و پس از یک هفته میزان قند و چربی سرم همه ی گروهها اندازه گیری و پس از تیمار روزانه با دوز مناسب عناصر (۰/۴ mg/kg)، در هفته ی چهارم مجدداً قند و چربی های سرم آنها بررسی و نتایج با نرم افزار SPSS آنالیز گردید.

**یافته ها:** نتایج نشان داد که اختلاف میزان گلوکز ( $P=0/0009$ ) و کلسترول ( $P=0/019$ ) در حیوانات دیابتی و گروه کنترل معنی دار است. پس از تیمار حیوانات با عناصر نامبرده، میزان گلوکز در همه ی گروه ها کاهش یافت و به سطح کنترل رسید (به جز گروه مصرف کننده ی منیزیم) و کلسترول و تری گلیسرید نیز به سطح کنترل غیردیابتی رسید.

**نتیجه گیری:** تجویز خوراکی عناصر کمیاب به مدت یک ماه در موش های صحرایی دیابتی شده موجب طبیعی شدن میزان قند خون (به جز پس از خوراندن منیزیم) می شود. از بین پنج عنصر مورد مطالعه، مصرف کروم به علت تاثیر بیشتر در پایین آوردن غلظت گلوکز و کلسترول و نیز طبیعی نگه داشتن میزان تری گلیسرید توصیه می گردد.

**واژه های کلیدی:** دیابت، عناصر کمیاب، گلوکز خون، موشهای صحرایی دیابتی، استرپتوزوتوسین

دریافت مقاله : خرداد ۱۳۹۵

پذیرش مقاله : شهریور ۱۳۹۵

\*نویسنده مسئول :

بهناز قره گزلو؛

دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

Email :  
gharehgozlo.b@iums.ac.ir

<sup>۱</sup> مربی گروه علوم پایه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۲</sup> مربی گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۳</sup> استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> کارشناس گروه علوم پایه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۵</sup> کارشناس بخش بیوشیمی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

## مقدمه

Copper (Cu) و منیزیم (Mg)magnesium بر روی کنترل گلوکز خون موش های صحرایی دیابتی است.

## روش بررسی

مطالعه ی تجربی آزمایشگاهی حاضر که از نوع بنیادی کاربردی است، در سال ۱۳۹۲ در دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام گرفت. در این پژوهش ابتدا ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار، در محدوده ی وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم از حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی ایران خریداری شد. جهت تطابق حیوان با شرایط محیط یک هفته قبل از آزمایش ها، موش ها در قفس مخصوص حیوانات دیابتی و با سیکل نور و روشنایی ۱۲/۱۲ ساعت، دما و رطوبت مناسب و دسترسی کافی به آب و غذای مخصوص موش (از شرکت سینا)، نگهداری شدند. سپس این موش ها به طور تصادفی به ۸ گروه ۶ تایی به قرار زیر تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل سالم

۲- گروه دیابتی محض

۳- گروه دیابتی تیمار شده با سرم فیزیولوژی

۴- گروه دیابتی تیمار شده با نترات کروم  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$

۵- گروه دیابتی تیمار شده با نترات مس  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$

۶- گروه دیابتی تیمار شده با نترات منیزیم  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$

۷- گروه دیابتی تیمار شده با نترات منگنز  $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$

۸- گروه دیابتی تیمار شده با نترات روی  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$

گروه های دیابتی با تزریق داخل صفاقی  $60 \text{ mg/kg}$  استرپتوزوتوسین (STZ یا Streptozotocin) حل شده در محلول سرم فیزیولوژی به صورت تک دوز، دیابتی شدند. تزریق داخل صفاقی این دارو در موش های صحرایی ویستار موجب بروز بیماری دیابت در این حیوانات می گردد، از این رو این ترکیب برای ایجاد مدل حیوانی دیابت در تحقیقات آزمایشگاهی استفاده می شود (۱۶ و ۱۷). جهت تایید ایجاد دیابت ۴۸ ساعت پس از تزریق استرپتوزوتوسین، قند ادرار به روش نوار ادراری (گلوکویاب، ایران) بررسی شد.

پس از یک هفته از رگ و ناکاواای موش ها خون گرفته شد و میزان گلوکز سرم با روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (زیست شیمی، Lot:G16316) و تری گلیسرید

دیابت، شایعترین اختلال سیستم اندوکراین است و سازمان بهداشت جهانی آن را یک بیماری مزمن با نقص ارثی یا اکتسابی در تولید یا عملکرد انسولین معرفی کرده است. نتیجه ی چنین اختلالی، افزایش غلظت گلوکز و اختلال متابولیسم چربی ها و پروتئین ها می باشد. تخمین زده می شود که شیوع این بیماری در جهان بین همه گروههای سنی تا سال ۲۰۳۰ به  $4/4\%$  برسد. انسولین هورمون کلیدی در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپیدها است و از سلولهای بتای پانکراس ترشح می شود. این هورمون ورود قند به درون سلولهای عضله و بافت چربی را کنترل و ذخیره ی سوخت اضافی به صورت چربی را تحریک می کند. هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی دیابت موجب اختلالات ساختمانی و فیزیولوژیک زیادی در دستگاه های بدن می شوند. پیشرفت بیماری سبب آسیب بافت ها و عروق و عوارض شدید دیابت شامل: رتینوپاتی، نوروپاتی، نفروپاتی و مشکلات قلبی- عروقی می گردد (۱-۵).

علاوه بر این در دیابت، متابولیسم برخی عناصر کمیاب تغییر می یابد و این ریز مغذیها نقش ویژه ای در پاتوژنز و پیشرفت بیماری به عهده دارند. تاثیر عناصر کمیاب از مسیرهای مختلف اعمال می گردد. این عناصر ممکن است به عنوان کوفاکتور عمل کنند و یا سبب فعال شدن گیرنده ی انسولین و یا افزایش حساسیت انسولین شوند. برخی از این عناصر در کنترل سنتز، ترشح و ذخیره ی هورمون انسولین و تنظیم هموستاز گلوکز نقش بسزایی دارند. دیابت هموستاز عناصر کمیاب را بر هم می زند (۶-۱۱).

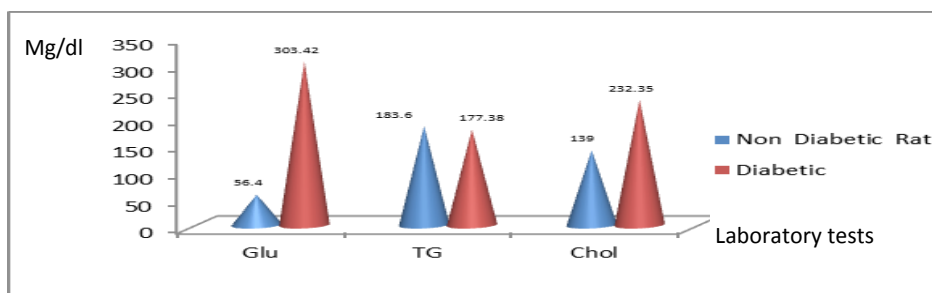
در ارتباط با اثر عناصر کمیاب در کنترل دیابت و عوارض آن تحقیقات بسیاری وجود دارد و مشخص شده که عملکرد انسولین در جهت کاهش قند خون به وسیله برخی عناصر کمیاب تقویت می شود (۱۵-۱۲). تغییرات سطح سرمی برخی از عناصر کمیاب در دیابت مورد پژوهش قرار گرفته است، اما مطالعه ی مشابهی که ابتدا حیوان را دیابتی کنند و بعد تاثیر خوراندن پنج عنصر کمیاب در کاهش قند خون و اثر آن روی میزان چربی های سرم حیوانات دیابتی با هم و با گروه کنترل مقایسه شود وجود ندارد. لذا هدف مطالعه ی حاضر تعیین تاثیر عناصر کمیاب روی (Zn)zinc، منگنز (Mn)Manganese، کروم (Cr)Chromium، مس

عناصر Cu، Zn، Cr، Mg و Mn خوراکی، به طور روزانه تیمار شدند. پس از ۴ هفته حیوانات با کتامین (۱۰۰ mg/kg) و زایلانین (۱۰ mg/kg) بیهوش شده و از آن ها خون گرفته شد و میزان قند، تری گلیسرید و کلسترول سرم این حیوانات با روشهای ذکر شده اندازه گیری گردید. در انتها یافته ها با روش های آماری و با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ تحلیل شد. تمامی نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان گردید. با توجه به پارامتریک بودن توزیع داده ها، برای مقایسه ی نتایج هر پارامتر در گروهها قبل و بعد از تیمار نمودن از آزمون آماری T-test استفاده شد. به علاوه برای تمام تحلیل ها، سطح آماری معنی دار،  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته ها

ایجاد دیابت و افزایش گلوکز خون در موش های صحرایی، ۴۸ ساعت پس از تزریق استرپتوزوتوسین با استفاده از نوار ادراری

(Lot:K200.07) و کلسترول توتال (Lot:K05596) با روشهای کالریمتری (زیست شیمی) و بر اساس دستور مندرج در بروشور اندازه گیری شد. عناصر کمیاب سرم با روش جذب اتمی (Atomic Absorption) AA با دستگاه مدل Shimadzu:AA-670 اندازه گیری شد (۱۸). با استفاده از کیت های شرکت Sigma عناصر Cu (Lot:C 6024) و Mg (Lot: M 4515) و Zn (Lot: Z 2750) قبل از انجام آزمایش با Triton-X100 (Lot:T 9284) رقیق گردید و با روش شعله (Flame AA) اندازه گیری شد. غلظت Cr (Lot:C 5899) و Mn (Lot:M 4640) در نمونه ها بدون رقیق کردن سرم و به روش کوره گرافیتی (Graphite Furnace AA) و بر اساس دستورالعمل کیت ها تعیین گردید. جهت بررسی تاثیر عناصر کمیاب بر روی موش های دیابتی یک هفته پس از دیابتی شدن حیوانات، گروه های ۴ تا ۸ به طور جداگانه به ترتیب با ۰/۴ mg/kg نیترات



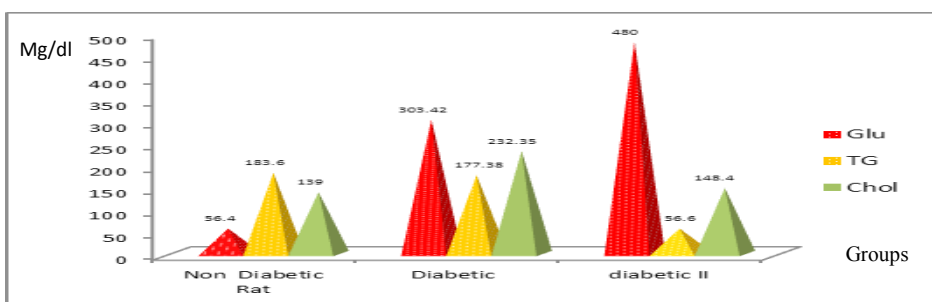
نمودار ۱: مقایسه ی میزان گلوکز (Glu)، تری گلیسرید (TG) و کلسترول (Chol) در سرم موشهای صحرایی، یک هفته پس از دیابتی شدن با گروه کنترل

همان گونه که در نمودار ۱ مشاهده می شود، میانگین گلوکز خون این حیوانات یک هفته پس از دیابتی شدن به ۳۰۳/۴۲  $\pm$  ۱۰۸ mg/dl رسید در حالی که میزان گلوکز گروه کنترل ۵۶/۴  $\pm$  ۷/۹ mg/dl بود. اختلاف میزان گلوکز در گروههای تست و کنترل با  $P = 0.0009$  از نظر آماری معنی دار بود.

میزان کلسترول نیز در سرم موش های دیابتی شده همان گونه که در نمودار ۱ مشاهده می شود، میانگین کلسترول این حیوانات یک هفته پس از دیابتی شدن به ۲۳۲/۳۵  $\pm$  ۱۰۸ mg/dl رسید در حالی که میزان کلسترول گروه کنترل ۱۳۹  $\pm$  ۱۲ mg/dl از نظر آماری، با  $P = 0.019$  معنی دار شد.

اما غلظت تری گلیسرید در سرم موشهای دیابتی (۱۷۷/۳۸  $\pm$  ۶۲/۱) با گروه کنترل غیردیابتی (۱۸۳/۶  $\pm$  ۸۰/۲) در هفته ی اول اختلاف معنی دار نداشت ( $P = 0.733$ ).

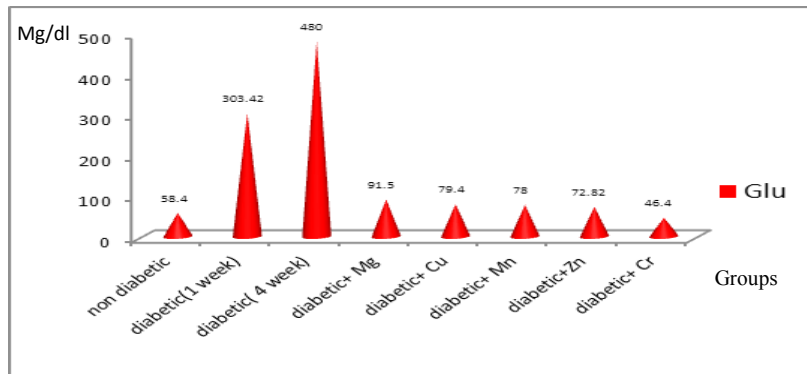
میزان کلسترول نیز در سرم موش های دیابتی شده همان گونه که در نمودار ۱ مشاهده می شود، میانگین گلوکز خون این حیوانات یک هفته پس از دیابتی شدن به ۳۰۳/۴۲  $\pm$  ۱۰۸ mg/dl رسید در حالی که میزان گلوکز گروه کنترل ۵۶/۴  $\pm$  ۷/۹ mg/dl بود. اختلاف میزان گلوکز در گروههای تست و کنترل با  $P = 0.0009$  از نظر آماری معنی دار بود.



نمودار ۲: مقایسه ی میزان گلوکز (Glu)، تری گلیسرید (TG) و کلسترول (Chol) در سرم موشهای صحرایی دیابتی شده، یک هفته و یک ماه پس از دیابتی شدن با گروه کنترل

و به سطح گروه کنترل رسید و میزان تری گلیسرید کمتر از گروه کنترل شد (نمودار ۲).

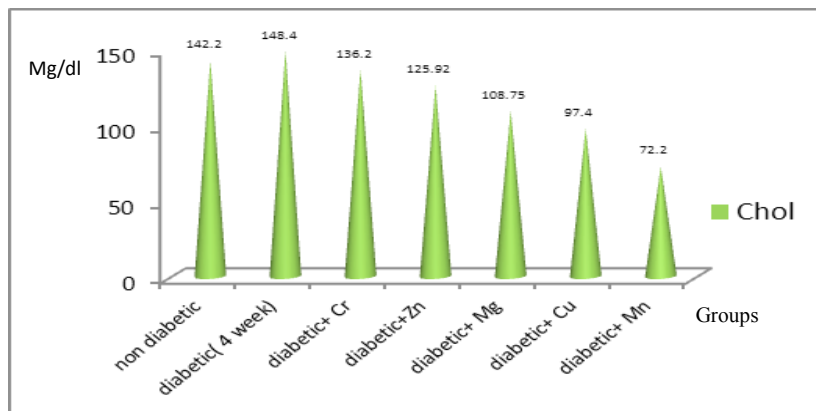
پس از سپری شدن یک ماه، روند افزایش قند خون در گروه های دیابتی ادامه داشت، اما غلظت کلسترول کاهش یافت



نمودار ۳: مقایسه ی میزان گلوکز (Glu)، در سرم موش های صمراپی دیابتی شده، یک هفته و یک ماه پس از دیابتی شدن و نیز پس از مصرف عناصر روی، منیزیم، کروم، مس و منگنز با گروه کنترل

کرده بود). کمترین میزان کاهش قند خون پس از خوراندن منیزیوم حاصل شد ( $91/5 \pm 14/18$ )؛ به طوری که سه هفته پس از مصرف این عنصر، با وجود کاهش گلوکز هنوز با گروه کنترل اختلاف معنی دار داشت ( $P=0/003$ ). بیشترین کاهش قند خون با خوراندن کروم ایجاد شد.

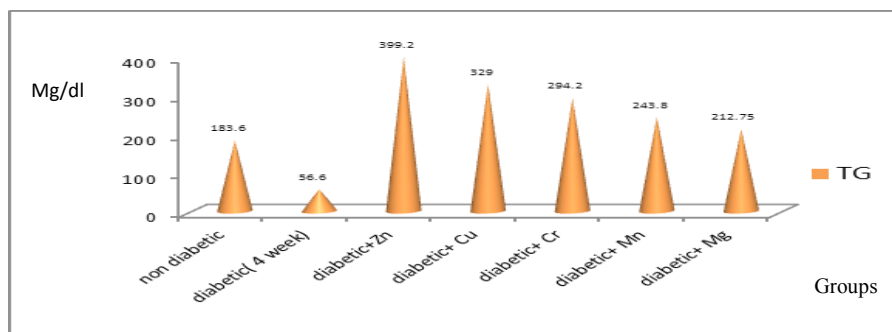
همان طور که در نمودار ۳ مشاهده می شود، سه هفته پس از خوراندن عناصر Zn و Mg, Mn, Cu, Cr به طور جداگانه به موشهای دیابتی گروه های ۸-۴، میزان گلوکز خون آنها به طور قابل توجهی کاهش یافت و نسبت به قبل از دریافت عناصر از جهت آماری معنی دار شد ( $P=0/009$ ) و به سطح گلوکز گروه کنترل غیردیابتی رسید (به جز گروه ۶ که منیزیوم دریافت



نمودار ۴: مقایسه ی میزان کلسترول (Chol) در سرم موش های صمراپی دیابتی شده، یک ماه پس از دیابتی شدن و نیز پس از مصرف عناصر روی، منیزیم، کروم، مس و منگنز با گروه کنترل

غلظت تری گلیسرید خون حیوانات دیابتی کنترل پس از یک ماه، کاهش معنی دار داشت، اما تری گلیسرید حیوانات دیابتی که عناصر مورد نظر را دریافت کرده بودند، افزایش یافت. بیشترین افزایش میزان تری گلیسرید، پس از مصرف Zn حاصل شد و کمترین افزایش با خوراندن Mg ایجاد گردید، به طوری که این افزایش با گروه کنترل اختلاف معنی دار ( $P=0/09$ ) نداشت.

غلظت کلسترول خون حیوانات دیابتی کنترل که در هفته ی اول افزایش معنی دار داشت، با گذشت سه هفته به حد کنترل غیر دیابتی رسید. در گروههای دیابتی که عناصر کمیاب مذکور خورانده شده بود نیز میزان کلسترول پس از سه هفته به حد موشهای گروه کنترل رسید. تنها پس از خوراندن منگنز میزان کلسترول به طور معنی دار ( $P=0/03$ ) کمتر از گروه کنترل شد (نمودار ۴).



نمودار ۵: مقایسه ی میزان تری گلیسرید (TG) در سرم موش های صحرایی دیابتی شده یک ماه پس از دیابتی شدن و نیز پس از مصرف عناصر (روی، منیزیم، کروم، مس و منگنز) با گروه کنترل

تحقیق حاضر از مطالعاتی که بر روی انسانهای دیابتی انجام گرفته، به دست آمده است و تاثیر Zn در کاهش قند خون در انسان ثابت شده است. نتایج گزارش شده توسط Jayawardena و همکاران با نتایج حاصل از این مطالعه مطابقت دارد. این محققان در یک مطالعه ی مروری با بررسی اثر مکمل Zn بر روی بیماران دیابتی، گزارش نمودند که این عنصر باعث کاهش گلوکز، چربیها و هموگلوبین A1c میگردد (۲۲). اما نتایجی که از مطالعه ی Steet و همکاران که از ترکیبات گلوکونات روی استفاده شده بود، متفاوت با نتایج موجود است. Steet و همکاران گزارش نمودند که Zn هیچ گونه تاثیری بر روی میزان قند، چربیها و انسولین در بیماران دیابتی نوع ۲ ندارد (۲۳). تفاوت در نتایج می تواند به علت نوع ترکیب شیمیایی (گلوکونات روی)، نوع دیابت (دیابت انسانی نوع دو)، غلظت و مدت زمان مصرف عناصر کمیاب باشد.

روی در سنتز انسولین و گیرنده ی آن، ذخیره و ترشح انسولین و حفظ شکل کریستالی هگزامر انسولین و کنترل قند خون نقش دارد. همچنین روی یک آنتی اکسیدان قوی بوده و به طور غیر مستقیم در کاهش استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی از طریق کنترل گلیسمی و فعالیت آنتی اکسیدانی موثر می باشد. روی در پایداری ساختمان هگزامر انسولین و ذخیره ی هورمون در پانکراس نقش اصلی را بازی می کند. افزایش ترشح انسولین با کاهش غلظت Zn درون سلول های بتا همراه است. به نظر می رسد که Zn می تواند مستقیماً مانند انسولین عمل کند. اثر کمپلکس Zn خوراکی در بهبود دیابت و سندروم های متابولیکی گزارش شده است (۲۲-۲۴).

در مطالعه ی حاضر خوراندن منیزیم به موش های دیابتی سبب کاهش معنی دار میزان گلوکز، طبیعی مانند غلظت تری گلیسرید و کلسترول سرم این حیوانات شد. هم

مصرف Zn و Cu با عث افزایش تری گلیسرید حتی بالاتر از حد طبیعی می شود؛ به طوری که با گروه کنترل غیردیابتی دارای اختلاف معنی دار (P=۰/۰۱) می باشد. خوراندن Cr, Mg و Mn به موشهای دیابتی موجب افزایش تری گلیسرید خون آنها شد، اما میزان آن با گروه کنترل غیردیابتی اختلاف معنی دار نداشت (نمودار ۵).

## بحث

مطالعه ی حاضر با هدف تعیین تاثیر عناصر کمیاب روی، منگنز، کروم، مس و منیزیم به طور جداگانه بر روی میزان قند و چربی های خون موش صحرایی دیابتی انجام گرفت. یک هفته پس از دیابتی شدن این حیوانات، میزان گلوکز و کلسترول سرمشان افزایش یافت اما میزان تری گلیسرید خون آنها تغییر معنی دار نداشت. هیپرکلسترولمی در دیابت القا شده در حیوان آزمایشگاهی و همچنین در انسان دیابتی توسط بسیاری از محققان گزارش شده است (۲۰-۱۸)، که این نتایج هم سو با نتایج به دست آمده در مطالعه ی حاضر می باشد. بخشی از افزایش کلسترول به علت افزایش سنتز و بخشی از آن به دلیل افزایش جذب روده ای این ماده از طریق فرایند استریفیه شدن توسط آنزیم آسیل کوآ کلسترول آسیل ترانسفراز Acyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT) می باشد. انسولین در کاهش فعالیت این آنزیم نقش دارد و گزارش ها نشان می دهد که در موش های صحرایی دیابتی شده با STZ به علت کمبود یا فقدان انسولین، فعالیت ACAT افزایش می یابد (۲۱-۱۹).

خوراندن روی به موش های صحرایی دیابتی شده در این مطالعه باعث طبیعی شدن غلظت گلوکز و کلسترول و نیز بالا رفتن تری گلیسرید سرم این حیوانات شد. مشابه نتایج



سو با پژوهش حاضر اثر کاهندگی گلوکز و لیپیدهای سرم به وسیله ی روی و منیزیم در بیماران دیابتی نوع ۲ توسط Ferdousi و Mollah (۲۵) و نیز Song و همکاران نشان داده است (۲۶). همچنین Jayawardena و همکاران اثر غیر مستقیم منیزیم در کاهش استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی از طریق کنترل گلیسمی و فعالیت آنتی اکسیدانی را گزارش نمودند (۲۲). کمبود منیزیم، مقاومت به انسولین را افزایش می دهد، چرا که منیزیم برای تمام سیستمهای انتقال انرژی مانند: گلیکولیز، متابولیسم اکسیداتیو، واکنشهای بیوستتزی، متابولیسم طبیعی استخوان، فعالیت ماهیچه های عصبی، تعادل الکترولیتها و پایداری غشای سلولها لازم است. منیزیم نقش پیام رسان ثانویه برای انسولین را دارد (۲۷ و ۲۸). منیزیم، به عنوان کوفاکتور در واکنش های آنزیمی و همچنین در مکانیسم های انتقال گلوکز از غشای سلول، نقش مهمی ایفا می کند. کمبود آن همراه با اختلال در عملکرد بسیاری از آنزیم های درگیر در اکسیداسیون کربوهیدرات هاست (۲۹).

در مطالعه ی حاضر، سه هفته پس از خوراندن کروم به موش های صحرایی، غلظت گلوکز، کلسترول و تری گلیسرید سرم این حیوانات به سطح گروه کنترل رسید. اثر مکمل کروم در افزودن عملکرد انسولین در موشهای صحرایی دیابتی توسط Kim و همکاران نشان داده شده است (۳۰). مشابه نتایج به دست آمده از مطالعه ی حاضر، به وسیله ی Król و Krejpcio گزارش شده است و اثر مکمل پروبیونات کروم در بهبود متابولیسم کربوهیدرات در موشهای صحرایی با دیابت مقاوم به انسولین مشخص شده است (۱۴). همچنین هم سو با تحقیق حاضر، خاصیت ضد دیابتی غلظتهای مختلف سیترات کروم در موشهای صحرایی دیابتی شده توسط Li و همکاران بررسی و نشان داده شد که این ترکیب در جهت کنترل قند خون در دیابت ارزشمند است (۳۱). Hu و Cefalu با مطالعه ی تمام مقالات و پژوهشهای انجام شده بر روی دیابت، در مقاله ی مروری خود گزارش نمودند که در اکثر مقالات، کروم به عنوان یک عنصر حیاتی در عملکرد انسولین و کاهش گلوکز خون معرفی شده است (۳۲). نتایج بررسی اثر کروم در کاهش قند خون با نتایج بدست آمده توسط این پژوهش، همخوانی دارد.

کروم به همراه یک پپتید کوچک حاوی اسید نیکوتینیک کمپلکسی تشکیل می دهد که فاکتور تحمل گلوکز (GTF) Glucose Tolerance Factor نام دارد، اتصال انسولین به رسپتورهای غشایی را تسهیل می کند. کروم باعث

فعالیت رسپتورکینازهای انسولین و باعث پایداری ساختمان هورمون و نیز اصلاح اتصالات گیرنده ای آن می گردد. همچنین کروم می تواند به انسولین متصل شود و نیز توانایی تقویت عمل انسولین را دارد. مهار آنزیم فسفوتیروزین فسفاتاز (آنزیمی که باعث جدایی فسفات از گیرنده ی انسولین می شود) به وسیله ی این عنصر، باعث کم شدن حساسیت انسولین می گردد. کروم باعث افزایش حساسیت سلول های بتا می شود (۳۴ و ۳۳).

در این مطالعه مشخص شد، خوراندن منگنز به موش های دیابتی موجب تنظیم میزان گلوکز و تری گلیسرید سرم این حیوانات شد؛ یعنی سبب کاهش میزان گلوکز سرم و افزایش تری گلیسرید تا حد گروه کنترل شده است اما کلسترول خون این حیوانات را به پایین تر از گروه کنترل رسانده است و این اختلاف با گروه کنترل از نظر آماری معنی دار است. مطالعه ی Lee و همکاران در مورد نقش محافظتی مکمل کلرومنگنز در کاهش گلوکز خون موشهای وحشی C57BL/6J با نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر مطابقت دارد (۳۵). Koh و همکاران گزارش نمودند که در افرادی که سطح منگنز خونشان بالاست، شیوع دیابت و اختلال عملکرد کلیه کاهش می یابد و پیشنهاد دادند که منیزیم نقش موثری در هموستاز گلوکز و عملکرد کلیه به عهده دارد (۳۶). منگنز نقش مهمی در تعدادی از فرایندهای فیزیولوژیک دارد و یک کوفاکتور برای چندین سیستم آنزیمی است. آنزیمهای فعال شده به واسطه ی منگنز، نقش حیاتی در متابولیسم کربوهیدراتها، اسیدهای آمینه و کلسترول ایفا می کنند و کمبود آن باعث عدم تحمل گلوکز در حیوانات می شود، از طرفی بیماری دیابت موجب کاهش سطح منیزیم خون می گردد. دفع زیاد منگنز از طریق ادرار و کاهش غلظت آن در خون و موی بیماران دیابتی در مقایسه با افراد نرمال دیده شده است (۳۷ و ۳۵).

مس، موجب پایین آمدن گلوکز و کلسترول سرم موشهای دیابتی و رسیدن میزان آنها تا حد طبیعی، و نیز سبب بالا رفتن تری گلیسرید بیشتر از حد طبیعی شده است. در مطالعه ای که با خوراندن سولفات مس به موش های C57BL/6 ماده دیابتی توسط Sitasawad و همکاران انجام گرفت، هم سو با نتایج مطالعه حاضر کاهش معنی دار گلوکز خون مشاهده شد (۳۸). مس دارای فعالیت شبه انسولینی است. کمبود مس، عدم تحمل گلوکز و کاهش پاسخ به انسولین را به همراه دارد. مس، همراه با افزایش لیپوژنز است. افزایش مس سرم در بروز علائم

قلبی - عروقی بیماری دیابت موثر است (۳۹).

## نتیجه گیری

خون موشهای دیابتی به حد گروه کنترل غیردیابتی برسد. با توجه به این یافته ها مصرف کروم می تواند در کنترل بیماری دیابت نوع یک موثر باشد.

تکرار مطالعه با به کارگیری غلظتهای مختلف عناصر و نیز ترکیبات شیمیایی مختلف این مواد، پیشنهاد می گردد. همچنین خوراندن ترکیبی و همزمان برخی از این عناصر و نیز اندازه گیری HDL، LDL، و آنزیمهای لیپاز و ACAT در طی مراحل ذکر شده؛ و در نهایت گنجاندن ترکیبات کروم در رژیم غذایی افراد دیابتی توصیه می گردد.

## تشکر و قدردانی

این پژوهش به عنوان طرح تحقیقاتی با شماره ی ۱۹۰۸۴ در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران تصویب و با حمایت مالی این معاونت انجام گرفت. نویسندگان این مقاله ضمن تشکر از معاونت پژوهشی دانشگاه بر خود لازم می دانند که از همکاری صمیمانه ی کارکنان محترم بخش بیوشیمی و سرکار خانم آتوسا جانزاده کارشناس ارشد گروه فیزیولوژی دانشکده پیراپزشکی؛ بخش حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی ایران و نیز سرکار خانم اعظم افشار نادری کارمند محترم بخش بیوشیمی دانشکده پزشکی تربیت مدرس تشکر و قدردانی نمایند.

نتایج این مطالعه بیانگر آن است که تیمار موش ها با استفاده از هر یک از عناصر کمیاب Cu و Mn ،Cr ،Mg ،Zn باعث کاهش قابل توجه گلوکز و طبیعی ماندن کلسترول خون و افزایش غلظت تری گلیسرید خون در موشهای صحرائی می شود. بیشترین میزان کاهش گلوکز پس از مصرف کروم حاصل شده است و کمترین کاهش در میزان گلوکز با مصرف منیزیم به دست آمده است. به طوری که در بین این پنج عنصر، منیزیم تنها عنصری است که پس از خوراندن، هنوز غلظت گلوکز با گروه کنترل غیردیابتی اختلاف معنی دار دارد. در بین این عناصر مصرف Cu و Zn به علت اینکه موجب بالا رفتن غلظت تری گلیسرید سرم می شوند و Mg به دلیل آنکه کمترین تاثیر در کاهش گلوکز را دارد، توصیه نمی شود. Mn نیز مناسب نیست، زیرا باعث می شود که غلظت کلسترول به پایین تر از سطح کلسترول گروه کنترل غیردیابتی برسد.

خوراندن کروم، قند خون موشهای دیابتی را که بالا رفته بود، پایین می آورد و تری گلیسرید خون آنها را که کاهش یافته بود، افزایش می دهد و تاثیری بر روی میزان کلسترول ندارد، در نتیجه باعث می شود غلظت قند، تری گلیسرید و کلسترول

## منابع

- Joshi SK & Shrestha S. Diabetes mellitus: a review of its associations with different environmental factors. Kathmandu University Medical Journal 2010; 8(29): 109-15.
- Bastaki S. Diabetes mellitus and its treatment. The International Journal of Diabetes and Metabolism 2005; 13(3): 111-34.
- Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. Clinical Diabetes 2008; 26(2): 77-82.
- Mury RK, Graner DK, Mayes PA & Rodwell VW. Gluconeogenesis and control of blood glucose. New York: Harper, Illustrated Biochemistry; 2012: 29.
- Grant P. The perfect diabetes review. Primary Care Diabetes 2010; 4(2): 69-72.
- Idonije OB, Onigbinde OA, Festus OO, Agbebaku SO & Eidangbe GO. Assessment of essential trace metals (Iron, Copper and Selenium) and heavy metal (LEAD) in obese diabetics (Type 2 diabetic) patients. Scientific Journal of Medical Science 2013; 2(7): 118-23.
- 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. Biological Trace Element Research 2008; 122(1): 1-18.
- Zheng Y, Li XK, Wang Y & Cai L. The role of Zinc, Copper and Iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by Chelators. Hemoglobin 2008; 32(1-2): 135-45.



9. Diwan AG, Pradham AB, Lingojar D, Krishna KK, Singh P & Almelkar SL. Serum Zinc, Chromium and Magnesium levels in type 2 diabetes. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 2006; 26(3): 122-3.
10. Kowalska J, Krośniak M, Gryboś R & Kwiatek WM. Investigation of trace element concentration in diabetic rat's tissues. *Acta Physica Polonica* 2009; 115(2): 556-60.
11. Akhuemokhan K, Eregie A & Fasanmade OA. Diabetes prevention and management: the role of trace minerals. *African Journal of Diabetes Medicine* 2013; 21(2): 37-41.
12. Wiernsperger N & Rapin J. Trace elements in Glucometabolic disorders: an update. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2(1): 70.
13. Jansen J, Karges W & Rink L. Zinc and diabetes, clinical links and molecular mechanisms. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2009; 20(6): 399-417.
14. Król E & Krejpcio Z. Chromium(III) propionate complex supplementation improves carbohydrate metabolism in insulin-resistance rat model. *Food and Chemical Toxicology* 2010; 48(10): 2791-6.
15. Iitsuka N, Hie M & Tsukamoto I. Zinc supplementation inhibits the increase in osteoclastogenesis and decrease in osteoblastogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology* 2013; 714(1-3): 41-7.
16. Ward DT, Yau SK, Mee AP, Mawer EB, Miller CA, Garland HO, et al. Functional, molecular, and biochemical characterization of streptozotocin-induced diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001; 12(4): 779-90.
17. Ragbetli C & Ceylan E. Effect of streptozotocin on biochemical parameters in rats. *Asian Journal of Chemistry* 2010; 22(3): 2375-8.
18. Burtis CA, Ashwood ER & Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5th ed. USA: Elsevier; 2012: 1033-47.
19. Snipelisky D & Ziajka P. Diabetes and hyperlipidemia: a direct quantitative analysis-a direct analysis of the effects of insulin resistance on lipid levels in relation to atherosclerotic coronary artery disease. *World Journal of Cardiovascular Diseases* 2012; 2(1): 20-5.
20. Mancini GB, Hegele RA & Leiter LA. Dyslipidemia. *Canadian Journal of Diabetes* 2013; 37(1): 110-6.
21. Xu X, Gopalacharyulu P, Seppänen-Laakso T, Ruskeepää A-L, Aye CC, Carson BP, et al. Insulin signaling regulates fatty acid catabolism at the level of CoA activation. *PLoS Genetics* 2012; 8(1): 1-14.
22. Jayawardena R, Ranasinghe P, Galappaththy P, Malkanthi RLDK, Constantine GR & Katulanda P. Effects of Zinc supplementation on diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012; 4(1): 13.
23. Seet RCS, Lee CYJ, Lim ECH, Quek AML, Huang H, Huang SH, et al. Oral Zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels. *Atherosclerosis* 2011; 219(1): 231-9.
24. Sun Q, van Dam RM, Willett WC & Hu FB. Prospective study of Zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2009; 32(4): 629-34.
25. Ferdousi S & Mollah FH. Serum levels of Zinc and Magnesium in newly diagnosed type-2 diabetic subjects. *Bangladesh Journal of Medical Biochemistry* 2010; 3(2): 46-9.
26. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE & Liu S. Effects of oral Magnesium supplementation on glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabetic Medicine* 2006; 23(10): 1050-6.
27. Barbagallo M & Dominguez JL. Magnesium and type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes* 2015; 6(10): 1152-7.
28. Longstreet DA, Heath DL, Panaretto KS & Vink R. Correlations suggest low Magnesium may lead to higher rates of type 2 diabetes in Indigenous Australians. *Rural and Remote Health* 2007; 7(4): 843.
29. Hans CP, Sialy R & Bansal DD. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Current Science* 2002; 83(12): 25.



30. Kim DS, Kim TW & Kang JS. Chromium picolinate supplementation improves Insulin sensitivity in Goto-Kakizaki diabetic rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2004; 17(4): 243-7.
31. Li F, Wu X, Zhao T, Zhang M, Zhao J, Mao G, et al. Anti-diabetic properties of chromium citrate complex in alloxan-induced Diabetic rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2011; 25(4): 218-24.
32. Cefalu WT & Hu FB. Role of Chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2741-51.
33. Yahya H, Yahya KM & Saqib A. Minerals and type 2 diabetes mellitus-level of Zinc, Magnesium and Chromium in diabetic and non diabetic population. *Journal of University Medical & Dental College* 2011; 2(1): 34-8.
34. Vincent JB. Quest for the molecular mechanism of chromium action and it's relationship to diabetes. *Nutrition Reviews* 2000; 58(3): 67-72.
35. Lee SH, Jouihan HA, Cooksey RC, Jones D, Kim HJ, Winge DR, et al. Manganese supplementation protects against diet-induced diabetes in wild type mice by enhancing Insulin secretion. *Endocrinology* 2013; 154(3): 1029-38.
36. Koh ES, Kim SJ, Yoon HE, Chung JH, Chung S, Park CW, et al. Association of blood manganese level with diabetes and renal dysfunction: a cross-sectional study of the Korean general population. *BMC Endocrine Disorders* 2014; 14(1): 24.
37. Kaji TG, Afridi HI, Kaji N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, et al. Copper, Chromium, Manganese, Iron, Nickel and Zinc in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biological Trace Element Research* 2008; 122(1): 1-18.
38. Sitasawad S, Deshpande M, Katdare M, Tirth S & Parab P. Beneficial effect of supplementation with Copper sulfate on STZ-diabetic mice (IDDM). *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001; 52(2): 77-84.
39. Talaei A, Jabari S, Bigdeli MH & Farahani H. Evaluating the relation between diabetic Nephropathy and Urinary Copper level. *Arak Medical University Journal* 2007; 10(4): 23-30[Article in Persian].

## Trace Elements Effects on Blood Glucose and lipids Level in Diabetic Rat's Serum

Kaviany Mehr Angiz<sup>1</sup> (M.S.) - Gharegozlou Behnaz<sup>2</sup> (M.S.) - Oshaghi Mozhgan<sup>3</sup> (Ph.D.) - Sharifzade Maryam<sup>4</sup> (B.S.) - Arabshahi Masoumeh<sup>5</sup> (M.S.)

1 Instructor, Basic Sciences Department, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Instructor, Medical Laboratory Sciences Department, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 Assistant Professor, Medical Laboratory Sciences Department, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Expert of Basic Sciences Department, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5 Expert of Biochemistry Section, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### Abstract

Received: Jun 2016

Accepted: Sep 2016

**Background and Aim:** Diabetes is a metabolic disorder, in which either there is no sufficient insulin in the body or the available insulin is not capable of acting properly. Defining the effects of trace elements can help to make use of these elements in control or preventing diabetes.

**Materials and Methods:** Forty-eight Wistar male rats were equally divided into eight groups. Three different control groups and five test groups. Test groups was treated with streptozotocin (60 mg/kg intraperitoneal) to induce diabetes, then supplemented with specific trace elements: Zinc, Chromium, Magnesium, Manganese and Copper. After one week, glucose, triglyceride and cholesterol levels in serum of all groups were assayed with routine methods. Then mentioned trace elements were gavaged to each groups with proper dosages. Gavage was performed during 3 weeks, then the blood tests were repeated. Median values were taken, the results were analyzed by SPSS software and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** Levels of glucose in the serum of experimental group were found to be significantly higher than in the control group ( $P=0.0009$ ). Oral administration of trace elements for 23 days exhibited a significant reduction of serum glucose ( $P=0.0009$ ) and cholesterol level ( $P=0.019$ ) in streptozotocin-induced diabetic rats but not in control groups.

**Conclusion:** The present study indicated that treatment of diabetic rats with some trace elements to attenuate hyperglycemia until reaching the normal range. Between different trace elements which were used, Cr is suggested for its great ability in decreasing the glucose, cholesterol with no effect on triglyceride levels as compared with normal rats.

**Keywords:** Diabetes, Trace Elements, Blood Glucose, Diabetic Rats, Streptozotocin

\* Corresponding Author:

Gharegozlou B;

Email:

gharegozlo.b@iums.ac.ir