



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

پردیس بین الملل دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان

بررسی اثر مقادیر مختلف لیتیم بر روی نوروپاتی دیابتی

ناشی از استرپتوزوتوسین در رت

اساتید راهنما

جناب آقای دکتر محمد شریف زاده

سرکار خانم دکتر آسیه حسینی

نگارش

آذر آقازاده خسرقی

ماه / سال

شهریور ۹۳

ب

چکیده

یکی از شایع ترین عوارض بیماری دیابت، نوروپاتی محیطی دیابتی است. هایپرگلیسمی در طول زمان منجر به نوروپاتی می گردد. موثرترین راه در پیشگیری از بروز نوروپاتی دیابتی کنترل منظم قند خون می باشد. در این مطالعه اثرات لیتیم بر روی نوروپاتی دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین مورد مطالعه قرار گرفته است. بنابراین ۴ گروه را مورد بررسی قرار دادیم که شامل گروه کنترل، گروه نوروپاتی دیابتی یا STZ (تزریق ۴۵ mg/kg استرپتوزوتوسین-STZ- به صورت داخل صفاقی)، گروه STZ + 300mg/L lithium و گروه STZ + 450mg/L lithium (در این دو گروه ابتدا STZ 45mg/kg i.p. تزریق شد و سپس لیتیم از طریق آب خوراکی داده شد). نوروپاتی دیابتی ۷ هفته پس از تزریق STZ اتفاق می افتد. بعد از گذشت ۷ هفته، خون قلب حیوانات جمع آوری شده و نورون های DRG از حیوانات جدا شد. سپس میزان گلوکز خون، نسبت ADP/ATP در نورون های DRG، پارامترهای استرس اکسیداتیو (لیپید پراکسیداسیون، فعالیت آنتی اکسیدانی، گروه های تیول و انواع اکسیژن فعال) و میزان فعالیت حرکتی در تمام گروه ها اندازه گیری شد. در رت های مبتلا به نوروپاتی دیابتی کاهش ATP در نورون های DRG، کاهش مسافت طی شده و افزایش استرس اکسیداتیو مشاهده شد. اما بعد از استفاده از لیتیم به میزان ۴۵۰ mg/L، در پارامترهای نامبرده بهبود ایجاد شد. اگرچه نتایج به دست آمده در این مطالعه اثرات محافظتی لیتیم را در درمان نوروپاتی دیابتی نشان می دهد، نیاز به تحقیقات بیشتر برای پیدا کردن مکانیسم های احتمالی آن می باشد.

کلمات کلیدی:

نوروپاتی دیابتی، استرپتوزوتوسین، لیتیم، Dorsal root ganglion neuron، فعالیت حرکتی،

استرس اکسیداتیو، ATP

Abstract

One of the most frequent complications of diabetes is diabetic peripheral neuropathy. Hyperglycemia would result in the advancement of this condition over a period of time. The most effective way in preventing diabetic neuropathy is regular control of glucose. In this study; we evaluated effects of lithium on streptozotocin (STZ) induced diabetic neuropathy. Therefore, we examined four groups including the control, diabetic neuropathy or STZ (45mg/kg streptozotocin -STZ- administered intraperitoneally), STZ + 300mg/L lithium and STZ + 450mg/L lithium which received i.p. injection of STZ at first and then lithium was given in drinking water). Diabetic neuropathy was created 7 weeks after administration of STZ (45mg/kg). After 7 weeks we collected the heart blood of animals and dissected dorsal root ganglion neurons by a surgery. After that we measured blood glucose, ADP/ATP ratio of DRG neurons, oxidative stress parameters (lipid peroxidation, total thiol, FRAP, ROS) and motor function by open field test in all groups.

Our results showed that there were some changes like elevation in oxidative stress biomarkers, ATP reduction in DRG neurons, depletion in total distance moved in diabetic neuropathy animals comparing to the control group. The alterations in mentioned parameters were considerably restored by Lithium treatment. Although these findings provide evidence for protective effects of lithium therapy in diabetic neuropathy, further investigations are needed to find out the probable mechanisms for these effects.

Key words: Diabetic peripheral neuropathy, STZ, Lithium, DRG neurons, Motor function, Oxidative stress, ATP.