Physiology and Pharmacology, 13 (3), 288 - 296
Fall 2009 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Treatment effect of GABA on improve type one diabetes in NOD mice

Nepton Soltani [1*], Mansoor Keshavarz [2], Qinghua Wang [3]

1. Department of Physiology, Medical School, Hormozgan University of Medical Science, Bandarabas, Iran
2. Department of Physiology, Medical school, Tehran University of Medical Science , Tehran, Iran
3. Department of Endocrine and Metabolism, Toronto University, Toronto, Canada

Received: 1 Oct 2009 **Accepted: 18 Nov 2009**

Abstract

Introduction: Gama amino butyric acid (GABA) is the major inhibitory neurotransmitter in the mammalian nervous system. The concentration of GABA and the number of GABA cell secretion decrease in diabetic patient and experimental diabetes model. The reported effects of GABA activation on insulin secretion from beta cells have been controversial. In this study we investigated if GABA administration in animal diabetes model can change insulin and glucagon secretion and improve some diabetic symptoms.

Methods: Twenty fourth-week old NOD mi(Non obese diabetic mice) ce were used. Two months after diabetic induction animals were divided into the two groups. One group received 200 μmol of GABA and the other group received phosphate buffer solution (PBS) for one month.

Results: GABA administration could significantly decrease plasma glucose and glucagon level, water consumption and urine volume and body fat distribution in the mesenteric bed and abdominal wall. It also could increase plasma C-peptide level and it has not effect on food intake.

Conclusion: NOD mice is very good genetically model for type one diabetes and GABA administration in this mice could treatment some of diabetic symptom. It seems may be we could use of GABA for treatment of diabetic symptom in future.

Keywords: Type one diabetes, GABA, C-peptide, Glocagon, glucose, NOD mice.

* Corresponding author e- mail: nsoltani@hums.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

فیزیولوژی و فارماکولوژی

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۳ (۳)، ۲۸۸ – ۲۹۶
پاییز ۱۳۸۸

اثر درمانی گابا بر بهبود علایم دیابت نوع یک در موش Non Obese Diabetic

نپتون سلطانی[۱*]، منصور کشاورز[۲]، چینوا ونگ[۳]
۱. گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
۲. گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. گروه غدد و متابولیسم دانشگاه تورنتو کانادا

دریافت: ۹ مهر ۸۸ پذیرش: ۲۷ آبان ۸۸

چکیده

مقدمه: گابا یک توروترانسمینر مهاری است که با غلظت زیاد در سیستم عصبی وجود دارد برخی از مطالعات نشان داده‌اند غلظت گابا در نمونه‌های دیابتی کاهش می‌یابد. در رابطه با اثر گابا بر روی ترشح انسولین و گلوکاگن گزارشات ضد و نقیضی وجود دارد. هدف این مطالعه بررسی اثرات درمانی گابا در موش‌های دیابتیک NOD است و این که نشان داده شود آیا گابا می‌تواند ترشح انسولین را در موش‌های دیابتی به سطح نرمال باز گرداند؟ و برخی از علائم دیابت را بهبود بخشد.

روش‌ها: در این مطالعه از ۲۰ سر موش نر نژاد (Non obese diabetic mice) NOD با سن هفت چهار استفاده شد دو ماه پس از القای دیابت حیوانات به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه روزانه ۲۰۰ میکرو مول گابا که درPBS(Phosphate Buffer Solution) حل شده بود (حجم۰/۱سی‌سی) به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت نمودند و گروه دیگر به صورت تزریق داخل صفاقی هم حجم گابا از محلول PBS به مدت یک ماه دریافت کردند و به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شده.

یافته‌ها: تجویز گابا توانست غلظت گلوکز و گلوکاگن پلاسما را کاهش دهد همچنین میزان چربی در نواحی شکم و مزانتر و میزان مصرف آب و حجم ادرار نیز کاهش یافت. در حالیکه میزان C-Peptide پلاسما افزایش یافت. تجویز گابا تاثیری بر میزان مصرف غذا نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه موش‌های نژاد NOD به دلیل دستکاری ژنتیکی با افزایش سن در بدنشان مشابه افراد دیابت نوع یک، نوعی آنتی بادی بر علیه پانکراس ساخته می‌شود که سبب تخریب پانکراس می‌شود و تجویز گابا توانست سبب بهبود برخی از علائم دیابت در آنها شود بنابراین به نظر می‌رسد شاید بتوان در آینده از گابا جهت درمان دیابت نوع یک استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع یک، C-Peptide، گلوکاگن، گلوکز، موش NOD.

مقدمه

گابا یک توروترانسمینر مهاری است که با غلظت زیاد در سیستم عصبی وجود دارد [۱۴و۲۴و۱۰] مطالعات مختلف وجود گابا و آنزیم‌های سنتز کننده آن را در بافت پانکراس نشان داده‌اند. گابا به همراه انسولین به دنبال دپلاریزاسیون سلول‌های بتا و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی آزاد می‌شود [۱۳و۱۶] برخی از مطالعات نشان داده‌اند که آنتی بادی بر علیه آنزیم سنتز کننده گابا در بافت پانکراس موش‌های صحرایی دیابتی افزایش

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: nsoltani@hums.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

می‌یابد. و این امر سبب کاهش غلظت گابا در نمونه‌های دیابتی می‌شود [۱۶].

در رابطه با اثر گابا بر روی ترشح انسولین گزارشات ضد و نقیضی وجود دارد [۴و۳و۲و۶] برخی از مطالعات نشان داده‌اند که گابا سبب افزایش ترشح انسولین می‌شود و علاوه بر آن گابا سبب مهار فیلتراسیون لنفوسیت‌های T به داخل بافت پانکراس شده و از تخریب سلول‌های بتا جلوگیری می‌نماید [۱۰]. اما برخی از مطالعات تاثیر منفی گابا را بر روی ترشح انسولین نشان می‌دهد [۲و۳]. در مورد اثر گابا بر روی ترشح گلوکاگن نیز اثرات ضد و نقیضی وجود دارد برخی مطالعات نشان داده‌اند که گابا تاثیری بر روی ترشح گلوکاگن ندارد [۳] و در حالیکه برخی نشان داده‌اند که گابا سبب کاهش ترشح گلوکاگن می‌شود [۴]. ما در مطالعات قبلی [۲۲] خود نشان دادیم که تجویز گابا می‌تواند از ابتلای به دیابت نوع یک که به وسیله دوز پائین استرپتوزوتوسین (STZ) القا شده بود پیشگیری نماید و علاوه بر آن گابا توانست در درمان دیابت نیز موثر باشد [۲۱]. اما از آنجایی که STZ علاوه بر تخریب پانکراس اثرات مخربی بر روی سایر ارگان‌های بدن نیز دارد. بنابراین به نظر می‌رسد با وجود استفاده وسیع از آن نمی‌تواند روش مناسبی برای القای دیابت نوع یک محسوب شود [۱۱]. بنابراین در این مطالعه از موش‌های نژاد NOD یا Non obese diabetic mice استفاده شده است که به دلیل دستکاری ژنتیکی با افزایش سن در بدن این حیوانات مشابه با افراد مستعد به ابتلای دیابت نوع یک، نوعی آنتی بادی بر علیه پانکراس ساخته می‌شود و با تخریب پانکراس حیوان به دیابت نوع یک مبتلا می‌شود [۱۱]. هدف این مطالعه بررسی اثرات درمانی گابا در موش‌های دیابتیک NOD است و این که نشان داده شود آیا گابا می‌تواند ترشح انسولین را در موش‌های دیابتی به سطح نرمال باز گرداند؟

مواد و روش‌ها

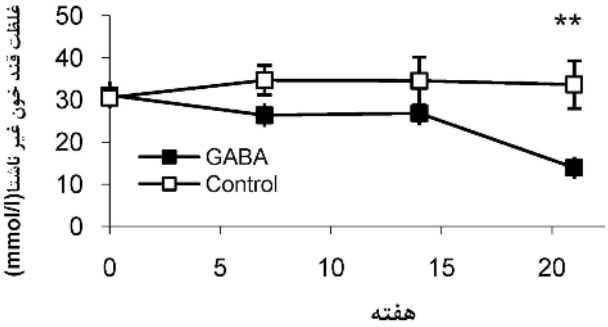
در این مطالعه از ۲۰ سر موش کوچک نر نژاد NOD با سن چهار هفته استفاده شد. کلیه حیوانات در شرایط دمای ۲±۲۲ درجه سلسیوس و چرخه نوری ۱۲ ساعت نور و ۱۲ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. در تمامی حیوانات هر هفته قند خون غیر ناشتا به کمک گلوکومتر (Canada Ascensia ELITE XL metr) از طریق ورید دمی اندازه‌گیری شد. زمانی که قند خون بالاتر از ۱۷ میلی مول در لیتر بود (قند خون طبیعی حیوانات غیرناشتا ۷ میلی مول در لیتر است)، حیوانات به عنوان دیابتی تلقی شدند [۲۰].

دو ماه پس از القای دیابت حیوانات (به خاطر اینکه عوارض دیابت کاملا ایجاد شود [۱۹و۱۸و۱۷] به دوگروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. یک گروه از حیوانات روزانه ۲۰۰ میکرو مول گابا (Sigma USA) که در PBS حل شده بود (با حجم ۰/۱ سی سی) به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت نمودند (این دوز بر اساس یک مطالعه مقدماتی انتخاب شد) و گروه دیگر به صورت تزریق داخل صفاقی هم حجم گابا از محلول PBS دریافت کردند و به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. هر دو گروه به مدت یک ماه مورد بررسی قرار گرفتند و در طول این مدت تزریق به صورت روزانه ادامه داشت.

حیوانات دو گروه قبل از القای دیابت و قبل از تجویز گابا و PBS و یک ماه بعد از شروع درمان تحت آزمون تحمل گلوکز (IPGTT) قرار گرفتند. جهت انجام این آزمون حیوانات از شب قبل از آزمایش ناشتا نگهداشته می‌شدند (به مدت ۱۶ ساعت) و صبح روز بعد ابتدا قند خون ناشتا از طریق خون ورید دمی اندازه‌گیری می‌شد [۲۰] و سپس به حیوانات ۱/۵gr/kg گلوکز (Sigma USA) با حجم بین ۰/۱ تا ۰/۲ سی سی به صورت داخل صفاقی تزریق می‌گردید و قند خون حیوانات ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق گلوکز از طریق خون ورید دمی سنجش می‌گردید [۲۰].

یک ماه بعد از تجویز گابا و PBS در حیوانات دو گروه آزمون پاسخ‌دهی به انسولین (ITT) انجام گرفت برای این منظور ابتدا قند خون غیرناشتا از طریق خون ورید دمی اندازه‌گیری شده و سپس ۲/۵ U/kg انسولین به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق می‌شد و در زمان‌های ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۶۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق انسولین، قند خون اندازه‌گیری می‌گردید [۲۵].

یک ماه پس از القای دیابت (قبل از تجویز گابا و PBS) ۲۰۰ میکرو لیتر خون از طریق ورید صافنوس گرفته می‌شد. دو ماه و نیم پس از درمان نیز کلیه حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۵۰ mg/kg کتامین به اضافه ۲۰ mg/kg Xylazine بیهوش شده (حجم تزریق بین ۰/۱ تا ۰/۲ سی سی بوده است) و سپس



شکل۱- تغییرات میزان قند خون بر حسب mmol/l در دو گروه کنترل و دریافت کننده گابا به مدت بیست و دو روز (n=۱۰). ** اختلاف معنی‌دار بین دو گروه با p<۰/۰۱ (تست آماری آنالیز واریانس دو طرفه)

از قلب حیوانات به میزان یک میلی لیتر خون گرفته می‌شد. به ازای هر ۲۰۰ میکرولیتر خون ۲ میکرولیتر مهار کننده پروتئاز (Sigma USA) به خون اضافه شده، پس از سانتریفوژ کردن سرم آن جدا شده و در ۸۰- درجه سلسیوس نگهداری می‌شد. C-peptide به روش رادیو ایمنواسی توسط کیت C-peptide رت (Crystal chem., Chicago, USA) و گلوکاگن به روش رادیو ایمنواسی توسط کیت گلوکاگن رت (Linco, St. Charles, MO, USA) اندازه‌گیری شد [۲۰و۲۸و۸].

بعد از کشتن حیوانات دو گروه، چربی نواحی شکم و مزانتر جدا شده و به کمک ترازوی دقیق وزن گردید [۲۷]. هدف از سنجش چربی بدن بررسی غیرمستقیم اثر انسولین بر مهار آنزیم لیپاز حساس به هورمون بود.

حیوانات دو گروه قبل از اولین تزریق گابا و PBS و قبل از کشته شدن، به مدت ۲۴ ساعت داخل قفس متابولیک قرار داده می‌شدند و میزان مصرف آب و غذا و همچنین حجم ادرار آنها به مدت ۲۴ ساعت مورد سنجش قرار می‌گرفت [۲۰و۱۵].

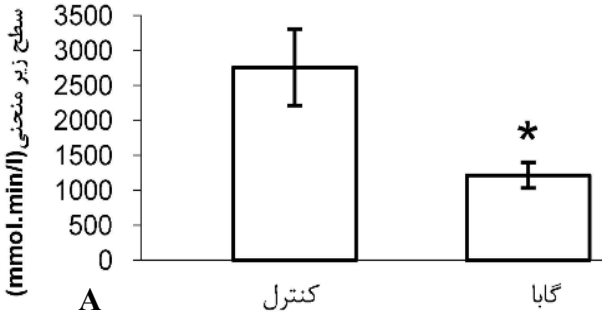
تمام نتایج این تحقیق به صورت میانگین ± خطای معیار گزارش شده و برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون Student t test استفاده شده است و برای مقایسه قند خون در دو گروه از ANOVA دو طرفه استفاده شد. P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار بودن تلقی گردید.

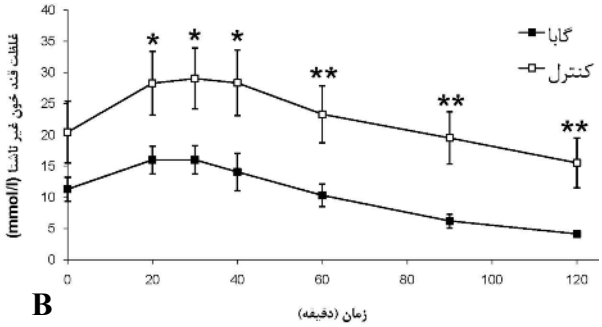
یافته‌ها

بین دو گروه قبل از تزریق گابا و PBS از نظر وزن، قند خون غیرناشتا، نتایج آزمون تحمل گلوکز، میزان آب و غذای مصرفی و حجم ادرار تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (نتایج نشان داده نشده است).

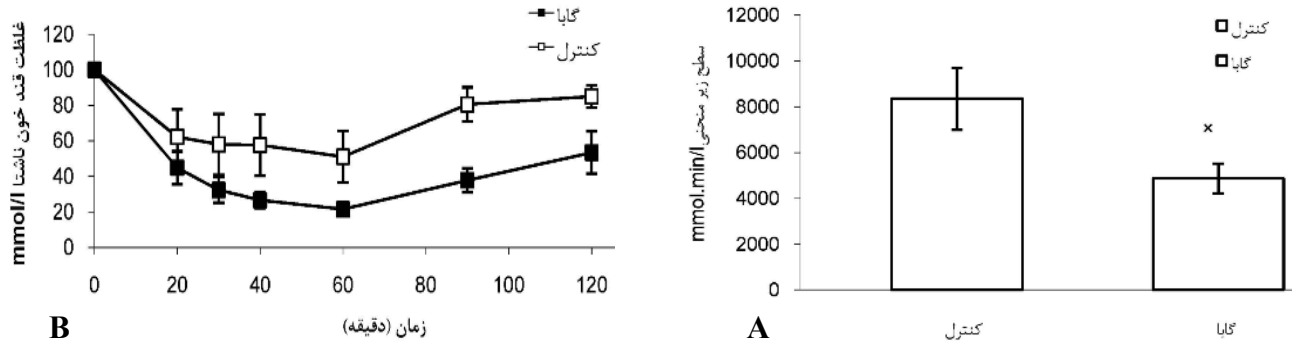
شکل۱ تغییرات قند خون غیرناشتای حیوانات دیابتی دریافت کننده گابا و PBS را نشان می‌دهد. همانطور که در منحنی دیده می‌شود، در روز صفر قبل از شروع تجویز گابا بین دو گروه تفاوتی وجود ندارد به طوری که میانگین قند خون به ترتیب در گروه دریافت کننده گابا و گروه کنترل (۳/۱±۳۰/۵ و ۳/۵±۳۱/۱۵ میلی مول بر لیتر) بود. اما بیست دو روز بعد از تجویز گابا بین دو گروه تفاوت معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) وجود داشت به طوری که میانگین قند خون در گروه دریافت کننده گابا (۳/۳±۱۳/۹ میلی مول بر لیتر) و در گروه کنترل (۲/۵±۳۳/۶ میلی مول بر لیتر) بود.

شکل۲ نتایج آزمون تحمل گلوکز داخل صفاقی (الف) و سطح زیر منحنی آن (ب) را یک ماه بعد از تجویز گابا و PBS و همینطور سطح زیر منحنی مربوط به آن را نشان می‌دهد. همانطور که منحنی نشان می‌دهد، در هر دو گروه پس از تزریق گلوکز میزان قند خون افزایش یافته که به ترتیب در گروه





شکل۲- تغییرات تست تحمل گلوکز (الف) و سطح زیر منحنی آن (ب) در دو گروه کنترل و دریافت کننده گابا. غلظت قند بر حسب mmol/l است. (n=۱۰) (تست آماری آنالیز واریانس دو طرفه). * اختلاف معنی‌دار بین دو گروه با. p<۰/۰۵. ** اختلاف معنی‌دار بین دو گروه با p<۰/۰۰۱.



شکل۳- تغییرات تست تحمل انسولین (الف) و سطح زیر منحنی آن (ب) در دو گروه کنترل و دریافت کننده گابا. غلظت قند بر حسب mmol/l است. (n=۱۰) (تست آماری آنالیز واریانس دو طرفه). * اختلاف معنی‌دار بین دو گروه با. p<۰/۰۵. ** اختلاف معنی دار بین دو گروه با p<۰/۰۰۱.

دریافت کننده گابا و کنترل ۲/۲±۱۵/۹ و ۵/۱±۲۸/۲۶ میلی مول بر لیتر است، در گروه کنترل پس از ۱۲۰ دقیقه قند خون به سطح نرمال باز نگشته (۲/۲±۱۵/۹ میلی مول بر لیتر) در حالیکه در گروه درمان شده با گابا۱۲۰ دقیقه پس از تزریق گلوکز میزان قند خون کاهش یافته و به مقدار پایه خود رسیده است (۰/۵±۴/۱ میلی مول بر لیتر) و از دقیقه ۲۰ تا ۱۲۰ بین دو گروه تفاوت معنی‌داری (P<۰/۰۵ و P<۰/۰۰۱) وجود دارد.

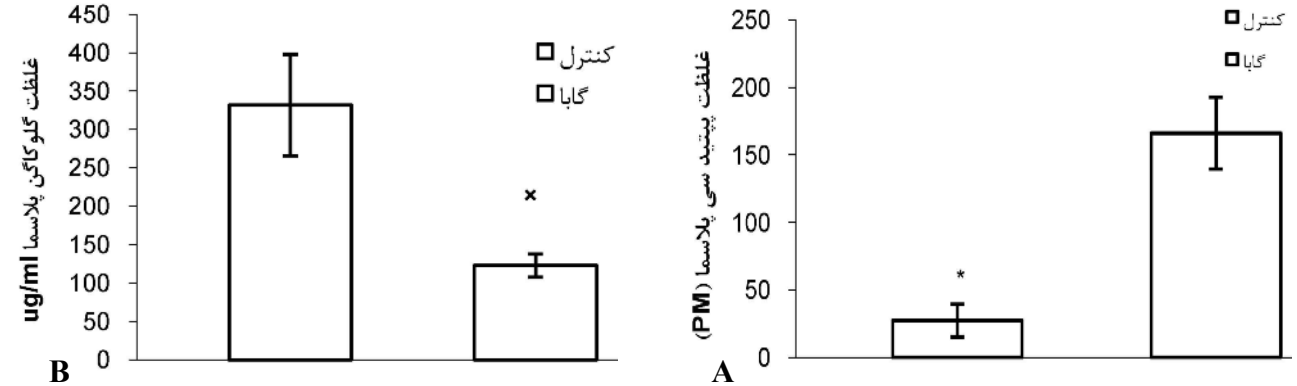
شکل۳ نتایج مربوط به آزمون پاسخ‌دهی به انسولین (الف) و سطح زیر محنی آن (ب) را در دو گروه مورد مطالعه نشان می‌دهد. همانطور که از منحنی پیدا است تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر پاسخ‌دهی به انسولین وجود دارد به طوری که سطح زیر منحنی در گروه دریافت کننده گابا ۶۵۵/۱±۴۸۶۴/۴ و در گروه کنترل ۱۳۴۹/۶±۸۳۴۴/۲ است.

بین میزان C peptide و گلوکاگن سرم دو گروه قبل از تجویز گابا تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (نتایج نشان داده نشده است).

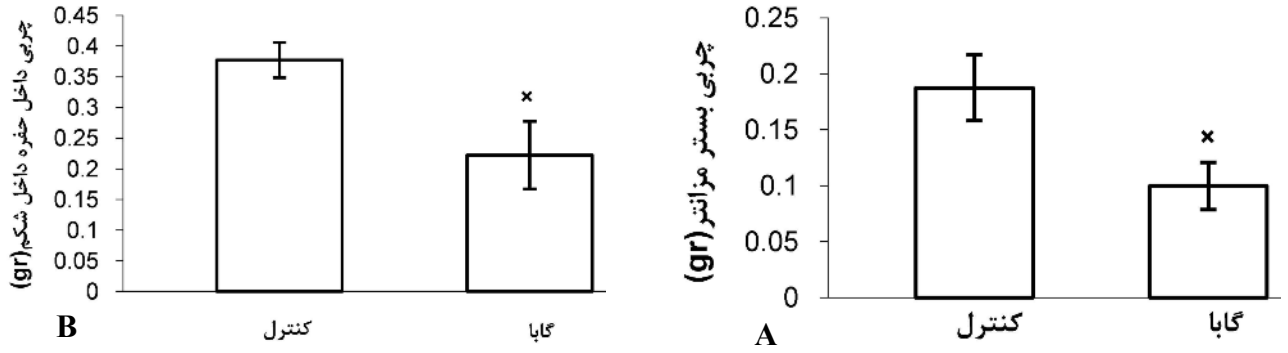
تغییرات گلوکاگن سرم یک ماه پس از تجویز گابا و PBS در دو گروه تحت مطالعه درشکل ۴-الف نشان داده شده است.غلظت گلوکاگن سرم در گروه کنترل و دریافت کننده گابا به ترتیب ۱۲۶/۷±۶۲۸/۶ و ۳۶/۷±۱۴۱/۲ است. نتایج حاکی از آن است که تجویز گابا به صورت معنی‌داری سبب کاهش میزان گلوکاگن سرم در مقایسه با گروه کنترل شده است.

میزان تغییرات C peptide سرم یک ماه پس از تجویز گابا و PBS در دو گروه تحت مطالعه درشکل ۴-ب نشان داده شده است. غلظت C peptide در گروه کنترل و دریافت کننده گابا به ترتیب ۱۲/۱±۲۷/۳۰ و ۲۶/۶ ±۱۶۶/۱ است. همانطور که ملاحظه می‌شود تجویز گابا به مدت یک ماه سبب افزایش غلظت سرمی C peptide در مقایسه با گروه کنترل شده است.

شکل۵ میزان تغییرات چربی ناحیه شکم و مزانتر را یک ماه پس از تجویز گابا و PBS در دو گروه تحت مطالعه نشان می‌دهد. همانطور که ملاحظه می‌شود تجویز گابا به مدت یک ماه سبب کاهش معنی‌داری (p<۰/۰۵) در میزان چربی در نواحی مزانتر (به ترتیب در گروه دریافت کننده گابا و کنترل ۰/۰۲±۰/۰۹ و ۰/۰۲±۰/۱۸ گرم) و شکم (به ترتیب در گروه



شکل۴- تغییرات میزان گلوکاگن سرم بر حسب ug/ml (الف) و C peptide سرم بر حسب PM (ب) در دو گروه کنترل و دریافت کننده گابا. (n=۱۰) (تست آماری student t test). * اختلاف معنی‌دار بین دو گروه با p<۰/۰۰۱.



شکل۵- تغییرات میزان چربی بر حسب gr در ناحیه شکم (الف) و مزانتر(ب) در دو گروه کنترل و دریافت کننده گابا. (n=۱۰) (تست آماری student t test). * اختلاف معنی‌دار بین دو گروه با. p<۰/۰۵.

دریافت کننده گابا و کنترل ۰/۰۵± ۰/۲۲ و ۰/۰۲±۰/۳۷ گرم) در مقایسه با گروه کنترل شده است.

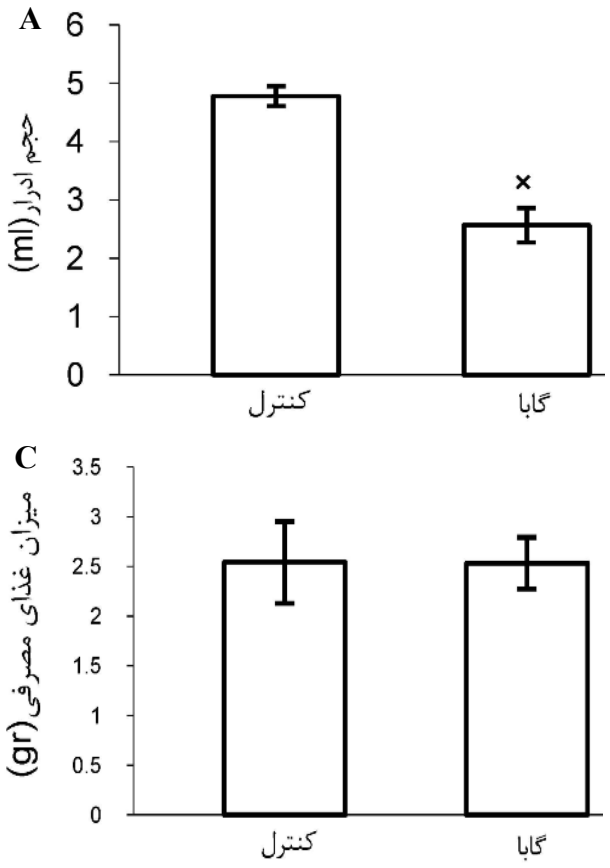
بین میزان آب و غذای مصرفی و همچنین حجم ادرار دو گروه تحت مطالعه قبل از تجویز گابا و PBS تفاوت معنی‌داری ملاحظه نشد (نتایج نشان داده نشده است). یک ماه پس از تجویز گابا و PBS، بین میزان غذای مصرفی دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، اما حجم ادرار و میزان مصرف آب در گروه تحت درمان با گابا نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) را نشان داد به طوری که حجم ادرار در گروه دریافت کننده گابا و کنترل به ترتیب ۰/۲±۲/۵ و ۰/۱±۴/۷ میلی لیتر در طی ۲۴ ساعت و میزان آب مصرفی در گروه دریافت کننده گابا و کنترل به ترتیب ۰/۸±۱۰/۳ و ۰/۲±۱۴/۶ میلی لیتر در طی ۲۴ ساعت بود (شکل۶ الف، ب و ج).

بحث

دیابت نوع یک نوعی بیماری اتوایمیون (خود ایمنی) است که به دلایل ناشناخته‌ای بدن بر علیه پانکراس شروع به ساختن آنتی بادی نموده که نهایتا سبب تخریب بافت پانکراس شده و منجر به کاهش ترشح انسولین می‌شود [۱۲]. در بیشتر مطالعات از استرپتوزوتوسین جهت القای دیابت نوع یک استفاده می‌شود که روش مناسبی برای القای دیابت نوع یک نیست. به همین سبب در این مطالعه از Non obese diabetic mice (NOD) یا موش غیرچاق دیابتی استفاده شده است که مدل ژنتیکی برای دیابت نوع یک است و مشابه با دیابت نوع یک در بدن این حیوانات بر علیه سلول‌های بتا آنتی بادی ساخته می‌شود [۲۳و۹].

در مطالعه قبلی [۲۲] نشان داده شد که گابا می‌تواند اثرات پیشگیری کننده در بروز دیابت در این گونه حیوانات داشته باشد، در ابن مطالعه سعی شده است نشان داد شود آیا گابا می‌تواند اثرات درمانی نیز در این گونه حیوانات داشته باشد؟

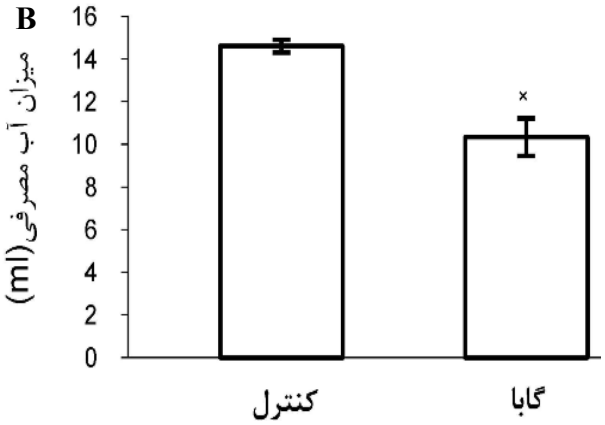
نتایج مطالعه ما نشان داد که یک ماه پس از درمان با گابا قند خون به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است و در این زمان میزان انسولین پلاسما نیز در گروه درمان شده افزایش یافته (افزایش C پپتید مارکری برای تغییرات غلظت انسولین پلاسما است) و میزان گلوکاگن پلاسما نیز کاهش یافته است. علت کاهش غلظت گلوکاگن پلاسما شاید این است که برخی از محققین ثابت کردند گابا و انسولین به طور همزمان از سلول‌های بتا ترشح می‌شوند و انسولین با اثر بر سلول‌های آلفا سبب ترانس لوکیشن رسپتورهای گابا بر روی غشای سلول‌های آلفا شده و گابا با اثر بر این رسپتورها سبب کاهش ترشح گلوکاگن می‌شود [۴]. علت افزایش ترشح انسولین شاید به این دلیل باشد که برخی از مطالعات نشان داده‌اند که کاهش ترشح گابا از طریق فعال کردن مسیر P38 MAPK سبب افزایش تولید سیتوکین‌ها می‌شود [۷] و سیتوکین‌ها به خصوص IL1β با اثر بر روی گیرنده‌های گابای نوع A سبب مرگ سلول‌های بتا می‌شوند [۷و۱و۲۶] و این امر به نوبه خود سبب کاهش غلظت انسولین و افزایش قند خون می‌شود. در مطالعه فبلی [۲۱] نشان داده شد که گابا قادر است ترشح سیتوکین‌ها را کاهش دهد و بدین ترتیب احتمالا تجویز گابا می‌تواند از تخریب سلول‌های بتا جلوگیری نماید که این امر



احتمالا به نوبه خود منجر به افزایش ترشح انسولین می‌شود. علاوه بر این گابا قادر است حجم توده سلول‌های بتا را شاید به دلیل تبدیل بیشتر سلول‌های تمایز نیافته به سلول‌های بتا افزایش دهد [۲۱] و این عامل نیز توانسته است میزان ترشح انسولین را افزایش دهد.

این مطالعه نشان داد که تجویز گابا می‌تواند تست تحمل گلوکز را به حالت طبیعی باز گرداند که شاید به علت افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتا است. به طوری که در گروه درمان شده با گابا به دنبال تزریق گلوکز قند خون افزایش یافته ولی شصت دقیقه بعد قند خون کاهش یافته و در ظرف دو ساعت قند به مقدار نرمال خود باز گشته است ولی در گروه کنترل پس از تزریق گلوکز قند خون افزایش یافته و تا دو ساعت پس از تزریق به مقدار نرمال خود باز نگشته است. علاوه بر این نتایج نشان داد که تجویز گابا توانسته است پاسخ‌دهی به انسولین را نیز افزایش دهد که شاید به دلیل کاهش میزان چربی در نواحی مختلف حفره شکمی باشد که نیار به انسولین را کاهش می‌دهد.

این مطالعه همچنین نشان داد که احتمالا به علت بازگشت



شکل۶- تغییرات میزان آب آشامیدنی بر حسب ml. **الف)** غذای مصرفی بر حسب gr. **ب)** و حجم ادراربر حسب ml. **ج)** ۲۴ ساعته در دو گروه کنترل و دریافت کننده گابا. (n=۱۰) (تست آماری student t test). * اختلاف معنی‌دار بین دو گروه با p<۰/۰۰۱.

قند خون در حد نرمال در گروه دریافت کننده گابا، برخی از علایم دیابت نظیر پر نوشی و پر ادراری به طور معنی‌داری کاهش یافته و حجم ادرار به حد نرمال باز گشته است. اما تجویز گابا تاثیری بر میزان مصرف غذا نداشته که با نتایج مطالعه Ebenezer IS و Prabhaker M که نشان دادند گابا میزان مصرف غذا را تغییر نمی‌دهد هم‌خوانی دارد [۱۸].

به طورخلاصه نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز گابا توانست میزان قند خون، غلظت گلوکاگن پلاسما، حجم ادرار و، پرنوشی را کاهش دهد و در مقابل ترشح انسولین از سلول‌های بتا و حساسیت به انسولین را افزایش دهد. اما تاثیری بر روی میزان غذای مصرفی ندارد. شاید بتوان از نتایج این مطالعه اینطور نتیجه‌گیری نمود که تجویز گابا اثرات مطلوبی بر درمان برخی علائم دیابت نوع یک دارد و شاید در آینده نزدیک – به شرط آنکه هیچ‌گونه اثرات مخربی از گابا بر روی ارگان‌های بدن گزارش نشود – بتوان از آن برای درمان دیابت نوع یک استفاده نمود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از مرکز تحقیقات دیابت بیمارستان سنت مایکل وابسته به دانشگاه تورنتو که ما را در این تحقیق یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌نماید.

References

[1] Bhatt S, Zalcman S, Hassanain M, Siegel A. Cytokine modulation of defensive rage behavior in the cat : Role of $GABA_A$ and interleukin-2 receptors in the medial hypothalamus. ***Neurosci*** 133 (2005) 17-28

[2] Molecular and cellular characterization of the GABAA receptor in the rat pancreas. ***Mol Cell Endocrinol*** 103 (1994) 157-63.

[3] Braun M, Wendt A, Buschard K, Salehi A, Sewing S, Gromada J, Rorsman P, $GABA_B$ receptor activation inhibits exocytosis in rat pancreatic beta-cells by G-protein-dependent activation of calcineurin. ***J Physiol*** 559 (Pt 2) (2004) 397-409.

[4] Dong H, Kumar M, Zhang Y, Gyulkhandanyan A, Xiang YY, Ye B, Perrella J, Hyder A, Zhang N, Wheeler M, Lu WY, Wang Q, Gamma-aminobutyric acid up- and downregulates insulin secretion from beta cells in concert with changes in glucose concentration. ***Diabetologia***. 49 (2006) 697-705.

[5] Ebenezer IS, Prabhaker M, The effects of intraperitoneal administration of the GABA (B) receptor agonist baclofen on food intake in CFLP and C57BL/6 mice. ***Eur J Pharmacol*** 569 (2007) 90-3

[6] Franklin IK, Wollheim CB, GABA in the endocrine pancreas: its putative role as an islet cell paracrine-signalling molecule. ***J Gen Physiol*** 123 (2004) (3) 185-90.

[7] Kelley JM, Hughes LB, Bridges SL Jr. Does gamma-aminobutyric acid (GABA) influence the development of chronic inflammation in rheumatoid arthritis? ***J Neuroinflamm***ation 3 (2008) 5-1.

[8] Kumar M, Hunag Y, Glinka Y, Prud'homme GJ, Wang Q. Gene therapy of diabetes using a novel GLP-1/IgG1-Fc fusion construct normalizes glucose levels in db/db mice. ***Gene Ther*** 14 (2007) 162-72.

[9] Müller A, Schott-Ohly P, Dohle C, Gleichmann H. Differential regulation of Th1-type and Th2-type cytokine profiles in pancreatic islets of C57BL/6 and BALB/c mice by multiple low doses of streptozotocin. ***Immunobiology*** 205 (2002) 35-50.

[10] Okada Y, Taniguchi H, Schimada C. High concentration of GABA and high glutamate decarboxylase activity in rat pancreatic islets and human insulinoma. ***Science*** 194 (4265) (1976) 620-622.

[11] Piccirillo CA, Tritt M, Souroudis E, Albanese A, Pyzik M, Hay V. Control of type 1 autoimmune aiabetes by naturally occurring $CD4^+CD25^+$ regulatory T lymphocytes in neonatal NOD mice. ***Ann N Y Acad Sci*** 1051 (2005) 72–87.

[12] Prudhomme GJ, Chang Y. Prevention of autoimmune diabetes by intramuscular gene therapy with a nonviral vector encoding an interferon-gamma receptor/IgG1 fusion protein. ***Gene Therapy*** 6 (1999) 771-777.

[13] Reetz A, Solimena M, Matteoli M, Folli F, Takei K, De Camilli P. GABA and pancreatic beta-cells: colocalization of glutamic acid decarboxylase (GAD) and GABA with synaptic-like microvesicles suggests their role in GABA storage and secretion. ***EMBO J*** 10 (1991) 1275-1284.

[14] Satin LS, Kinard TA. Neurotransmitters and their receptors in the islets of Langerhans of the pancreas: what messages do acetylcholine, glutamate, and GABA transmit***? Endocrine*** 8 (1998) 213-223.

[15] Scrogin KE, Hatton DC, Chi Y, Luft FC. Chronic nitric oxide inhibition with L-NAME: effects on autonomic control of the cardiovascular system. ***Am J Physiol*** 274 (1998) R367-R374.

[16] Shi Y, Kanaani J, Menard-Rose V, Ma YH, Chang PY, Hanahan D, et al. Increased expression of GAD65 and GABA in pancreatic beta-cells impairs first-phase insulin secretion. ***Am J Physiol Endocrinol Metab*** 279 (2000) E684-694.

[17] Soltani N, Keshavarz M, Dehpour AR. Effect of oral magnesium sulfate administration on blood pressure and lipid profile in streptozocin diabetic rat. ***Eur J Pharmacol*** 560 (2007) 201-205.

[18] Soltani N, Keshavarz M, Wang Q. Effect of GABA on plasma cytokine concentration and beta and alpha cell mass in CD1 diabetic mice. ***Ir J Endocrinol Metabolism.*** 10 (2008) 401-408.

[19] Soltani N, Keshavarz M, Wang Q. Prevention effect of GABA on type one diabetes in NOD mice. ***Ir J Diabetes lipid disorder*** 7 (2008) 267-274.

[20] Soltani N, Kumar M, Glinka Y, Prud'homme GJ, Wang Q. In vivo expression of GLP-1/IgG1-Fc fusion protein enhances beta-cell mass and protects against streptozotocin-induced diabetes. ***Gene Ther*** 14 (2007) 981-988.

[21] Soltani N, Keshavarz M, Minaii B, Zahdi Asl S, Dehpour

AR, Effect of magnesium on plasma glucose and pancreas histology in streptozotocin-diabetic rats. ***CEPP*** 32 (2005) 604-610.

[22] Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Dehpour AR, Zahdi Asl S, Oral magnesium sulfate prevent vascular complication STZ-diabetic rats. ***Life sciences*** 76 (2005) 455-1464.

[23] Sun N, Yang G, Zhao H, Savelkoul HF, An L. Multidose streptozotocin induction of diabetes in BALB/c mice induces a dominant oxidative macrophage and a conversion of TH1 to TH2 phenotypes during disease progression. ***Mediators Inflammation*** 31 (2005) 202-209.

[24] Taniguchi H, Okada Y, Seguchi H, Shimada C, Seki M, Tsutou A, Baba S, High concentration of gamma-aminobutyric acid in pancreatic beta cells. ***Diabetes*** 28 (1979) 629-633.

[25] Wang Q, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-1 treatment delays the onset of diabetes in 8 week-old db/db mice***. Diabetologia*** 45 (2002) 1263-1273.

[26] Wang S, Cheng Q, Malik S, Yang, J. Interleukin 1 beta inhibits gama aminobutyric acid type A (GABA A) receptor current culture hippocampal neurons. ***Pharmacol Exp Ther*** 292 (2004) 597-504.

[27] Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W, Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone***. J Clin Endocrinol Metab*** 82 (1997) 2904-2910.

[28] Xu E, Kumar M, Zhang Y, Ju W, Obata T, Zhang N, Liu S, Wendt A, Deng S, Ebina Y, Wheeler MB, Braun M, Wang Q, Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABAA receptor system. ***Cell Metab*** 3 (2006) 47-58.