



اثرات تجویز مزمن پیوگلیتازون بر اضطراب و افسردگی موش‌های آلزایمری مدل

استرپتوزوتوسین

محمد صوفی‌آبادی^۱، محمدحسین اسماعیلی^{۲*}، هاشم حق‌دوست‌یزدی^۱، پوریا مقیمی‌آذر^۳

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۰۸، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۴

چکیده

مقدمه: بیماران آلزایمری از اضطراب و افسردگی رنج می‌برند. استفاده از پیوگلیتازون برای بیماری‌های نورودژنراتیو سودمند می‌باشد. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر پیوگلیتازون بر اضطراب و افسردگی در موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوتوسین بود.

مواد و روش‌ها: حیوانات به گروه کنترل، حلال، پیوگلیتازون، شم، استرپتوزوتوسین و استرپتوزوتوسین به همراه حلال یا پیوگلیتازون تقسیم شدند. برای القای آلزایمر، استرپتوزوتوسین (۳ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۵ میکرولیتر) به داخل بطن‌های طرفی مغز تزریق شد. پیوگلیتازون (۱۰ میکرولیتر) یا حلال به مدت ۲۱ روز داخل صفاقی تزریق شدند. سپس پیامدهای رفتاری با استفاده از آزمون‌های جعبه تاریک-روشن، ماز به‌علاوه مرتفع و ترجیح سوکروز ارزیابی گردید.

نتایج: تجویز استرپتوزوتوسین دفعات ورود و مدت زمان حضور در قسمت روشن و بازوهای باز و همچنین درصد ترجیح سوکروز را در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش داد. تجویز پیوگلیتازون به موش‌های تحت درمان با استرپتوزوتوسین به‌طور معنی‌داری دفعات ورود و مدت زمان حضور در قسمت روشن و بازوهای باز و درصد ترجیح سوکروز را افزایش داد.

نتیجه‌گیری: تجویز مزمن پیوگلیتازون می‌تواند رفتارهای مرتبط با اضطراب و افسردگی را در موش‌های آلزایمری کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: اضطراب، افسردگی، بیماری آلزایمر، پیوگلیتازون، استرپتوزوتوسین، ماز به‌علاوه، ترجیح سوکروز.

*نویسنده مسئول: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۲۸۳۳۳۳۶۰۰۱، نمابر: ۰۲۸۳۳۳۳۰۵۳۴، Email: esmail66@yahoo.com

ارجاع: صوفی‌آبادی محمد، اسماعیلی محمدحسین، حق‌دوست‌یزدی هاشم، مقیمی‌آذر پوریا. اثرات تجویز مزمن پیوگلیتازون بر اضطراب و

افسردگی موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوتوسین. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۱؛ ۱۸(۱): ۳۰-۲۳.

مقدمه

آلزیمر (AD) یا زوال عقل، نوعی بیماری تخریبی مغز بوده که روز به روز شیوع آن در حال افزایش است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ بیش از ۱۳۰ میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا شوند که ناتوانی و هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی مربوط به آن بالا بوده و انتظار می‌رود که باز هم افزایش یابد. زوال عقل بر کیفیت زندگی و سلامت روانی خانواده‌ها و ارایه‌دهندگان مراقبت نیز تأثیرگذار است. مطالعات جدید نشان داده‌اند که بین افسردگی یا اضطراب و زوال عقل ارتباط تنگاتنگی وجود دارد. برای مثال افسردگی یا اضطراب ممکن است با زوال عقل همراه باشند، یا زوال عقل ممکن است باعث عود یا تشدید علائم افسردگی و اضطراب در این افراد شود (۱). درمان‌های رایج بیماری زوال عقل به جای رفع علت اصلی بیماری، پیشرفت علائم را کند می‌کند در نتیجه، بخشی از تحقیقات جدید بر شناسایی عوامل خطر بالقوه جهت جلوگیری یا کند ساختن زوال عقل از طریق مداخلات اولیه متمرکز شده است (۱ و ۲). مطالعات سیستماتیک خطر ابتلا به زوال عقل را در افراد مبتلا به افسردگی و اضطراب گزارش کرده‌اند. همچنین تحقیقات فراوانی نشان می‌دهد که افسردگی و اضطراب از جمله عوامل خطرزای قابل اصلاح در بیماری زوال عقل هستند (۳ و ۴). این یافته‌ها، به همراه شیوع بالای اضطراب و افسردگی در جامعه اهمیت توجه به آنها را به‌عنوان عوامل خطرزا مطرح می‌سازد (۵). از طرف دیگر ایجاد آلزیمر تجربی از طریق تزریق داخل مغزی بتا آمیلوئید باعث بروز افسردگی و اضطراب در موش‌های صحرایی می‌شود که با بی‌نظمی محور هیپوثالاموس-هیپوفیز-ادرنال همراه است (۶). ثابت شده است که استرس و اضطراب نیز خطر بروز بیماری‌های نورودژنراتیو همچون آلزیمر را افزایش می‌دهند (۶). به عنوان مثال تغییرات قند خون نوعی تنش فیزیولوژیک محسوب شده که باعث استرس و اضطراب می‌شود (۶ و ۷). گزارش شده است که رابطه مثبتی بین شدت اختلالات روانی همچون اضطراب و افسردگی با میزان مقاومت به انسولین وجود دارد، به نحوی که افزایش قند خون یا افزایش مقاومت به انسولین موجب تشدید اضطراب و افسردگی می‌شود (۶ و ۸). بنابر این هر عاملی که موجب کاهش قند خون افزایش یافته یا مقاومت به انسولین شود می‌تواند اضطراب و افسردگی را نیز کاهش داده و از پیشرفت بیماری آلزیمر جلوگیری کند. بیماری آلزیمر با اختلال در سیگنالینگ انسولین و متابولیسم گلوکز در مغز توأم می‌باشد (۹ و ۱۰) و مطالعات نشان داده است که ابتلا به دیابت قندی خطر ابتلا به آلزیمر را افزایش می‌دهد و بیان پروتئین‌های تائو فسفریله و آمیلوئید بتا در مغز موش‌های مبتلا به دیابت افزایش می‌یابد (۱۱-۱۵). تیازولیدین دیون‌ها (Thiazolidinediones) شامل پیوگلیتازون و روزیگلیتازون به‌عنوان آگونیست‌های گیرنده گامای فعال‌کننده تکثیر پراکسیژوم، به‌طور وسیعی در درمان دیابت نوع ۲ مصرف می‌شوند (۱۶). تیازولیدون دیون‌ها ضمن کاهش مقاومت به انسولین و کاهش قند خون، میزان التهاب،

استرس اکسیداتیو و فسفریلاسیون پروتئین‌های تائو مغز را کاهش می‌دهند و از نورون‌ها در مقابل التهاب و استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند (۲۰-۱۷). گزارش شده است که پیوگلیتازون به‌دلیل اثرات ضدالتهابی خود می‌تواند یک دارویی بالقوه در درمان افسردگی باشد (۲۲ و ۲۴). همچنین نشان داده شده است که پیوگلیتازون و روزیگلیتازون در کاهش شدت افسردگی بیماران دیابتی مقاوم به انسولین مؤثر هستند (۲۵ و ۲۶) و نیز استفاده از پیوگلیتازون به مدت ۲۱ روز افسردگی ناشی رژیم غذایی پرچرب را کاهش می‌دهد (۲۷). در همین رابطه نتایج برخی از مطالعات بیانگر تأثیر پیوگلیتازون بر کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌ها بوده است (۲۸). از مجموع این داده‌ها به نظر می‌رسد که مصرف پیوگلیتازون بتواند شدت افسردگی و اضطراب در موش‌های آلزیمری شده تجربی کاهش دهد. لذا در تحقیق حاضر اثرات تزریق مزمن (۲۱ روزه) درون صفاقی پیوگلیتازون با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بر اضطراب و افسردگی موش‌های آلزیمری مدل استریتوزوتوسین مورد ارزیابی قرار گرفت.

پیوگلیتازون، یکی از اعضای تیازولیدین دیونز، اخیراً گزارش شده است که به‌دلیل اثرات ضدالتهابی آن، دارویی بالقوه برای درمان افسردگی است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۹ در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام گرفت. کلیه پروتکل‌های مربوط به مطالعات بر روی حیوانات آزمایشگاهی تدوین شده توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین (با کد اخلاق IR.QUMS.REC.1399,066) در این مطالعه رعایت شد. تعداد ۴۸ سر موش بزرگ صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم (مؤسسه رازی کرج) در ۶ گروه (n=۸) کنترل، شم، گروه‌های تحت تیمار با استریتوزوتوسین و استریتوزوتوسین به همراه ۰/۲ DMSO میلی‌لیتر، به‌عنوان حلال)، یا پیوگلیتازون (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی برای ۲۱ روز) تقسیم شدند.

برای القای آلزیمر، ۱۰ میکرولیتر از محلول استریتوزوتوسین با غلظت ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به‌وسیله جراحی استرئوتاکسیک به درون هر کدام از بطن‌های جانبی مغز با مختصات زیر نسبت به برگما تزریق شد: (-AP: 3.6 (0.8mm, ML: \pm 1.5mm and DV: - حیوانات با استفاده از کتامین/زیلازین (۶/۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش و سپس در دستگاه استرئوتاکس قرار داده شدند و پس از فیکس کردن حیوان در این دستگاه، در پشت سر حیوان در خط وسط یک برش ایجاد شد. بعد از تمیز کردن سطح جمجمه و یافتن نقطه‌ی برگما به‌عنوان مرجع، با استفاده از اطلس پاکسینوز به روش استرئوتاکسیک، محل موردنظر تزریق در دو طرف سر نشانه‌گذاری گردید. بعد از علامت‌گذاری نقاط هدف بر روی سطح جمجمه، دو سوراخ به کمک دریل دندان‌پزشکی ایجاد شد و سپس با استفاده از سرنگ‌های هاملتون محلول

می‌شود. از آنجایی که که چونندگان علاقه به خوردن مواد شیرین دارند. درصد مصرف ساکارز به‌عنوان شاخص ضد افسردگی مورد توجه قرار خواهد می‌گیرد. بی‌ربغتی در مصرف بطری حاوی ساکارز به‌عنوان رفتار افسردگی تعیین می‌شود (۲۹). برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون ANOVA یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

نتایج

۱- آزمون جعبه تاریک- روشن

بین گروه کنترل و گروه شم و گروه حامل (سالمین) در هیچکدام از آزمایشات رفتاری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. به همین خاطر گروه‌های آلزایمری فقط با گروه کنترل مقایسه و نتایج گروه شم و گروه حامل از نمودارها حذف شد. نتایج مطالعه نشان داد که آلزایمری کردن موش‌ها از طریق تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین باعث افزایش اضطراب آنها می‌شود به همین خاطر تعداد دفعات ورود به قسمت روشن و مدت زمان حضور در قسمت روشن در آزمون جعبه تاریک- روشن در گروه استرپتوزوتوسین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0/001$ و $P < 0/05$) (نمودار 1-A,B).

از طرف دیگر درمان موش‌های آلزایمری با داروی پیوگلیتازون تعداد دفعات ورود به قسمت روشن در آزمون جعبه تاریک و روشن در را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه استرپتوزوتوسین بیشتر کرد ($P < 0/01$). همچنین مدت زمان حضور موش‌های آلزایمری شده را در قسمت روشن دستگاه افزایش داد ولی افزایش این شاخص معنی‌دار نبود. همچنین نتایج ما نشان داد که تأخیر زمانی ورود به قسمت روشن بعد از اولین ورود به قسمت تاریک در گروه استرپتوزوتوسین به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است ($P < 0/01$). از طرف دیگر درمان موش‌های آلزایمری با پیوگلیتازون این زمان را کاهش داد هرچند میزان این کاهش چندان قابل توجه نبود و بین گروه پیوگلیتازون و گروه استرپتوزوتوسین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار 1-C).

۲- آزمون ماز بعلاوه مرتفع

در آزمون ماز بعلاوه نتایج ما نشان داد که درصد تعداد دفعات ورود به بازوی باز و درصد زمان حضور در بازوی باز در گروه استرپتوزوتوسین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0/01$) و درمان موش‌های آلزایمری با داروی پیوگلیتازون میزان این دو شاخص را افزایش داد به‌طوری که درصد تعداد دفعات ورود به بازوی باز و درصد زمان حضور در بازوی باز در آزمون ماز بعلاوه در گروه پیوگلیتازون به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه استرپتوزوتوسین بود (نمودار 2-A,B).

استرپتوزوتوسین (۳ میلی‌گرم برکیلوگرم، ۵ میکرولیتر در هر طرف) به‌صورت دوطرفه به درون بطن‌های جانبی به آرامی تزریق گردید. در گروه حامل نرمال سالمین به جای STZ به درون بطن‌ها تزریق شد. در گروه شم سرنگ‌هایمیتون به درون بطن‌ها وارد ولی ماده‌ای تزریق نشد.

برای سنجش میزان اضطراب در حیوان‌ها از آزمون جعبه تاریک و روشن (Elevated plus) (Light-dark box)، آزمون ماز مرتفع بعلاوه‌ای شکل (Elevated plus maze) برای سنجش میزان افسردگی و از آزمون ترجیح سوکروز (sucrose preference test) استفاده شد. ۱- جعبه تاریک و روشن: این جعبه شامل دو قسمت روشن (۵۰×۵۰×۵۰ سانتی‌متر) و تاریک (۱۲×۱۲ سانتی‌متر) می‌باشد که از طریق یک درب باز (۱۲×۱۲ سانتی‌متر) به هم متصل هستند. حیوان در مرکز قسمت روشن قرار داده می‌شود و سپس به مدت ۵ دقیقه آزادانه اجازه گشتن در دستگاه را خواهد داشت. مدت زمان و تعداد ورود به قسمت روشن و تأخیر زمانی ورود به قسمت روشن بعد از اولین ورود به قسمت تاریک طی این مدت ثبت و به‌عنوان شاخص رفتار شبه اضطرابی محسوب خواهد شد. در آزمایش دوم، حیوانات در روز ۲۲ و ۲۳ پس از تزریق استرپتوزوتوسین با ماز مرتفع بعلاوه و جعبه تاریک و روشن مواجهه داده شدند (۲۹).

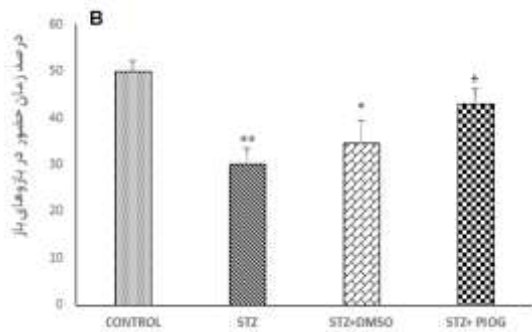
۲- ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع دارای چهار بازو به شکل بعلاوه می‌باشد که دو بازوی آن باز و دو بازوی آن بسته است و در ارتفاع نیم متری از سطح زمین قرار دارد. ابتدا حیوان در مرکز رو به دو بازوی باز گذاشته شده و شروع به حرکت در بازوها می‌کند. در مدت ۵ دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کند. شاخص‌های زیر به روش فیلمبرداری و تجزیه و تحلیل کامپیوتری اندازه‌گیری می‌شود: تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوهای باز یا بسته می‌شود و مدت زمانی که حیوان در آنها می‌گذراند. همچنین برای هر حیوان درصد ورود به بازوهای باز و درصد زمان گذرانده شده در آنها به طریق زیر محاسبه می‌گردد:

درصد زمان سپری شدن در بازوی باز = زمان ماندن در بازوی باز تقسیم بر زمان ماندن در بازوهای باز و بسته $\times 100$

درصد دفعات ورود به بازوی باز = تعداد ورود به بازوی باز تقسیم بر تعداد ورود به بازوهای باز و بسته $\times 100$

افزایش تعداد ورود به بازوی باز و افزایش مدت حضور در این بازو نشان دهنده کاهش اضطراب می‌باشد (۲۹).

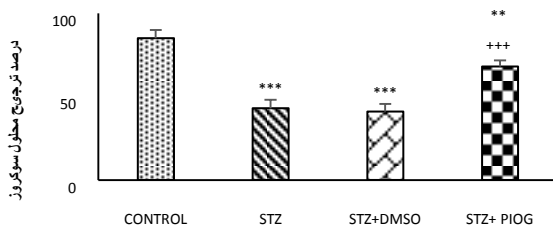
۳- ترجیح سوکروز: این آزمایش به مدت ۴۸ ساعت اجرا می‌شود. در قفس هر حیوان دو بطری یکی حاوی ساکارز ۲ درصد و دیگری آب معمولی قرار داده می‌شود. سپس میزان آب مصرفی بطری‌ها از طریق وزن کردن بطری‌ها قبل و پس از آزمون محاسبه می‌شود. درصد ترجیح سوکروز از طریق محاسبه درصد محلول سوکروز مصرف شده نسبت به کل مایع مصرف شده (آب معمولی + محلول سوکروز مصرف شده) حاصل



نمودار ۲- مقایسه (A) درصد دفعات ورود به بازوهای باز (B) درصد زمان حضور در بازوهای باز ماز به علاوه مرتفع هر ستون نمودار نشان‌دهنده مقادیر میانگین \pm انحراف معیار می‌باشد. $P < 0.05$ و $P < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل و $P < 0.05$ در مقایسه با گروه STZ می‌باشد.

۳- آزمون ترجیح سوکروز

نتایج ما نشان داد که آلزایمری کردن موش‌ها باعث افزایش افسردگی در بین موش‌ها می‌شود به طوری که درصد ترجیح سوکروز در این گروه به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($P < 0.001$). درمان موش‌های آلزایمری با داروی پیوگلیتازون باعث افزایش معنی‌دار درصد ترجیح سوکروز در گروه درمان شده با پیوگلیتازون نسبت به گروه استرپتوزوتوسین شد ($P < 0.001$) (نمودار ۳).

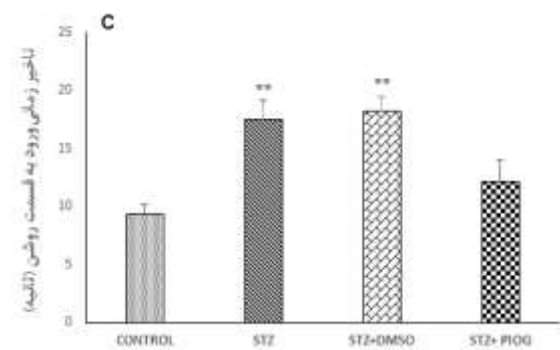
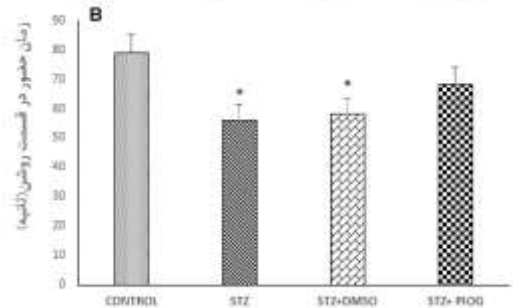
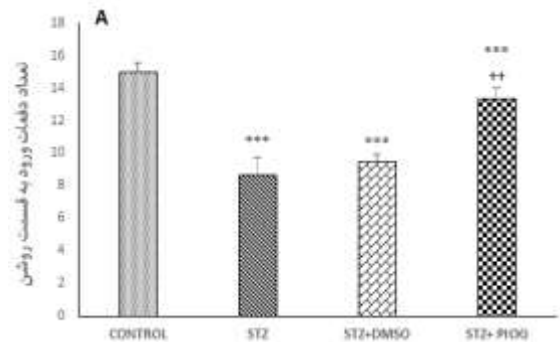


نمودار ۳- مقایسه درصد ترجیح سوکروز

هر ستون نمودار نشان‌دهنده مقادیر میانگین \pm انحراف معیار درصد ترجیح محلول سوکروز نسبت به آب معمولی می‌باشد. $P < 0.01$ و $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل و $P < 0.001$ در مقایسه با گروه STZ می‌باشد.

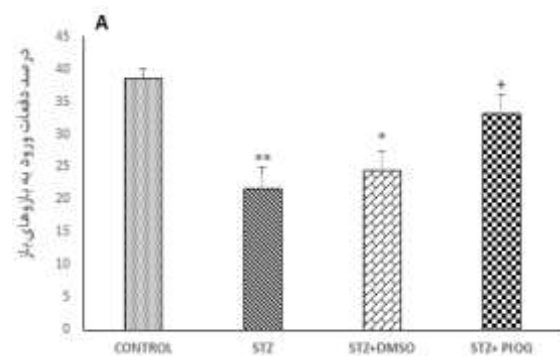
بحث

نتایج مطالعات ما نشان داد که آلزایمری کردن موش‌ها باعث افزایش میزان افسردگی و اضطراب آنها می‌شود و درمان حیوانات آلزایمری شده با پیوگلیتازون باعث کاهش شدت اضطراب و افسردگی آنها خواهد شد. از آنجایی که اضطراب و افسردگی می‌تواند سرعت ابتلا و پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو همچون آلزایمر و پارکینسون را تشدید کند، از این نظر مصرف داروی پیوگلیتازون برای کاهش سرعت ابتلا و پیشرفت بیماری نورودژنراتیو می‌تواند سودمند باشد. همسو با نتایج ما در یک مطالعه



نمودار ۱- مقایسه (A) تعداد دفعات ورود به قسمت روشن، (B) مدت زمان حضور در قسمت روشن (C) تأخیر زمانی ورود به قسمت روشن بعد از اولین ورود به بخش تاریک در آزمون جعبه تاریک-روشن

هر ستون نمودار نشان‌دهنده مقادیر میانگین \pm انحراف معیار می‌باشد. $P < 0.05$ و $P < 0.01$ و $P < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل و $P < 0.01$ در مقایسه با گروه STZ می‌باشد.



این رابطه مطالعات تجربی و بالینی روی بیماری افسردگی نشان داده شده است که سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-1 β ، IL-6 و TNF- α ، در این بیماری افزایش می‌یابد (۴۳). بر طبق شواهد موجود، تیازولیدین دیون‌ها از طریق تعدیل سطوح مختلف پاسخ‌های التهابی مانند سرکوب ترشح چندین سایتوکین، از خود خواص ضدالتهابی نشان می‌دهند (۴۴). ظرفیت محافظت از نورونی تیازولیدین دیون‌ها فقط به کاهش مقاومت به انسولین و کاهش التهاب مغز محدود نمی‌شود، زیرا آنها از طریق تنظیم افزایش پروتئین آنتی‌آپوپتوز Bcl-2 نیز می‌توانند به بقاء نورون‌ها کمک کنند (۴۵). سایر عملکردهای آگونیست‌های PPAR γ که فعالیت‌های ضد اضطراب و افسردگی آنها را می‌تواند توجیه کند شامل کاهش جریان کلسیم با واسطه گیرنده‌های NMDA گلوتامات در نورون‌های هیپوکامپ و خاصیت آنتی‌اکسیدانی آنها است (۲۴ و ۴۵). به‌طور کلی، به‌نظر می‌رسد که تیازولیدین دیون‌ها و از جمله پیوگلیتازون به‌عنوان آگونیست‌های PPAR γ به احتمال زیاد اثرات ضد اضطراب و افسردگی خود را از طریق چندین مسیر فیزیولوژیک اعمال می‌کنند (۴۶-۴۷).

یافته‌های فوق نشان می‌دهد که تجویز پیوگلیتازون می‌تواند رفتارهای مربوط به افسردگی و اضطراب را در موش‌های آلزایمری شده کاهش دهد و ممکن است استفاده از آن یک استراتژی درمانی قابل قبول برای درمان اختلالات عاطفی همچون افسردگی و اضطراب در بیماران آلزایمری به حساب آید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین که هزینه انجام این طرح را با شماره قرارداد ۱۴۰۰۳۳۸۸ تأمین نمودند و نیز از تمام افرادی که در انجام این مطالعه ما را یاری دادند کمال قدردانی و تشکر را دارند. تمامی مراحل انجام این مطالعه در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین صورت گرفته است.

References

1. Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Munoz Sanchez JL, Anstey KJ, et al. Target risk factors for dementia prevention: A systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2015;30:234-46. doi: 10.1002/gps.4245
2. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: An analysis of population-based data. *Lancet Neurology* 2014;13:788-94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X
3. Da Silva J, Goncalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska E. Affective disorders and risk of developing dementia: Systematic review. *British Journal of Psychiatry* 2013;202:177-86. doi: 10.1192/bjp.bp.111.101911
4. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, Kohler S, Voshaar RO, Verhey F. Anxiety as a predictor for cognitive decline and dementia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2016;24:823-42. doi: 10.1016/j.jagp.2016.05.015
5. Kuring JK, Mathias JL, Ward L. Prevalence of depression, anxiety and ptsd in people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review* 2018;28:393-416. doi: 10.1007/s11065-018-9396-2

مشخص شد که ترکیب پیوگلیتازون و دی‌سیکلوسرین می‌تواند از طریق بهبود عملکرد میتوکندری، اضطراب را در مدل آسیب عصب سه قلو کاهش دهد (۳۰). همچنین جونزو همکاران در سال ۲۰۱۹ نشان دادند که پیوگلیتازون اضطراب را در معتادان به هروئین کاهش می‌دهد (۳۱). در همین زمینه گرد و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که استفاده طولانی مدت از متفورمین به‌عنوان یک داروی ضد دیابت، باعث کاهش خطر ابتلا به افسردگی در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌شود (۳۲). اخیراً نیز ثابت شده است که تجویز آگونیست‌های گیرنده PPAR γ باعث کاهش میزان بتا امیلوئید مغز و بهبود اختلالات شناختی و کاهش اضطراب در موش‌های آلزایمری ترانس ژنیک می‌شود و این موضوع نشان می‌دهد که PPAR γ نقش مهمی در اتوفاجی و پاک کردن بتا امیلوئید مغز دارد (۳۳). همچنین گروه تحقیقاتی لم و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که استفاده از پیوگلیتازون برای مدت ۲۱ روز افسردگی ناشی از رژیم غذایی پرچرب موش‌ها را کاهش می‌دهد. رژیم غذایی پرچرب نه تنها چاقی و مقاومت به انسولین، بلکه رفتارهای شبیه افسردگی را نیز در موش‌ها ایجاد می‌کند (۲۷). همین‌طور لینگان و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که درمان طولانی مدت موش‌های پیر با رزیگلیتازون که لیگاند دیگر گیرنده PPAR γ می‌باشد موجب کاهش اضطراب و افسردگی موش‌ها می‌شود که این اثر با بهبود متابولیسم گلوکز و عملکرد میتوکندری و کاهش التهاب همراه می‌باشد (۳۴). برخلاف نتایج ما روح‌افزا و همکاران در مطالعه خود هیچ اثر ضد اضطرابی از پیوگلیتازون نسبت به گروه کنترل مشاهده نکردند (۳۵) که دلیل اختلاف نتایج ما با نتایج روح‌افزا می‌تواند به دلیل تفاوت در نوع مطالعه باشد. مطالعه آنها بر روی انسان دیابتی و مطالعه ما بر روی موش‌های آلزایمری صورت گرفته است. روی هم رفته، این داده‌ها تأثیر مفید آگونیست‌های PPAR γ را در بهبود اختلالات شناختی، افسردگی و اضطراب نشان می‌دهد. بر طبق مطالعات انجام شده، پیوگلیتازون به‌طور قابل توجهی بیان گیرنده PPAR- γ را در هیپوکامپ موش‌ها افزایش می‌دهد (۳۶). بنابر این محتمل است که گیرنده PPAR- γ در بروز اثرات ضد اضطراب و افسردگی پیوگلیتازون دخیل باشد. پیوگلیتازون می‌تواند از سد خونی مغزی عبور و از طریق فعال‌سازی گیرنده PPAR- γ اثرات ضد اضطراب و افسردگی داشته باشد (۳۷). در همین زمینه غلظت بالای از PPARs در قسمت‌هایی از مغز مانند هیپوکامپ و آمیگدال که با بروز اضطراب مرتبط است، یافت شده است (۳۸). مطالعات قبلی نشان داد که اثرات ضد افسردگی تیازولیدین دیون‌ها با واسطه گیرنده‌های PPAR γ صورت می‌گیرد (۳۹). مسیری است که گیرنده‌های PPAR γ از طریق آنها عمل می‌کنند اصلاح و تعدیل میزان مقاومت به انسولین در مغز است زیرا که انسولین نقش مهمی در تعدیل غلظت نوروپپتیدها و مونوآمین‌های مغز دارد. بعلاوه اینکه رابطه مثبتی بین میزان مقاومت به انسولین و شدت علائم افسردگی یافت شده است (۴۰). از طرف دیگر بین فرآیندهای التهابی مغز و پاتوفیزیولوژی افسردگی رابطه مثبتی وجود دارد (۴۱ و ۴۲). در

6. Brureau A, Zussy C, Delair B, Ogier C, Ixart G, Maurice T, et al. Deregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functions in an Alzheimer's disease rat model. *Neurobiol Aging* 2013;34:1426-39. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.015
7. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life a population study. *Diabetes Care* 2004;27:1066-70. doi: 10.2337/diacare.27.5.1066
8. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 2017;32:1075-91. doi: 10.1093/humrep/dex044
9. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124:41-7. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.024
10. Steen E, Terry BM, Rivera EJ. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease: is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005;7:63-80. doi: 10.3233/jad-2005-7107
11. de la Monte SM, Tong M, Schiano I, Didsbury J. Improved Brain Insulin/IGF Signaling and Reduced Neuroinflammation with T3D-959 in an Experimental Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2017;55:849-64. doi: 10.3233/JAD-160656
12. El-Mir MY, Detaille D, Delgado-Esteban M, Guigas B, Attia SF, ontaine E, et al. Neuroprotective role of antidiabetic drug Metformin against apoptotic cell death in primary cortical neurons. *J Mol Neurosci* 2008;34:77-87. doi: 10.1007/s12031-007-9002-1.
13. Wang J, Gallagher D, DeVito LM, Cancino GI, Tsui D, He L, et al. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. *Cell Stem Cell* 2012;11:23-35. doi: 10.1016/j.stem.2012.03.016
14. Zhao WQ, De Felice FG, Fernandez S. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *FASEB J* 2009;22:246-60. doi: 10.1096/fj.06-7703com
15. Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;9:13-33. doi: 10.3233/jad-2006-9102
16. Searcy JL, Phelps JT, Pancani T, Kadish I, Popovic J, Anderson KL, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment Improves Learning and Attenuates Pathological Markers in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2012;30:943-61. doi: 10.3233/JAD-2012-111661
17. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR- γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging* 2011;32:1626-33. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.009
18. Esposito K, Ciotola M, Merante D, Giugliano D. Rosiglitazone cools down inflammation in the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006; 26:1413-4. doi: 10.1161/01.ATV.0000223874.94624.11
19. Landreth GE, Heneka MT. Anti-inflammatory actions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2001;22:937-44. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00296-2
20. Nicolakakis N, Aboukassim T, Ongali B, Lecruc C, Fernandes P, Rosa-Neto P, et al. Complete rescue of cerebrovascular function in aged Alzheimer's disease transgenic mice by antioxidants and pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist. *Journal of Neuroscience* 2008;28:9287-96. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3348-08.2008
21. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders* 2016;18:89-101. doi: 10.1111/bdi.12373
22. Zhao Q, Wu X, Yan S. The antidepressant-like effects of pioglitazone in a chronic mild stress mouse model are associated with PPAR γ -mediated alteration of microglial activation phenotypes. *Journal of Neuroinflammation* 2016;13:259. doi: 10.1186/s12974-016-0728-y
23. Sepanjnia K, Modabbernia A, Ashrafi M, Modabbernia MJ, Akhondzadeh S. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2093-100. doi: 10.1038/npp.2012.58
24. Salehi-Sadaghiani M, Javadi-Paydar M, Gharedaghi MH, Zandieh A, Heydarpour P, Yousefzadeh-Fard Y. NMDA receptor involvement in antidepressant-like effect of pioglitazone in the forced swimming test in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 223:345-55. doi: 10.1007/s00213-012-2722-0
25. Kemp DE, Ismail-Beigi F, Ganocy SJ, Conroy C, Gao K, Obral S, et al. Use of insulin sensitizers for the treatment of major depressive disorder: a pilot study of pioglitazone for major depression accompanied by abdominal obesity. *J Affect Disord* 2012; 136:1164-73. doi: 10.1016/j.jad.2011.06.033
26. Rasgon NL, Kenna HA, Williams KE, Powers B, Wroolie T, Schatzberg AF. Rosiglitazone add-on in treatment of depressed patients with insulin resistance: a pilot study. *Scientific World Journal* 2010;10:321-8. doi: 10.1100/tsw.2010.32
27. Ying-Yiu L, Sheng-Feng T, Pei-Chun C, Yu-Min K, Yun-Wen C. Pioglitazone rescues high-fat diet-induced depression-like phenotypes and hippocampal astrocytic deficits in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021;140:111734. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111734
28. Kumar A, Vashist A, Kumar P. Potential role of pioglitazone, caffeic acid and their combination against fatigue syndrome- induced behavioural, biochemical and mitochondrial alterations in mice. *Inflammopharmacology* 2010;18:241-51. doi: 10.1007/s10787-010-0048-2.
29. Esmaeili MH, Bahar B, Salari AA. ATP-sensitive potassium-channel inhibitor glibenclamide attenuates HPAaxis hyperactivity, depression and anxiety-related symptoms in a rat model of Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin* 2018;137:265-76. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.01.001
30. Lyons DN, Zhang L, Pandya JD, Danaher RJ, Ma F, Miller CS, et al. Combination Drug Therapy of Pioglitazone and D-cycloserine Attenuates Chronic Orofacial Neuropathic Pain and Anxiety by Improving Mitochondrial Function Following Trigeminal Nerve Injury. *Clin J Pain* 2018;34:168-177. doi: 10.1097/AJP.0000000000000515
31. Jones JD, Bisaga A, Metz VE, Manubay JM, Mogali S, Ciccocioppo R, et al. The PPAR γ Agonist Pioglitazone Fails to Alter the Abuse Potential of Heroin, But Does Reduce Heroin Craving and Anxiety. *J Psychoactive Drugs* 2018;1-12. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.01.041
32. Abdallah MS, Mosalam EM, Zidan AA, Elattar KS, Zaki SA, Ramadan AN, et al. The antidiabetic metformin as an adjunct to antidepressants in patients with major depressive disorder: a proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurotherapeutics* 2020;17:1897-906. doi: 10.1007/s13311-020-00878-7.
33. Vedel KL, Charlotte RH, Thorn EC, Krag KF, Berk M, Alexander GT. Antidiabetes Agents and Incident Depression: A Nationwide Population-Based Study. *Diabetes Care* 2020;43:3050-60. doi: 10.2337/dc20-1561
34. Xu L, Ma X, Verma N, Perie L, Pendse J, Shamloo S, et al. PPAR γ agonists delay age-associated metabolic disease and extend longevity. *Aging Cell* 2020;19:13267. doi: 10.1111/acer.13267.
35. Roohafza H, Shokouh P, Sadeghi M, Alikhassy Z, Sarrafzadegan N. A Possible role for pioglitazone in the management of depressive symptoms in metabolic syndrome patients (EPICAMP Study): A double blind, randomized clinical trial. *International Scholarly Research Notices* 2014;9. doi:10.1155/2014/697617
36. Tsai SF, Wu HT, Chen PC, Chen YW, Yu M, Wang TF, et al. High-fat diet suppresses the astrocytic process arborization and downregulates the glial glutamate transporters in the hippocampus of mice. *Brain Res* 2018;1700:66-77. doi: 10.1016/j.brainres.2018.07.017

37. Gold PW, Licinio J, Pavlatou MG. Pathological parainflammation and endoplasmic reticulum stress in depression: potential translational targets through the CNS insulin, klotho and PPAR- γ systems. *Mol Psychiatry* 2013;18:154-65. doi: 10.1038/mp.2012.167
38. Randy LH, Guoying B. Agonism of peroxisome proliferator receptor-gamma may have therapeutic potential for neuroinflammation and parkinson's disease. *Curr Neuropharmacol* 2007;5:35-46. doi:10.2174/157015907780077123
39. Sadaghiani MS, Javadi-Paydar M, Gharedaghi MH, Fard YY, Dehpour AR. Antidepressant-like effect of pioglitazone in the forced swimming test in mice: the role of PPAR-gamma receptor and nitric oxide pathway. *Behavioural Brain Research* 2011;224:336-43. doi: 10.1016/j.bbr.2011.06.011
40. Timonen M, Laakso M, Jokelainen J, Rajala U, Meyer-Rochow VB, Keinänen-Kiukaanniemi S. Insulin resistance and depression: cross sectional study. *British Medical Journal* 2005;330:17-8. doi: 10.1136/bmj.38313.513310.F71
41. Colle R, de Larminat D, Rotenberg S. PPAR- γ agonists for the treatment of major depression: a review. *Pharmacopsychiatry* 2016; 50:49-55. doi: 10.1055/s-0042-120120
42. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology* 2006;27:24-31. doi: 10.1016/j.it.2005.11.006
43. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2375-2394. doi: 10.1038/npp.2011.151
44. Lotrich FE. Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain Research* 2015;1617:113-25. doi: 10.1016/j.brainres.2014.06.032
45. Pancani T, Phelps JT, Searcy JL, Kilgore MW, Chen KC, Porter NM, et al. Distinct modulation of voltage-gated and ligand-gated Ca²⁺ currents by PPAR-gamma agonists in cultured hippocampal neurons. *J Neurochem* 2009;109:1800-11. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06107.x
46. Kalonia H, Kumar P, Kumar A. Pioglitazone ameliorates behavioral, biochemical and cellular alterations in quinolinic acid induced neurotoxicity: possible role of peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR γ) in Huntington's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2010;96:115-24. doi: 10.1016/j.pbb.2010.04.018.
47. Gold PW, Licinio J, Pavlatou MG. Pathological parainflammation and endoplasmic reticulum stress in depression: potential translational targets through the CNS insulin, klotho and PPAR- γ systems. *Mol Psychiatry* 2013;18:154-65. doi: 10.1038/mp.2012.167



The Effects of Chronic Administration of Pioglitazone on Anxiety and Depression in Streptozotocin Rat Model of Alzheimer's Disease

Mohammad Sofiabadi (Ph.D.)¹, Mohammad Hosein Esmaili (Ph.D.)^{1*}, Hashem Haghdoost Yazdi (Ph.D.)¹, Pouria Moghimi Azar (Medical Student)²

1- Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

2- Student Research Committee, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Received: 30 October 2021, Accepted: 13 February 2022

Abstract:

Introduction: Alzheimer's disease (AD) patients suffer from anxiety and depression. Pioglitazone (PIOG) is effective in the treatment of neurodegenerative diseases. The present study aimed to investigate the therapeutic efficacy of PIOG on anxiety and depression symptoms in the Streptozotocin (STZ) rat model of AD.

Methods: All the animals were divided into six groups: Control, DMSO, PIOG, sham-operated, STZ, and STZ plus DMSO or PIOG. For induction of AD, STZ (3mg/kg, 5 μ l/injection site) was injected into the lateral ventricles. After injection of PIOG (10 μ l) or DMSO for 21 days, the behavioral tests were performed using sucrose preference, light-dark box, and elevated plus maze test.

Results: The results showed that the STZ injection significantly reduced the entries, duration of presence in the light compartment and open arm of the elevated plus maze, and a percentage of sucrose preference compared to the control group. PIOG treatment in STZ-treated rats significantly increased the entries, duration of presence in the light compartment and open arm of the elevated plus maze, and a percentage of sucrose preference that indicated anti-depression and anxiolytic-like effects.

Conclusion: Based on our findings, the PIOG injection can reduce anxiety and depression-related behaviors in Alzheimer's rats.

Keywords: Anxiety, Depression, Alzheimer's disease, Pioglitazone, STZ, Plus maze, Sucrose preference.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: MH. Esmaili, Email: esmail66@yahoo.com

Citation: Sofiabadi M, Esmaili MH, Haghdoost Yazdi H, Moghimi Azar P. The effects of chronic administration of pioglitazone on anxiety and depression in streptozotocin rat model of alzheimer's disease. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2023;18(1):23-30.