



اثر بربرین هیدروکلراید بر اختلالات عملکرد حرکتی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با

استرپتوزوتوسین

مهناز مصری پورعلویجه^{۱*}، حمید کلالیان مقدم^۲، غلامحسین واعظی^۳

۱- دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان - دانشکده علوم پایه - دانشجوی دکتری فیزیولوژی. ۲- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود - دانشکده پزشکی - گروه فیزیولوژی - استادیار. ۳- دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان - دانشکده علوم پایه - استادیار.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۳۰، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۴/۱۱

چکیده

مقدمه: بیماری دیابت منجر به بروز اختلالات حرکتی گردیده و بربرین هیدروکلراید، آلکالوئیدی با آثار متعدد ضد دیابتی و آنتی‌اکسیدان می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر بربرین هیدروکلراید بر اختلالات حرکتی ناشی از دیابت در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار انتخاب و به‌طور تصادفی به پنج گروه مساوی: شاهد، شاهد تیمار شده با بربرین هیدروکلراید (۱۰۰ mg/kg)، دیابتی و دیابتی تیمار شده با بربرین هیدروکلراید (۱۰۰ mg/kg و ۵۰) تقسیم شدند. دیابت با تزریق استرپتوزوتوسین با دوز ۵۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت درون صفاقی القاء گردید. یک هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین، تیمار با بربرین هیدروکلراید با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/روز به‌مدت شش هفته به‌صورت خوراکی انجام شد. اندازه‌گیری قندخون نیز در هفته‌های ۱، ۳، ۵ و ۷ از طریق سیاهرگ دمی به‌عمل آمد و در پایان هفته ششم و هفتم، گروه‌ها با آزمون‌های رفتاری، سطح شیب‌دار، بارفیکس و ماز لا مورد ارزیابی قرار گرفتند. **نتایج:** گروه دیابتی تیمار شده با بربرین هیدروکلراید (۱۰۰ mg/kg و ۵۰) بهبودی قابل‌توجهی را در مقایسه با گروه دیابتی در آزمون‌های سطح شیب‌دار، بارفیکس و ماز لا نشان دادند. **نتیجه‌گیری:** تجویز بربرین هیدروکلراید به‌مدت شش هفته منجر به بهبود اختلالات حرکتی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می‌شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت ملیتوس، بربرین هیدروکلراید، عملکرد حرکتی، ماز لا، سطح شیب‌دار، بارفیکس.

Original Article

Knowledge & Health 2014;8(4):181-186

The Effect of Berberine Hydrochloride on Motor Function Impairment in Streptozotocin- Induced Diabetic Rats

Mahnaz Mesripour Alavijeh^{1*}, Hamid Kalalian Moghaddam², Gholamhasan Vaezi³

1- Ph.D. Student, Basic Science Faculty, Islamic Azad University, Damghan, Iran. 2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahrud University of Medical Sciences, Shahrud, Iran. 3- Assistant Professor, Basic Science Faculty, Islamic Azad University, Damghan, Iran.

Abstract:

Introduction: Diabetes induce motor function impairment. Berberine is an isoquinoline alkaloid that has multiple pharmacological effects including anti-diabetic and antioxidant activity.

Methods: 40 male wistar rats were randomly selected and allocated to 5 equal groups: Control, Control berberine-treated (100 mg/kg), diabetic, and berberine-treated diabetic (50, 100 mg/kg). Diabetes was induced by STZ administration at the dose of 55 mg/kg through i.p. route. Berberine hydrochloride was administered p.o. at doses of 50 and 100 mg/kg/day 1 week after STZ injection for a period of 6 weeks. Blood samples were taken from the tail vein in 1, 3, 5, and 7 weeks after STZ injection to measure blood glucose levels. Behavioral tests including y maze task, inclend plane and barfix were performed at the end of 6th and 7th weeks.

Results: diabetic Berberine-treated groups (50, 100 mg/kg/day) has significant improvement rather than diabetic group in inclend plane test and y maze task.

Conclusion: Berberine hydrochloride administration for 6 weeks improves motor function impairment in streptozotocin- induced diabetic rats.

Keywords: Diabetes mellitus, Berberine hydrochloride, Motor function, Y maze, Inclend plane, Barfix.

Conflict of Interest: No

Received: 19 January 2013

Accepted: 2 July 2013

*Corresponding author: M. Mesripour Alavijeh, Email: shahrood_alavi@yahoo.com

مقدمه

بیماری دیابت، مجموعه‌ای از اختلالات پیچیده در متابولیسم پروتئین، چربی و کربوهیدرات‌ها می‌باشد که بر اثر کمبود یا کاهش نسبی انسولین و یا کاهش حساسیت بافت‌ها نسبت به انسولین ایجاد می‌شود (۱). دیابت عوارض متابولیکی حاد نظیر کتواسیدوز، اغمای هیپراسمولار و یا عوارض مزمن نامطلوب نظیر: نوروپاتی (۲)، نوروپاتی (۳)، رتینوپاتی (۴)، ضایعات پوستی و نیز اختلالات متعددی در سیستم قلب و گردش خون ایجاد می‌نماید (۵).

تحقیقات قبلی نشان داده که افزایش قند خون از چند مسیر جداگانه استرس اکسیداتیو را القا می‌نماید، از جمله می‌توان به عدم تعادل اکسیداسیون و احیاء، افزایش فعالیت آلدوزدوکتاز (۶)، افزایش محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون (۳)، تغییر در فعالیت پروتئین کیناز C، اختلال در تعادل پروستاگلندینها (۷ و ۸) و افزایش تولید سوپراکسیدهای میتوکندریایی را نام برد (۹). عوامل ایجادکننده استرس اکسیداتیو باعث عدم توازن محصولات رادیکالی آزاد و مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان گردیده و آسیب‌های بافتی بالقوه‌ای را در بافت‌های مختلف ایجاد می‌نمایند (۱۰).

نوروپاتی یکی از مهمترین مشکلات بالینی و یکی از علل مرگ‌ومیر بیماران دیابتی است. براساس یافته‌های تحقیقاتی جدید، ظهور دیابت با تغییرات ساختمانی و عملکردی در فیبرهای عصبی همراه بوده (۱۱) و از دست دادن قدرت عضلانی در بیماران دیابتی به دلیل از دست دادن آکسون‌ها و نقص شبکه عصبی ناشی از دیابت است (۱۲). تاکنون تحقیقات زیادی در ارتباط با دیابت و نوروپاتی محیطی به انجام رسیده، اما در مورد آثار دیابت بر سیستم اعصاب مرکزی، به‌ویژه تغییرات رفتاری ناشی از آن، شامل اختلالات حرکتی اطلاعات محدودی در دسترس می‌باشد (۱۲ و ۱۳). عدم کنترل قندخون و هیپوانسولینمی در دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین سبب تضعیف قابل ملاحظه‌ای در پاسخ حرکتی اندام حرکتی جلویی در منطقه حرکتی کورتکس مغزی موش صحرایی دیابتی می‌شود (۱۴). در بیماران با دیابت کنترل نشده، فیبرهای عضلانی نمی‌توانند قندخون را دریافت کنند و این گرسنگی منجر به استفاده از منابع سوخت‌وسازی دیگر به‌ویژه پروتئین‌های درون‌زاد شده که سبب آتروفی عضلانی می‌شود (۱۵).

بربرین هیدروکلراید آلکالوئیدی گیاهی با تاریخ درمانی بسیار طولانی است که در طب سنتی چین و هند و ایران کاربرد داشته است. این آلکالوئید در ریشه، ریزوم، ساقه و پوست بسیاری از گیاهان خانواده Coptis chinesis و Berberis vulgaris وجود دارد (۱۶). این ترکیب دارای آثار ضد میکروبی و ضد پروتوزوایی و ضد اسهالی و ضد سرطانی و کاهنده چربی و فشارخون و ضد التهابی و ضد دیابتی است. بربرین آثار متعددی را بر متابولیسم کربوهیدرات و چربی‌ها اعمال می‌نماید، از جمله بیان

mRNA گیرنده انسولین را از طریق پروتئین کیناز C به‌عنوان یک پروموتور در کشت‌های سلولی کبد انسان و ماهیچه اسکلتی افزایش می‌دهد (۱۷). هم‌چنین از تخریب سلول‌های پانکراس به‌ویژه سلول‌های β در مقابل استرس اکسیداتیو در موش‌های صحرایی دیابتی جلوگیری نموده (۱۸)، اثری مہاری بر لیپواکسیژناز (۱۹) و گزانتین‌اکسیداز (۲۰) اعمال می‌نماید. این آنزیم‌ها، دو منبع مهم تولید گونه‌های اکسیژن فعال (Reactive oxygen species) بوده و این توانایی، بیانگر خاصیت آنتی‌اکسیدانی بربرین هیدروکلراید می‌باشد. باتوجه به شواهد متعدد که نشان‌دهنده نقش مؤثر بربرین هیدروکلراید در کاهش عوارض هیپرگلیسمی و تنظیم اختلالات اکسیداتیو می‌باشد، به‌نظر می‌رسد، بربرین هیدروکلراید در دوز فارماکولوژیک به‌طور درازمدت می‌تواند اختلالات حرکتی ناشی از القای دیابت را بهبود بخشد که این فرضیه در این مطالعه مورد آزمون قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

جهت انجام این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی نر، نژاد ویستار با وزن متوسط 40 ± 240 گرم خریداری شده از مؤسسه پاستور کرج استفاده شد. نمونه‌ها به‌منظور انطباق با محیط، از یک هفته قبل از شروع آزمایش، در محیط آزمایشگاه با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد قرار گرفته و به‌طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. قابل ذکر است که نکات اخلاقی در رابطه با نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی در تمام مدت کار رعایت گردید. موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به پنج گروه ۸ تایی تقسیم شدند: گروه شاهد، شاهد تیمار شده با بربرین هیدروکلراید (۱۰۰ mg/kg)، دیابتی، دیابتی تیمار شده با بربرین هیدروکلراید (با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم). داروهای به‌کار رفته در این آزمایش نیز شامل: بربرین هیدروکلراید و استرپتوزوتوسین بودند، که همگی از شرکت سیگما خریداری شدند.

القای دیابت با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (۵۵ mg/kg.ip) حل شده در بافر سیترات (۰/۵M با pH=۴/۵) انجام شد. سنجش قند خون، یک هفته بعد از تزریق (STZ) و با استفاده از خون سیاهرگ دمی، به کمک دستگاه کلوگوکارد ۰۱ USA انجام و موش‌های صحرایی دارای قندخون بالاتر ۳۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر دیابتی در نظر گرفته شدند. گروه‌های درمانی به‌مدت ۶ هفته، داروی بربرین هیدروکلراید را با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت گاوژ دریافت و گروه شاهد تیمار شده، بربرین هیدروکلراید را به‌صورت گاوژ با دوز ۱۰۰ mg/kg دریافت نمودند. وزن و قند گروه‌ها هر دو هفته یک بار اندازه‌گیری شد. از آنجا که آثار اختلالات حرکتی ناشی از دیابت بعد از گذشت شش هفته از دیابتی شدن مشهود می‌شود، لذا آزمون ماز، در پایان هفته ششم پس از تزریق استرپتوزوتوسین، انجام گردید. طول و عرض و ارتفاع هر بازوی

معناداری کاهش می‌یابد ($P < 0.001$) همچنین از هفته پنجم به بعد وزن بدن گروه‌های دیابتی تیمار شده با بربرین هیدروکلراید (۱۰۰ و ۵۰ mg/kg) به‌طور وابسته به دوز، نسبت به گروه دیابتی افزایش معناداری را نشان داد. از هفته پنجم به بعد، گروه شاهد تیمار با دارو (دوز ۱۰۰ mg/kg) نیز کاهش معناداری ($P < 0.001$) را نسبت به گروه شاهد نشان داد (جدول ۱).

ارزیابی میزان قند خون گروه‌ها نیز هر دو هفته یک بار نشان داد که قند خون هفته اول حیوانات دیابتی تیمار شده با بربرین (۱۰۰ و ۵۰ mg/kg) تفاوت معناداری با قند خون حیوانات دیابتی نداشته اما بعد از هفته پنجم به بعد قند خون حیوانات دیابتی تیمار شده با بربرین به‌طور وابسته به دوز (۱۰۰ و ۵۰ mg/kg) نسبت به گروه دیابتی کاهش معناداری را نشان می‌دهند (جدول ۱).

مقایسه میانگین تعداد حرکت موش‌های صحرایی در تمامی بازوهای ماز Y در نمودار ۱ نشان داده شده است. در هفته هفتم، گروه دیابتی تیمار شده با دوز ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg افزایش معناداری را نسبت به گروه دیابتی در تعداد حرکات نشان داده‌اند.

مقایسه تعداد ایستادن موش‌های صحرایی در تمامی بازوهای ماز Y در هفته ششم و هفتم در نمودار ۲ نشان داده شده است. در هفته هفتم گروه‌های دیابتی تیمار شده با دوز ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم دارو، افزایش معناداری را نسبت به گروه دیابتی نشان داده‌اند ($P < 0.05$).

مقایسه میزان فعالیت حرکتی بازوها و دستان در هفته هفتم نیز مشخص نمود که گروه‌های دیابتی تیمار شده با دوز ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg افزایش معناداری را نسبت به گروه دیابتی در مدت زمان مقاومت در برابر افتادن در بارفیکس نشان می‌دهند (نمودار ۳).

مقایسه میزان عملکرد حرکتی در آزمون سطح شیب‌دار در هفته هفتم نیز مشخص نمود که گروه‌های دیابتی تیمار شده با دوز ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg افزایش معناداری را نسبت به گروه دیابتی در میانگین زاویه مقاومت در برابر افتادن در سطح شیب‌دار نشان دادند (نمودار ۴).

مازی، به ترتیب ۵۰ در ۱۵ در ۳۰ سانتی‌متر بود. ابتدا اجازه داده می‌شود تا حیوان برای مدت ۵ دقیقه در بین سه بازو رفت و آمد کند. در تمام این مدت حرکت جانور، فیلم‌برداری می‌شود. پس از فیلم‌برداری تعداد دفعات حرکت و تعداد دفعات ایستادن روی دو پای عقب در تمامی بازوها، محاسبه می‌شود (۲۱).

جهت ارزیابی میزان فعالیت حرکتی از سطح شیب‌دار (Inclend plane) استفاده گردید. در این آزمون، ابتدا سطح شیب‌دار را موازی با سطح زمین قرار داده (صفر درجه)، پس از قرار دادن حیوان بر روی سطح شیب‌دار هر ۵ ثانیه یک بار زاویه شیب را ۵ درجه افزایش داده و آخرین درجه‌ای که موش صحرایی می‌توانست خود را در برابر افتادن نگه دارد، به‌عنوان بیشینه فعالیت حرکتی درج گردیده، سپس جهت محاسبه نیروی مقاومتی که حیوان در برابر افتادن اعمال می‌کند، از رابطه $F = mg \cdot \sin \alpha$ استفاده گردید.

جهت آزمون سنجش میزان فعالیت حرکتی بازوها و دستان، مدت زمان گرفتن میله بارفیکس (Barfix) نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور، میله‌ای به قطر ۰/۵ سانتی‌متر را در مکعبی به ابعاد ۲۰ در ۴۰ سانتی‌متر در ارتفاع ۱۲۰ سانتی‌متر سطح زمین قرار داده شد، مدت زمانی که موش در میله بارفیکس در برابر افتادن مقاومت می‌کرد توسط دوربین فیلم‌برداری و سپس یادداشت گردید شایان ذکر است، مدت زمانی که حیوان با دو دست و بدون استفاده از پا و یا دم، خود را آویزان نگه می‌داشت، به‌عنوان میزان فعالیت حرکتی بازوها و دستان، در نظر گرفته شد.

مقایسه میانگین نمرات گروه‌ها با کمک برنامه Prism و آزمون آنالیز واریانس انجام شد. گروه‌های درمانی با بربرین یک بار نسبت به گروه شاهد و بار دیگر نسبت به گروه دیابتی مورد مقایسه قرار گرفتند. در تمام آزمون‌ها $P < 0.05$ به‌عنوان سطح معنادار در نظر گرفته شد.

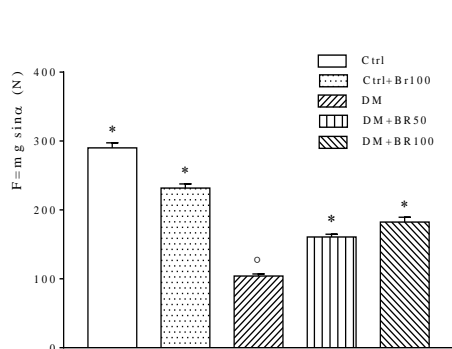
نتایج

اندازه‌گیری وزن گروه‌ها هر دو هفته یک‌بار مشخص نمود که از هفته سوم به بعد وزن نمونه‌ها در گروه دیابتی نسبت به شاهد به‌طور

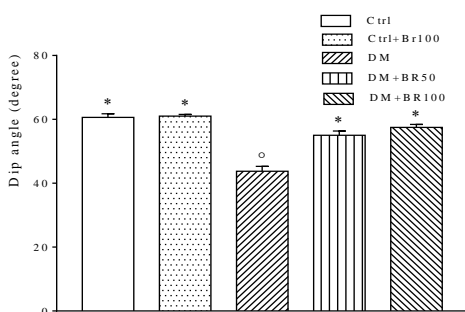
جدول ۱- مقایسه (میانگین \pm انحراف معیار) وزن و قند بین گروه‌های مختلف در طول دوره مطالعه

گروه	گلوکز خون (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)				وزن بدن (گرم)			
	هفته اول	هفته سوم	هفته پنجم	هفته هفتم	هفته اول	هفته سوم	هفته پنجم	هفته هفتم
شاهد	۱۰۲/۴ \pm ۱۱/۷ [*]	۹۷ \pm ۷/۶ [*]	۹۸/۶۳ \pm ۹/۲ [*]	۹۷/۵ \pm ۷/۴ [*]	۲۴۲/۳ \pm ۲۳/۶	۲۶۲/۳ \pm ۲۲/۹ [*]	۲۱۰/۹ \pm ۲۵/۰ [*]	۲۳۴/۴ \pm ۲۳/۷ [*]
شاهد+دارو (۱۰۰ mg/kg)	۸۴/۷ \pm ۶/۰ [*]	۸۳ \pm ۶/۶ [*]	۷۷/۰ \pm ۶/۴ [*]	۷۳/۵ \pm ۴/۰ [*]	۲۳۳/۰ \pm ۱۶/۰	۲۴۵/۰ \pm ۱۹/۵ [*]	۲۵۴/۳ \pm ۲۳/۵ [*]	۲۶۵/۴ \pm ۲۲/۲ [*]
دیابتی	۴۷۴/۳ \pm ۷۵/۸ [*]	۵۱۱/۴ \pm ۶۵/۶ [*]	۵۴۶/۸ \pm ۵۳/۷ [*]	۵۶۷/۳ \pm ۶۳/۸ [*]	۲۳۲/۰ \pm ۱۷/۷	۲۰۱/۴ \pm ۲۷/۰ [*]	۱۷۷/۸ \pm ۲۹/۷ [*]	۱۵۲/۰ \pm ۱۹/۲ [*]
دیابتی+دارو (۵۰ mg/kg)	۴۷۵/۹ \pm ۱۱/۹ [*]	۴۶۶/۱ \pm ۹۸/۵ [*]	۴۳۹/۸ \pm ۹۶/۷ [*]	۴۳۰/۸ \pm ۹۵/۴ [*]	۲۴۶/۴ \pm ۱۶/۷	۲۲۴/۴ \pm ۱۷/۳	۲۱۱/۳ \pm ۲۰/۷ [*]	۱۹۷/۶ \pm ۲۱/۷ [*]
دیابتی+دارو (۱۰۰ mg/kg)	۴۷۰/۴ \pm ۱۲/۲ [*]	۴۲۸/۹ \pm ۱۰/۶/۵ [*]	۴۰۱/۹ \pm ۸۶/۷ [*]	۳۹۵/۰ \pm ۸۰/۵ [*]	۲۵۰/۰ \pm ۲۲/۸	۲۳۳/۸ \pm ۲۴/۶	۲۲۲/۸ \pm ۲۶/۴ [*]	۲۱۷/۱ \pm ۲۷/۱ [*]

^{*} نشان‌دهنده اختلاف معنادار میانگین وزن و قند با گروه شاهد، * نشان‌دهنده اختلاف معنادار میانگین وزن و قند با گروه دیابتی



نمودار ۴- مقایسه زاویه مقاومت در برابر افتادن در سطح شیب‌دار در هفته هفتم در گروه‌های تحت مطالعه

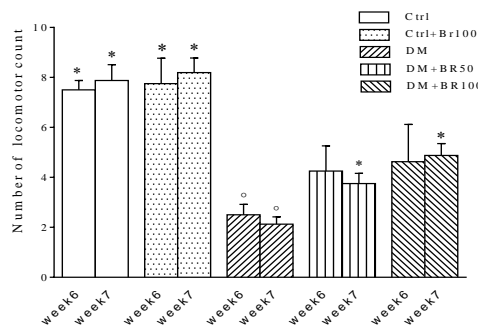


نمودار ۵- مقایسه نیروی مقاومت در برابر افتادن در سطح شیب‌دار در هفته هفتم در گروه‌های تحت مطالعه

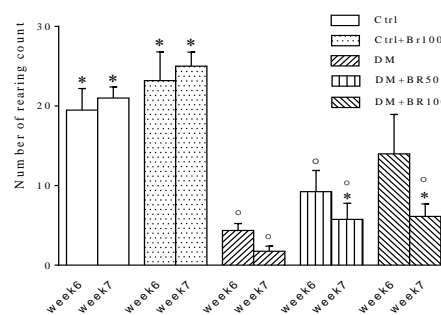
بحث

در این مطالعه نشان داده شد که تجویز خوراکی بربرین هیدروکلراید در موش‌های صحرایی دیابتی، به مدت شش هفته علاوه بر کاهش قندخون، به طور معناداری سبب افزایش عملکرد حرکتی حیوان گردید. در واقع افزایش تعداد حرکات و نیز ایستادن در تمامی بازوها، افزایش زاویه مقاومت در برابر افتادن از سطح شیب‌دار، نشان‌دهنده تأثیر بربرین هیدروکلراید در پیشگیری از ایجاد اختلالات عملکرد حرکتی، توانایی و افزایش قدرت عضلانی در گروه‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می‌باشد.

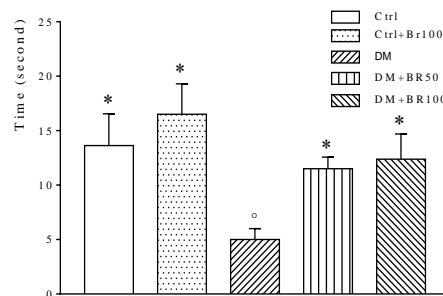
آندرسون و همکاران نشان دادند متعاقب تحلیل آکسونی و اختلال عملکرد نورون‌ها در بیماران دیابتی، عملکرد حرکتی کاهش می‌یابد (۱۲). همچنین نظر به توانایی آنتی‌اکسیدان و خواص ضدالتهابی بربرین هیدروکلراید، به نظر می‌رسد که این دارو با مهار سیکواکسیژناز ۲ و کاهش پروستاگلاندین E2، قادر است نقش ترمیمی در سیستم عصبی ایفا نموده (۲۱ و ۲۲) و در بهبود اختلالات حرکتی ناشی از دیابت مؤثر واقع شود. همچنین برخی از محققین نشان داده‌اند که بربرین هیدروکلراید منجر به افزایش اینترلوکین 1β و نیتریک اکساید سنتتاز



نمودار ۱- مقایسه تعداد حرکت در همه بازوهای ماز Y در هفته ششم و هفتم در گروه‌های تحت مطالعه



نمودار ۲- مقایسه تعداد ایستادن در همه بازوهای ماز Y در هفته ششم و هفتم در گروه‌های مختلف تحت مطالعه



نمودار ۳- مقایسه مدت زمان مقاومت در برابر افتادن در بارفیکس در هفته هفتم در گروه‌های تحت مطالعه

مقایسه نیروی مقاومت در برابر افتادن در سطح شیب‌دار در هفته هفتم نیز مشخص نمود که گروه‌های دیابتی تیمار شده با دوز ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم افزایش معناداری را نسبت به گروه دیابتی (نمودار ۵) نشان دادند ($P < 0.01$).

آنتی اکسیدان در بیماران دیابتی و تأثیر بربرین با توجه به نقش آنتی اکسیدانی آن تأکید می نماید (۳۹). همچنین محققین نشان داده اند که بربرین هیدروکلراید قادر است، از تخریب سلول های پانکراس به ویژه سلول های β در مقابل استرس اکسیداتیو در رت های دیابتی نیز جلوگیری نماید (۱۸) و با این مکانیسم موجب افزایش ترشح انسولین در حیوانات دیابتی شود. شایان ذکر است بربرین هیدروکلراید اثری مهاری بر لیپواکسیژناز (۱۹) و گزانتین اکسیداز (۲۰) اعمال می نماید. این آنزیم ها، منابع مهم ایجادکننده ROS بوده و این توانایی بیانگر خاصیت آنتی اکسیدان بربرین هیدروکلراید می باشد که بخشی از آثار محافظت نوری این دارو در بهبود اختلالات حرکتی، را به این مکانیسم نسبت می دهند.

باتوجه به خواص ذکر شده در پژوهش های قبل و نتایج بدست آمده در این مطالعه، به نظر می رسد که این دارو به سبب خصوصیات فارماکولوژیک خود با نقش کاهش دهنده استرس اکسیداتیو و افزایش فعالیت سیستم آنتی اکسیدان که در پژوهش های قبلی نشان داده شده است از یک سو و کاهش قند خون حیوانات دیابتی از سوی دیگر قادر است نقش مؤثری در بهبود نوروپاتی های ناشی از دیابت ایفا نماید که باید مورد بررسی بیشتری قرار گیرد. همچنین باتوجه به عوارض جانبی داروهای شیمیایی نسبت به داروهای گیاهی و انجام کارآزمایی های بالینی و تأیید آثار احتمالی آن در نمونه های انسانی امید می رود که بتوان از این دارو به عنوان یک داروی مکمل در بهبود اختلالات حرکتی بیماران دیابتی استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود وظیفه می دانند که از زحمات سرکار خانم نوروزی مسئول محترم آزمایشگاه دانشکده بهداشت شاهرود، سرکار خانم داوردوست و سرکار خانم فضلی کارشناسان محترم آزمایشگاه دانشکده بهداشت شاهرود تشکر و قدردانی نمایند.

References

- Guyton AC, Hall JE, Medical physiology, Elsevier Sandes. 11th ed. 2006.p.1001-1008.
- Pop-Busui I R, Sima A, Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:257-273.
- Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004; 53:131-42.
- Jawa A, Kcomt J, Fonseca VA. Diabetic neuropathy and retinopathy. *Med Clin Nort America* 2004;88(4):1001-36.
- Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care* 2005;23(2):68-74.
- Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada Ri R, Baba M, Hohman TC, Yabe-Nishimura C, Kokai Y. Neuropathy in diabetic mice over expressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. *Brain* 2001;124:2448-2458.

القایی (Inducible nitric oxide synthase) گردیده، قادر است فعالیت فاگوسیتوزی ماکروفاژ را افزایش دهد. به نظر می رسد اینترلوکین 1β موجب القاء میکروگلیاهای ماکروفاژی و آستروسیت ها شده، تولید و ترشح فاکتور رشد شبه انسولینی ماکروفاژها را تحریک نموده منجر به بازسازی میلین و ترمیم بافت مغز می شود. همچنین فقدان نیتریک اکساید سنتتاز القایی منتج به تخریب نوری و فعالیت کاسپاز ۳ می شود. لذا به نظر می رسد، بربرین قادر است پاتوژن دیابت را از طریق افزایش بیان نیتریک اکساید سنتتاز القایی نیز بهبود بخشد (۲۳).

بربرین هیدروکلراید اثر مهاری بر آنزیم استیل کولین استراز و منو-آمینواکسیداز داشته (۲۴-۲۶)، سطح نوراپی نفرین، سروتونین، دوپامین مغز را به ویژه در هیپوکمپ و قشر فرونتال افزایش می دهد (۲۷ و ۲۸). دیر و همکارانش نیز نشان دادند که بربرین هیدروکلراید، نقش معکوس و آنتاگونیستی برگیرنده آلفا ۲ آدرنژیک در غشای سلول پس سیناپسی ایفا نموده، سبب افزایش نوروترنسمیترهای آدرنژیک می شود (۲۹). لذا نقش بربرین هیدروکلراید در پیشگیری از آثار مخرب ناشی از دیابت را می توان تا حدودی به تعدیل عملکرد نوروترنسمیترها نسبت داد. همچنین نتایج به دست آمده نشان داد که در گروه شاهد تیمار شده، مصرف طولانی مدت دارو اثر تعدیل کننده ای بر وزن گذاشته و مانع از افزایش وزن شدید و چاقی نمونه ها می گردد.

در مجموع پژوهش های قبلی درباره اختلال در عملکرد حرکتی بیماران دیابتی نشان داده که ارتباط معناداری، بین هیپرگلیسمی و این اختلالات وجود دارد (۱۲، ۳۰ و ۳۱) که با پژوهش ما در این زمینه تطابق دارد. امریک و همکاران نیز نشان دادند که عدم کنترل قندخون و هیپوانسولینمی در مدل دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین سبب کاهش توانایی حرکتی اندام حرکتی جلویی در منطقه حرکتی کورتکس مغزی موش صحرایی دیابتی می شود (۱۴).

شایان ذکر است که در بیماران با دیابت کنترل نشده، فیبرهای عضلانی نمی توانند قندخون را دریافت کنند و این گرسنگی منجر به استفاده از منابع سوخت و سازی دیگر به ویژه پروتئین های درون زاد گردیده، آتروفی عضلانی ایجاد می نماید (۱۵). همچنین در مدل های سلولی شامل: سلول های ماهیچه ای رده (L6) و (C2C12) و سلول های آدیپوسیت رده (3T3-L1) (۳۲-۳۶) نشان داده شد که بربرین قادر است در حضور انسولین، مصرف و جذب گلوکز را افزایش دهد و در واقع محرک قوی برای مصرف گلوکز می باشد. گروه های متعددی نیز در حال بررسی اثر بربرین بر انتقال دهنده های گلوکز هستند. دو گروه گزارش داده اند بربرین قادر به تحریک بیان گیرنده های گلوکزی GLUT4 می باشد (۳۷ و ۳۸) لذا شاید بتوان بخشی از آثار بربرین هیدروکلراید در پیشگیری از اختلالات مرتبط با عملکرد حرکتی در دیابت را به نقش این دارو در کاهش قند در نمونه های دیابتی نسبت داد. علاوه بر این آزمایش های متعددی بر نقش مخرب استرس اکسیداتیو و کاهش سیستم های دفاع

7. Pop-Busui R, Marinescu V, Van Huysen C, Li F, Sullivan K, Greene DA, Larkin D, Stevens MJ. Dissection of metabolic, vascular and nerve conduction interrelationships in experimental diabetic neuropathy by cyclooxygenase inhibition and acetyl-L-carnitine administration. *Diabetes* 2002;51:2619-2628.
8. Kellogg A, Pop-Busui R. Peripheral nerve dysfunction in experimental diabetes is mediated by cyclooxygenase-2 and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2005;17:1521-1529.
9. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-790.
10. Liu Q, Chen L, Hu L, Guo Y, Shen X. Small molecules from natural sources, targeting signaling pathways in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010;1799:854-865.
11. Galer BS, Ganas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47:123-128.
12. Andersen H, Stalberg E, Gjerstad MD, Jakobsen J: Association of muscle strength and electrophysiological measures of reinnervation in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1998;21:1647-1654.
13. Biessels GJ, Smale S, Duis SE, Kamal A, Gispen WH. The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *J Neurol Sci* 2001;182:99-106.
14. Emerick AJ, Richards MP, Kartje GL, Neafsey EJ, Stubbs Jr. EB. Experimental diabetes attenuates cerebral cortical-evoked forelimb motor responses. *Diabetes* 2005;54:2764-2771.
15. Goodman MH. The pancreas and regulation of metabolism. In Mountcastle VB (ed): *Medical Physiology*, ed 14. St. Louis, MO, The CV Mosby Co, 1980; pp 1638-1673
16. Vuddanda PR, Chakraborty S, Singh S. Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities. *Drugs* 2010;10:1297-1307.
17. Kong WJ, Zhang H, Song DQ, Xue R, Zhao W, Wei J, et al. Berberine reduce insulin resistance through protein kinase C-dependent up regulation of insulin receptor expression. *Metabolism* 2009;58:109-19.
18. Zhou J, Zhou S, Tang J, Zhang K, Guang L, Huang Y, et al. Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/ high-fat diet-induced diabetic rats, *European Journal of Pharmacology* 606 2009;262-268.
19. Sharma B, Salunke R, Balomajumder C, Daniel S, Roy P. Anti-diabetic potential of alkaloid rich fraction from *Capparis decidua* on diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2009;127:457-462.
20. Wang HD, Lu DX, Qi RB. Therapeutic strategies targeting the LPS signaling and cytokines. *Pathophysiology* 2009;16:291-296.
21. Yoo KY, Hwang IK, Kim JD, Kang IJ, Park J, Yi JS, et al. Antiinflammatory effect of the ethanol extract of *Berberis koreana* in a gerbil model of cerebral ischemia/ reperfusion. *Phytother Res* 2008;22:1527-1532.
22. Qu R. *Herbology*. 1st ed. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Press, 2006.
23. Zhu F, Qian C. Berberine chloride can ameliorate the spatial memory impairment and increase the expression of interleukin-1beta and inducible nitric oxide synthase in the rat model of Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* 2006;7:78.
24. Kuznetsova LP, Nikol'skaia EB, Sochilina EE, Faddeeva MD. Inhibition of human blood acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase by some alkaloids. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology* 2002;38(1):35-39.
25. Kong LD, Cheng CH, Tan RX. Monoamine oxidase inhibitors from rhizoma of *Coptis chinensis*. *Planta Med* 2001;67:74-76.
26. Kuznetsova LP, Sochilina EE, Faddeeva MD, Iagodina OV. Effect of some isoquinoline alkaloids on enzymatic activity of acetylcholinesterase and monoamine oxidase. *Ukr Biokhim Zh* 2005;77:147-153.
27. Peng WH, Lo KL, Lee YH, Hung TH, Lin YC. Berberine produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice. *Life Sci* 2007;81:933-938.
28. Peng WH, Wu CR, Chen CS, Chen CF, Leu ZC, Hsieh MT. Anxiolytic effect of berberine on exploratory activity of the mouse in two experimental anxiety models: interaction with drugs acting at 5-HT receptors. *Life Sci* 2004;75:2451-2462.
29. Dhir A, Kulkarni SK. Effect of addition of yohimbine (alpha-2-receptor antagonist) to the antidepressant activity of fluoxetine or venlafaxine in the mouse forced swim test. *Pharmacology* 2007;80:239-243.
30. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1543-1548.
31. Lesniewski LA, Miller TA, Armstrong RB. Mechanisms of force loss in diabetic mouse skeletal muscle. *Muscle Nerve* 2003;28: 493-500.
32. Zhou L, Yang Y, Wang X, Liu S, Shang W, Yuan G, et al. Berberine stimulates glucose transport through a mechanism distinct from insulin. *Metabolism* 2007;56:405-412
33. Wang SH, Wang WJ, Wang XF, Chen W. Effect of astragalus polysaccharides and berberine on carbohydrate metabolism and cell differentiation in 3T3-L1 adipocytes. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2004;24:926-928.
34. Kim SH, Shin EJ, Kim ED, Bayaraa T, Frost SC, Hyun CK, et al. Berberine activates GLUT1-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Biol Pharm Bull* 2007;30:2120-2125.
35. Cheng Z, Pang T, Gu M, Gao AH, Xie CM, Li JY, Nan FJ, Li J. Berberine-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p38 MAPK. *Biochim Biophys Acta* 2006;1760:1682-1689.
36. Zhou LB, Chen MD, Wang X, Song HD, Yang Y, Tang JF, et al. Effect of berberine on the differentiation of adipocyte. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003;83:338-340228.
37. Ko BS, Choi SB, Park SK, Jang JS, Kim YE, Park S, et al. Insulin sensitizing and insulinotropic action of berberine from *Cortidis rhizoma*. *Biol Pharm Bull* 2005;28:1431-1437.
38. Lee YS, Kim WS, Kim KH, Yoon MJ, Cho HJ, Shen Y, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes* 2006;55:2256-2264.
39. Kucukatay V, Agar A, Gumuslu S, Yargicoglu P. Effect of sulfur dioxide on active and passive avoidance in experimental diabetes mellitus: relation to oxidant stress and antioxidant enzymes. *Int J Neurosci* 2007;117(8):1091-107.