مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره چهاردهم/ تابستان ۱۳۸۸/ ۱۳-۱

بررسی اثر وانادیل سولفات خوراکی بر فراساختار سلولهای بتای پانکراس موشهای صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین

دکتر صلاح الدین احمدی[۱]، دکتر سید مرتضی کریمیان[۲]، دکتر مسعود ستوده[۳]، دکتر مسلم بهادری[۲]، دکتر غلامعباس دهقان[۴]

۱- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسؤول)، تلفن تماس: ۶۱۳۱۳۹۹ slahadin@yahoo.com

۲- استادیار گروه فیزیولوژی و پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- دانشیار گروه فیزیولوژی و پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- استاد گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: نظر به اثرات شبه انسولینی نمک‌های وانادیم، این ترکیبات به عنوان یک عامل درمانی در درمان دیابت شیرین در مدل‌های حیوانی بیماری مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این تحقیق به منظور بررسی فراساختار سلولهای بتای پانکراس موشهای صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین و معالجه شده توسط وانادیل سولفات انجام گرفت.

روش بررسی: دیابت در موشهای صحرایی ویستار بوسیله تزریق داخل سیاهرگی چهل میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن از استرپتوزوتوسین ایجاد گردید. معادل محلول تزریقی در گروه دیابتی، نرمال سالین به داخل سیاهرگ دم موش‌های گروه شم تزریق شد. حیوانات به دوگروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. وانادیل سولفات به آب آشامیدنی گروه‌های مداخله با غلظت نیم میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به مدت یک هفته و سپس یک میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تا سه ماه اضافه گردید. گروه‌های کنترل در این دوره زمانی آب معمولی دریافت کردند. حیوانات مورد مطالعه به مدت دو ماه نگهداری و سپس کشته شدند. جزایر لانگرهانس پانکراس توسط هضم کلاژنی از بخش برون ریز جدا، در گلوتار آلدئید تثبیت و فراساختار سلولهای بتا در برشهای نازک توسط میکروسکپ الکترونی مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: وانادیل سولفات منجر به بهبود علایم دیابت از جمله کاهش قند پلاسما و آب مصرفی در موش‌های دیابتی شد. موشهای دیابتی کنترل در طول مطالعه دیابتی باقی ماندند. تغییری در وضعیت قند پلاسما و آب مصرفی در موشهای گروه شم دیده نشد. بررسی فرا ساختار سلولهای بتای پانکراس موشهای دیابتی معالجه شده در میکروسکپ الکترونی بیانگر سلولهای سالم با توزیع کروماتین طبیعی، شبکه اندوپلاسمی خشن توسعه یافته، افزایش گرانولهای سیتوپلاسمی نابالغ و نداشتن هیچ نوع علامتی دال بر آسیب سلولی بود. انفیلتراسیون لنفوسیتی در جزایر لانگرهانس گروه مداخله مشاهده نگردید. در جزایر گروه دیابت کنترل انفیلتراسیون لنفوسیتی و در سلولهای بتا، سیتوپلاسم واکوئله، پیکنوزیس هسته و علائم مرگ سلولی نظیر نکروز دیده شد. در گروه شم معالجه شده تغییر خاصی جز افزایش گرانولهای سیتوپلاسمی دیده نشد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه بهبود علایم دیابت در موشهای صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین در اثر معالجه با وانادیل سولفات با حفظ فراساختار سلولهای بتای پانکراس همراه است.

کلید واژه‌ها: استرپتوزوتوسین، وانادیل سولفات، قند پلاسما، سلولهای بتا، فرا ساختار، دیابت

وصول مقاله: ۸۸/۲/۱ اصلاح نهایی: ۸۸/۳/۲۸ پذیرش مقاله: ۸۸/۵/۱۸

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

مقدمه

مطالعات اپیدمیولوژیک بر افزایش شیوع جهانی دیابت شیرین دلالت دارد (۲و۱). دیابت نوع یک بدلیل تخریب اختصاصی سلولهای بتای تولیدکننده انسولین در جزایر پانکراس بوسیله سلولهای تی اتو ریاکتیو و مواد واسطه تولید شده بوسیله این سلولها در هنگام التهاب جزایر ایجاد می‌شود (۵-۳). دیابت نوع دو به دلیل مقاومت بدن نسبت به عملکرد انسولین همراه با اختلال تدریجی در عملکرد سلولهای بتا اتفاق می‌افتد که به از دست رفتن تدریجی کنترل متابولیک منجر می‌گردد (۷ و۶). جلوگیری از تخریب سلولهای بتای پانکراس عامل مهمی برای مقابله با دیابت بوده و کنترل به موقع قند خون می‌تواند به میزان قابل ملاحظه‌ای از عوارض این بیماری بکاهد.

وانادیم یک عنصر واسطه جدول تناوبی و کمیاب بوده و در ظرفیت‌های منهای سه تا به اضافه پنج یافت می‌شود. گزارشات زیادی در ارتباط با نقش ترکیبات وانادیم در بهبود علایم دیابت در مدل‌های تجربی دیابت نوع یک و دو از طریق کاهش غلظت پلاسمایی گلوکز، نرمال نمودن سطح لیپیدهای پلاسما، بالا بردن حساسیت نسبت به انسولین و تقلید اثرات انسولین وجود دارد (۱۳-۸). وانادیم در مایع خارج سلولی عمدتاً به شکل وانادات (پنج ظرفیتی) و در داخل سلول بیشتر به شکل وانادیل (چهار ظرفیتی) که شکل فعال و مؤثر وانادیم بوده و اثرات شبه انسولینی دارد یافت می‌شود. اتصال ترکیبات وانادیم به پروتئینهای پلاسما بر روی مقدار قابل دسترس وانادیم برای اثرات بیولوژیک مؤثر است. نیمه عمر وانادیل سولفات در پلاسما حدود چند دقیقه و نیمه عمر حذف آن در بافتها که بیشترین آن مربوط به بافت استخوان است در حدود ده روز است (۱۸-۱۴). اشکال آلی ترکیبات وانادیم نسبت به نمک‌های غیر آلی بهتر جذب شده و اثر درمانی بهتری دارند (۲۲-۱۹).

مکانیسم مولکولی وانادیم در ارتباط با اثرات شبه انسولینی و بهبود دیابت بطور کامل مشخص نیست. مطالعات نشان داده است که ترکیبات وانادیوم وضعیت قند خون را در مدل حیوانی دیابت نوع یک و دو و نیز در انسان از طریق ابراز آنزیمهای اصلی مؤثر در متابولیسم کربوئیدراتها، مهار تیروزین فسفاتازها در مسیر انتقال پیام انسولین، تحریک پروتئین کینازها و انتقال گلوکز ترانسپورترها از داخل اندامکهای سیتوپلاسمی به غشای پلاسمایی بهبود می‌بخشند (۲۸-۲۳). وانادیل سولفات علاوه بر اثرات شبه انسولینی سبب افزایش میزان ذخیره انسولین سلولهای بتا و عمل ترشحی آنها می‌شود (۳۰ و۲۹). بهبود طولانی مدت علائم دیابت در حیوانات دیابتی معالجه شده با وانادیل سولفات در زمانی که تصور می‌شود سطح پلاسمایی و بافتی وانادیل به مقدار قبل از معالجه برگشته باشد، گزارش شده است (۳۲ و ۳۱).

هدف مطالعه کنونی پی بردن به ارتباط احتمالی بین اثرات ضد دیابتی وانادیل سولفات و حفاظت سلولهای بتای پانکراس از طریق بررسی فراساختار سلولهای بتا در میکروسکپ الکترونی بود. فرضیه ما این بود که بهبود طولانی مدت علایم دیابت، نظیر قند پلاسما و آب مصرفی، در دیابت نوع یک ایجاد شده توسط استرپتوزوتوسین در موشهای صحرایی در اثر معالجه با وانادیل سولفات ناشی از حفظ فراساختار سلولهای بتای پانکراس است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

روش بررسی

مواد

وانادیل سولفات مونوهیدرات از شرکت آلدریچ انگلیس، استرپتوزوتوسین از شرکت فارماسیا آپ جون ایالات متحده، کلاژناز نوع B از بوهرینگر مانهیم (Boehringer Mannheim)، کیت گلوکز از شرکت زیست شیمی، اسپکتروفتومتر UV-3100 از شرکت شیماتزو ژاپن، سانتریفوژ (Ice-model Clini-cool, USA)، محلول تازه و بالانس شده هانکس از محلول ذخیره تهیه گردید.

معالجه و نگهداری موشها

تعداد ۹۲ عدد موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰ الی ۲۲۰ گرم از انستیتوی رازی کرج تهیه گردیده و تحت شرایط استاندارد نگهداری شدند. در ۶۴ عدد از موشها دیابت از طریق تزریق محلول تازه تهیه شده استرپتوزوتوسین، ۴۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در یک دهم مول بافر سیترات (PH=۴/۵)، به داخل ورید سیاهرگ جانبی دم ایجاد گردید (۱۸). یک گروه ۲۸ عددی از حیوانات معادل حجم تزریقی در گروه قبلی نرمال سالین از طریق تزریق به داخل سیاهرگ جانبی دم دریافت و به عنوان گروه شم در نظر گرفته شدند. نمونه‌های خونی جهت آزمایش با بریدن قسمت انتهایی دم و ماساژ رو به پائین مَلایم آن در لوله‌های میکرو سانتریفوژ جمع‌آوری گردید. پلاسما بوسیله چرخش نمونه‌های خونی در دستگاه سانتریفوژ بمدت ده دقیقه با سرعت چرخش g ۱۰۰۰۰ جدا گشت. گلوکز پلاسما بلافاصله پس از سانتریفوژ کردن نمونه‌ها بوسیله اسپکتروفوتومتر اندازه‌گیری شد. در صورتی که قند پلاسما یک هفته بعد از تزریق بالاتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر بود حیوان دیابتی در نظر گرفته شد.

روز هفتم بعد از تزریق، حیوانات دیابتی و شم هر کدام به دو زیر گروه مساوی بنام‌های کنترل و معالجه شده (دیابت کنترل و دیابت معالجه شده هر کدام ۳۲ عدد، شم کنترل و معالجه شده هر کدام ۱۴ عدد) تقسیم گردیدند. وانادیل سولفات در آب آشامیدنی گروه معالجه شونده ابتدا بمدت یک هفته با غلظت نیم میلی‌گرم در میلی‌لیتر، به منظور عادت کردن حیوان، و سپس یک میلی‌گرم در میلی‌لیتر و جمعاً به مدت سه ماه اضافه گردید (۳۷ و ۳۰). گروههای کنترل در این مدت آب مقطر دریافت نمودند. گلوکز پلاسما و آب دریافتی در این مدت و به مدت دو ماه پس از خاتمه درمان بطور مرتب کنترل گردید. در پایان مطالعه حیوانات با دوز بالای اتر کشته شدند.

نحوه آماده سازی نمونه‌ها برای مطالعه با میکروسکپ الکترونی ترانسمیژن

جزایر پانکراس از طریق هضم کلاژنی جدا گردید (۳۳). بدین منظور پس از بیهوش کردن حیوان با اتر، شکم حیوان باز گشته و بخش انتهایی مجرای مشترک صفراوی، نزدیک محل اتصال آن به دئودنوم مسدود گردید. پانکراس بوسیله تزریق ده میلی‌لیتر محلول بالانس شده هانکس از طریق مجرای اصلی صفراوی متسع گردید. پانکراس متسع شده جدا و به تکه‌های ریز قطعه قطعه شد. در قطعات خرد شده غدد لنفاوی و بافت چربی جدا و پس از چند بار شستن در محلول هانکس تکه‌های بافت به لوله‌های استریل حاوی کلاژناز نوع بی با غلظت دو و نیم میلی‌گرم در میلی‌لیتر منتقل گردید. بافت مربوطه به مدت چهل و پنج دقیقه در محلول کلاژناز در درجه حرارت سی و هفت درجه و با لرزش

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

۱۰۰ مرتبه در دقیقه انکوبه گردید. جزایر در زیر استرومیکروسکپ بوسیله میکرو پیپت جدا و برای آنالیز در گلوتارآلدئید ۲/۵ درصد در بافر فسفات یک دهم مولار در pH=۷/٤ تثبیت گردید. جزایر در تترااکسید اسمیوم یک درصد در ۴ درجه سانتیگراد بمدت یک ساعت قرار گرفت، در اتانول آبگیری و در اپن غوطه ور گردید. برش‌های فوق‌العاده نازک با اورانیل استات و سیترات سرب رنگ و فراساختار سلولهای بتا بوسیله میکروسکپ الکترونی فیلیپس (انستیتو رازی کرج) و بر اساس مشخصات ساختمانی از جمله محل قرارگیری گرانولها، مقدار الکترون اوپاسیتی گرانول، وسعت شبکه اندوپلاسمی، مشخصات واکوئلها و ظاهر سیتوپلاسم از بقیه سلولهای جزایر تفکیک گردید (۳۴). در مواردی که مطالعه و مقایسه با بخش برون ریز پانکراس مورد نظر بود برش‌های نیمه نازک از مقاطع پانکراسی تهیه، مکان مورد نظر بوسیله میکروسکپ نوری در برش‌های نیمه نازک مشخص و برش‌های نازک از نواحی مربوط تهیه گردید.

داده‌ها بوسیله نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل و بر حسب میانگین± انحراف معیار بیان شده‌اند. به منظور تست هموژنسیتی واریانسها از بارتلت استفاده شد. در صورت مقایسات چند گانه برای اختلاف آماری اختلافات از آنالیز واریانس یک طرفه و بدنبال آن تست توکی استفاده شد.

یافته‌ها

قند پلاسما و مایع مصرفی

اطلاعات مربوط به گلوکز پلاسما و مایع مصرفی در جدول ۱و۲ نشان داده شده است. گلوکز پلاسما و مایع مصرفی که تقریباً یک هفته بعد از تزریق استرپتوزوتوسین به پنج برابر رسیده بود (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر ۲۱±۵۲۶، میلی‌لیتر در روز ۱۲±۱۴۲) سه ماه بعد از معالجه با وانادیل سولفات به محدوده طبیعی برگشت (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر ۱۲±۱۲۴، میلی‌لیتر در روز ۴±۲۵). گلوکز پلاسما و مایع مصرفی تا پایان مطالعه در محدوده طبیعی باقی ماند. چند مورد از حیوانات که نوسان قند و مایع مصرفی داشتند و در هنگام معالجه قند پلاسما و مایع مصرفی طبیعی و بعد از قطع معالجه قند پلاسما و آب مصرفی مجدداً بالا می‌رفت از مطالعه حذف گردیدند. تمام حیوانات دیابتی در گروه کنترل در طول این مدت دیابتی باقی مانده و در تعدادی از حیوانات این گروه کاتاراکت یک طرفه یا دوطرفه ایجاد گردید. برخی از حیوانات در هر دو گروه دیابتی کنترل و مداخله در طول مطالعه از بین رفته و تعدادی در طول دوره مطالعه جهت بررسی‌های هیستولوژیک و ایمینوهیستوشیمیایی کشته شدند. گلوکز پلاسما و آب مصرفی حیوانات گروه شم کنترل (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر ۱۱±۱۲۲، میلی لیتر در روز ۳±۲۵) و شم معالجه شده (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر ۹±۱۱۲، میلی‌لیتر در روز ۴±۲۰) تغییر معنی‌داری در طول مطالعه نداشت.

نتایج الکترون میکروسکپی

گروه نرمال کنترل: شکل ۱ نمونه جزایر لانگرهانس و سلولهای بتای پانکراس موشهای صحرایی گروه کنترل را نشان می‌دهد. سیتوپلاسم سلولهای بتای طبیعی مملو از گرانولهای ترشحی بالغ و نابالغ با مرکز الکترون دنس و هاله روشن و توزیع تقریباً یکنواخت در سیتوپلاسم بود. هسته‌ها منظم، کروماتین متراکم در لایه داخلی هسته و کلامپ‌های متعدد در مرکز هسته دیده می‌شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

جدول ۱: مقادیر پلاسمایی گلوکز درگروه‌های مختلف از حیوانات در طول دوره مطالعه

		قند پلاسما (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)				
		روز هفت	یک ماه	دو ماه	سه ماه	پنج ماه
گروه دیابت	کنترل (تعداد)	۵۲۶±۲۱ (۶۴)	۴۹۳ ±۱۵ (۲۷)	۴۷۱± ۱۷ (۲۵)	۴۷۸±۲۳ (۲۲)	۴۵۶ ± ۲۷ (۱۴)
	معالجه (تعداد)		۲۶۸±۳۳ (۳۰)	۱۸۲±۲۸ (۲۲)	۱۲۴±۱۲ (۱۸)	۱۲۹±۱۲ (۱۴)
گروه شم	کنترل (تعداد)	۱۱۰± ۸ (۲۸)	۱۱۲ ± ۸ (۱۴)	۱۱۵±۱۰ (۱۴)	۱۱۸± ۱۰ (۱۴)	۱۲۲± ۱۱ (۱۴)
	معالجه (تعداد)		۱۱۲±۷ (۱۴)	۱۱۰ ±۶ (۱۲)	۱۱۰± ۸ (۱۲)	۱۱۲±۹ (۱۲)

اعداد بر حسب میانگین± انحراف معیار از میانگین نشان داده شده‌اند $p<0.01$× تفاوت معنی‌دار سطح

× گروه دیابت کنترل و مداخله در روز هفت و یک ماه با همه گروه‌ها

× گروه دیابت کنترل دو ماه با همه گروه‌ها بجز دیابت کنترل سه ماه

× گروه دیابت کنترل سه ماه با همه گروه‌ها بجز دیابت کنترل یک، دو و پنج ماه

× گروه دیابت کنترل پنج ماه با همه گروه‌ها بجز دیابت کنترل دو ماه و پنج ماه

جدول۲: مقادیر مایع مصرفی درگروههای مختلف از حیوانات در طول دوره مطالعه

		مایع مصرفی (میلی لیتر در روز)				
		روز هفت	یک ماه	دو ماه	سه ماه	پنج ماه
گروه دیابت	کنترل (تعداد)	۱۴۲±۱۲ (۶۴)	۱۵۹ ±۱۰ (۲۷)	۱۵۴± ۱۰ (۲۵)	۱۶۹±۱۳ (۲۲)	۱۵۱± ۱۳ (۱۴)
	معالجه (تعداد)		۲۵±۴ (۳۰)	۲۳±۵ (۲۲)	۲۵±۴ (۱۸)	۲۶±۵ (۱۴)
گروه شم	کنترل (تعداد)	۲۴±۴ (۲۸)	۲۶ ± ۵ (۱۴)	۲۵±۴ (۱۴)	۲۷± ۳ (۱۴)	۲۵± ۳ (۱۴)
	معالجه (تعداد)		۲۱±۵ (۱۴)	۲۲ ±۴ (۱۴)	۲۱± ۴ (۱۲)	۲۰±۴ (۱۲)

اعداد بر حسب میانگین± انحراف معیار از میانگین نشان داده شده‌اند. × $p<0.01$ ×× $p<0.05$

× گروه دیابت کنترل روز هفت با همه گروه‌ها × گروه دیابت کنترل یک ماه با همه گروه‌ها بجز دیابت کنترل دو و پنج ماه

× گروه دیابت کنترل دو ماه با همه گروه‌ها بجز دیابت کنترل پنج ماه

× گروه دیابت کنترل پنج ماه با همه گروه‌ها بجز دیابت کنترل یک ماه و دو ماه

×× گروه دیابت کنترل روز هفت با گروه دیابت کنترل پنج ماه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

فضای (هاله) نسبتاً زیاد اطراف گرانولهای بالغ در سلولهای بتا، یکی از شاخص‌های وجه تمایز سلولهای بتا از بقیه سلولهای جزایر در میکروسکپ الکترونی، در شکل مشخص است. علائمی دال بر مرگ سلولی دیده نشد. سلولهای برون ریز با گرانولهای بزرگ فاقد هاله بیرونی و سیتوپلاسم متراکم در بخش بالای تصویر مشخص است. (مرز بین بخش درون ریز و برون ریز پانکراس با فلش مشخص شده است).

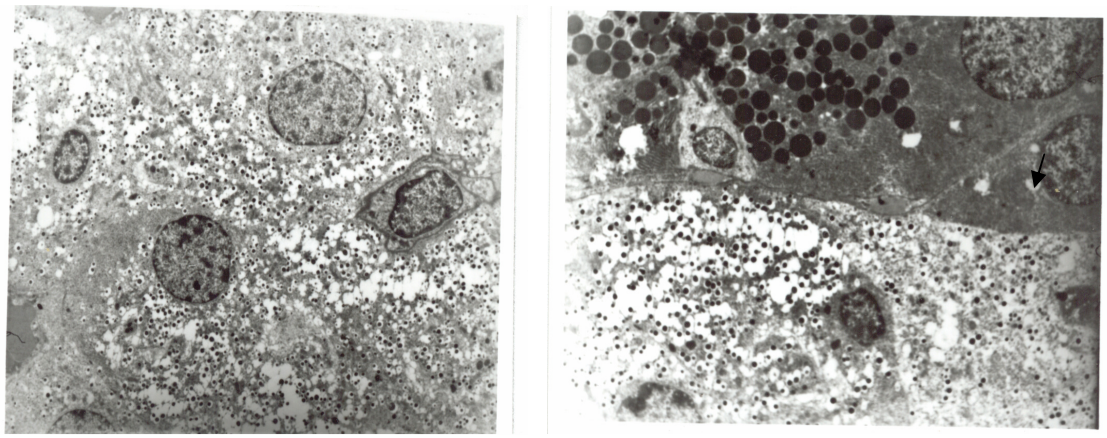
گروه دیابت کنترل: شکل ۲ نمونه جزایر لانگرهانس و سلولهای بتای پانکراس موشهای صحرایی گروه دیابت کنترل را نشان می‌دهد. جزایر دارای سلولهای بتای مرده فراوان با هسته پیکنوتیک و سیتوپلاسم واکوئله بود. اندازه جزایر کوچکتر از نرمال و مملو از سلولهای بتا با سیتوپلاسم از هم پاشیده و متراکم که در غالب موارد هنوز تعداد کمی گرانول داشتند بود. گرانول‌های باقیمانده موجود در سیتوپلاسم سازماندهی منظمی نداشته و در حاشیه سلولهای بتا تجمع کرده بودند. بندرت در پانکراس جزایری دیده می‌شد که از نظر ساختمان سلولی شبیه گروه کنترل بودند ولی در همان جزایر نیز تعداد سلولها در واحد سطح بسیار کم بود. سلولهای فیبروبلاستی و لنفوئیدی نسبت به سلولهای درون ریز افزایش و در بین سولهای جزایر ماکروفاژ دیده می‌شد.

گروه مداخله: شکل ۳ نمونه جزایر لانگرهانس و سلولهای بتای پانکراس موشهای صحرایی گروه دیابت مداخله را نشان می‌دهد. همانطور که در شکل مشخص است در پانکراس گروه دیابت مداخله ساختمان کلی جزایر کاملاً حفظ شده است. اندازه سلولهای بتا کاهش ولی شبکه اندوپلاسمی خشن افزایش یافته است. سلولهای بتا از نظر شکل هسته، طرح کروماتین و پراکندگی گرانولهای ترشحی مشابه گروه کنترل است. اندازه بخش مرکزی، الکترون دنس، گرانولها افزایش و هاله روشن اطراف کاهش یافته است. تعداد گرانولها بخصوص تعداد گرانولهای نابالغ افزایش واضح نشان می‌داد. علایمی از انفیلتراسیون لنفوسیتی دیده نشد. جزایر لانگرهانس پانکراس موشهای صحرایی گروه شم معالجه شده شبیه گروه کنترل بود. گرانولهای ترشحی بخصوص گرانولهای ترشحی نابالغ از نظر تعداد افزایش نشان می داد ولی در سیتوپلاسم توزیع یکنواختی داشتند. هسته و کروماتین سلولهای بتا تفاوت واضحی با هسته و کروماتین سلولهای نرمال نداشت و سلولهای آماسی و ماکروفاژها در جزایر دیده نشد.

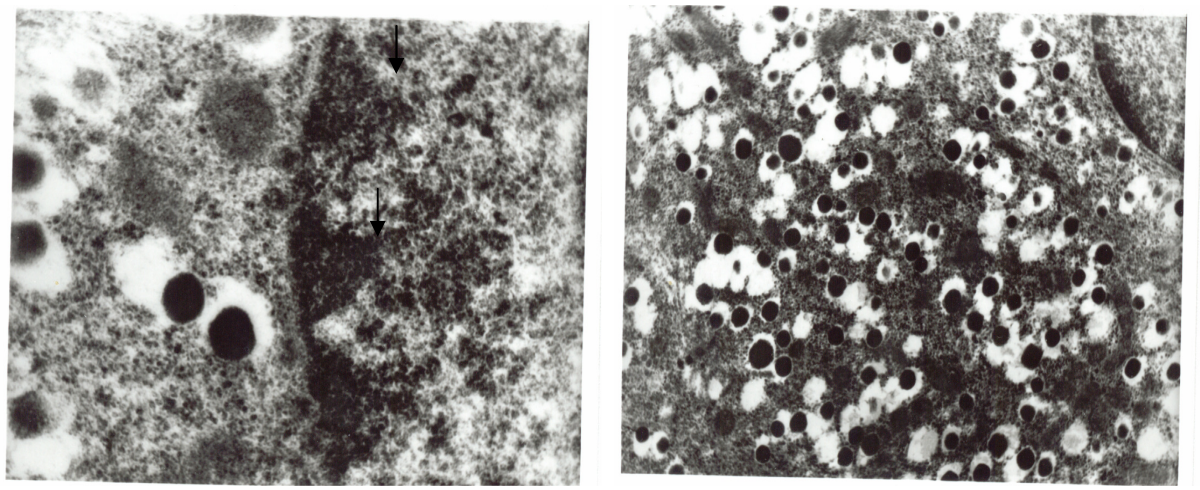
بحث

بررسی الکترون میکروسکپی سلولهای بتای جزایر پانکراس موش‌های صحرایی دیابتی معالجه شده توسط وانادیل سولفات در این مطالعه نشان داد که فراساختار سلولهای بتای جزایر شبیه موش‌های طبیعی غیر دیابتی بوده و تنها تفاوت قابل توجه کاهش اندازه سلولها، افزایش شبکه اندوپلاسمی خشن و گرانولهای نابالغ در سیتوپلاسم بود که ممکن است ناشی از حفظ انسولین پانکراسی باشد. مطالعات ما بیانگر آن است که در دیابت متوسط ایجاد شده توسط استرپتوزوتوسین وانادیل سولفات بر روی سلولهای بتای جزایر پانکراس اثر تروفیک دارد و منجر به بهبود علایم دیابت می‌شود که با حفظ مورفولوژی جزایر و انسولین ایمیونو ریاکتیویتی سلولهای بتا همراه است، عملی که انسولین به تنهایی قادر به انجام آن نیست (۳۶ و ۳۵).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]



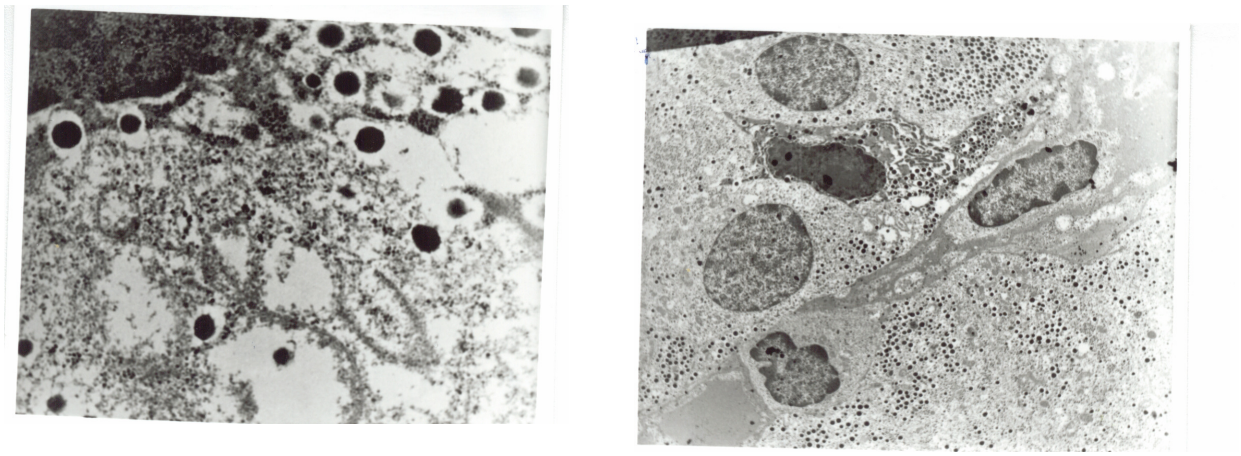
سمت راست: مرز بین بخش برون ریز جزایر (بالای تصویر) و بخش درون ریز پایین تصویر با فلش مشخص شده است (بزرگنمایی ۶۸۰۰)
سمت چپ: سلولهای بتای جزایر (بزرگنمایی ۶۳۰۰)



سمت راست: سیتوپلاسم سلول بتا با توزیع یکنواخت گرانول‌های ترشحی در سیتوپلاسم (بزرگنمایی ۲۹۰۰۰)
سمت چپ: گرانول‌های بالغ در وسط و نابالغ در بالای تصویر با فلش مشخص شده است (بزرگنمایی ۳۸۰۰۰)

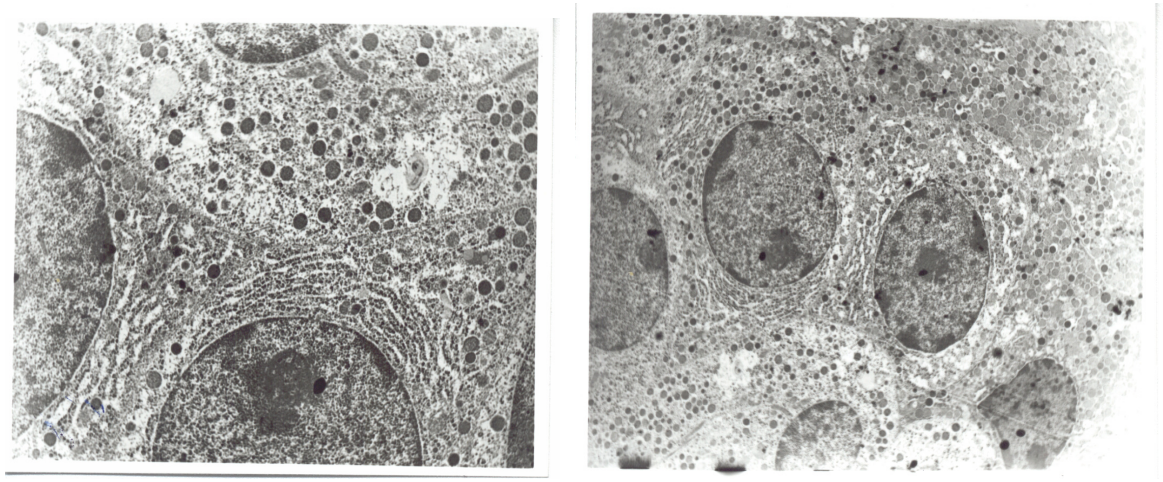
شکل ۱: برش نیمه نازک سلولهای بتای جزایر پانکراسی موشهای صحرایی نرمال کنترل

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]



سمت راست: سلولهای مرده با هسته پیکنوز و نیز انفیلتراسیون لنفوسیتی با فلش نشان داده شده است (بزرگنمایی ۳۰۰۰)
سمت چپ: واکوئله شدن سیتوپلاسم، کاهش گرانولها و افزایش فضای اطراف گرانول‌ها مشخص است (بزرگنمایی ۳۸۰۰۰)

شکل ۲): برش نیمه نازک سلولهای بتای جزایر پانکراسی موش‌های صحرایی دیابت کنترل



سمت راست: سلولهای با توزیع یکنواخت کروماتین و نیز عدم انفیلتراسیون لنفوسیتی در جزایر (بزرگنمایی ۶۳۰۰)
سمت چپ: افزایش گرانولهای سیتوپلاسمی و شبکه اندوپلاسمی در سیتوپلاسم سلول‌ها مشخص است (بزرگنمایی ۱۰۵۰۰)

شکل۳): برش نیمه نازک سلولهای بتای جزایر پانکراسی موشهای صحرایی دیابت معالجه شده

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

اگرچه در دیابت شدید ایجاد شده با دوز بالای استرپتوزوتوسین معالجه با وانادیل سولفات سبب بهبود طولانی مدت علایم دیابت نمی‌شود ولی دوز انسولین تزریقی مورد نیاز برای برگشت قند پلاسما به محدوده نرمال را در مقایسه با موش‌های دیابت کنترل به مقدار زیاد کاهش می‌دهد (۳۷). این یافته‌ها بیانگر این موضوع است که در دیابت شدید به دلیل تخریب وسیع سلولهای جزایر و رژنراسیون ناکافی سلولهای بتا وانادیل قادر به تصحیح پایدار نشانه‌های دیابت نظیر قند خون و آب مصرفی نبوده و بهبود علایم دیابت صرفاً از طریق اثرات تقلیدکننده و یا تشدیدکننده انسولینی وانادیل سولفات و با حضور آن اتفاق می‌افتد. به نظر می‌رسد که شدت دیابت ایجاد شده قبل از شروع معالجه، دوز وانادیم و زمان شروع معالجه در شیوه پاسخ‌دهی حیوان دیابتی به معالجه توسط وانادیم مهم هستند.

افزایش مزمن قند پلاسما از طریق تحریک طولانی مدت سلولهای بتای پانکراس منجر به تخریب این سلولها می‌شود و دیابت شدید و مزمن سیستم بازسازی جبرانی را در پانکراس از طریق کاهش فاکتورهای مؤثر در تکامل و تمایز سلولهای بتا مهار می‌کند. وانادیم ممکن است از طریق تصحیح سطح پلاسمایی گلوکز و لیپید پلاسما، تقلید اثرات انسولین و کاهش فعالیت ترشحی و متابولیک سلولهای بتای پانکراس سبب محافظت آن بخش از سلولهای بتا شود که در اثر استرپتوزوتوسین دچار آزار سلولی شده‌اند.

پوشیدن مجاری پانکراسی توسط سلفاین و یا ابراز بعضی از ژنها در سلولهای آسینوسی و یا مجاری پانکراسی منجر به تولید سلولهای بتا می‌شود و نئوژنزیس و همانند سازی سلولی در پانکراس جوندگان در چهار الی پنج هفته اول بعد از تولد اتفاق می‌افتد (۴۶-۳۸). با توجه به نقش پروتئین کینازها در بقا و ترانسفورماسیون سلولی و از آنجایی که نمک‌های وانادیم تعادل بین سیستم کینازی و فسفاتازی را به نفع پروتئین کینازها به هم می‌زنند ممکن است در تنظیم فعالیت‌های سلولی از جمله تکثیر و تمایز و ترانسفورماسیون نقش داشته باشند (۴۹-۴۷). بنابراین القای نئوژنز از سلولهای بتای تمایز نیافته و یا تبدیل شدن دیگر سلولهای غیر بتای پانکراسی تمایز یافته نظیر سلولهای آسینوسی و یا سلولهای مجاری، از طریق ابراز ژن‌ها و فاکتورهای رونویسی مؤثر، توسط وانادیم را نیز می‌توان به عنوان مکانیسم یا مکانیسم‌های احتمالی بهبود دیابت در اثر معالجه با وانادیم در نظر گرفت.

دیابت نوع یک، بیماری خود ایمن مزمن است. انفیلتراسیون لنفوسیتی به داخل جزایر پانکراس بنام التهاب انسولینی در نوع یک دیابت انسانی و مدل حیوانی آن، یافتن آنتی بادیها در گردش خون بر ضد پروتئینهای شناخته شده جزایر و ارتباط احتمال بروز نوع یک دیابت با مشخصه‌های ژنتیک بویژه آنتی ژنهای اصلی کمپلکس سازگاری نسج بافتی انسان همگی دال بر نقش سیستم ایمنی در این بیماری است (۵۰). خود پادتن‌ها سال‌ها قبل از شروع کلینیکی بیماری دیابت ظاهر شده و اجازه پیش‌بینی دقیق بیماری را می‌دهند (۵۱). از هنگام شروع تخریب سیستم ایمنی تا ظهور علامت دیابت نوع یک، زمان نسبتاً طولانی و فرصت خوبی برای مداخله وجود دارد. علایم دیابت نوع یک معمولاً زمانی ظاهر می‌شود که اغلب سلولهای بتا توسط سیستم ایمنی تخریب شده‌اند (۵۳ و۵۲). مکانیسم دقیق تخریب سلولهای بتا که به دیابت نوع یک منتهی می‌شود کاملاً مشخص نیست. ملکولهای مختلفی در تخریب سلولهای بتا در دیابت نوع یک از جمله لیگاند فاس،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

سیتوکاینها و واسطه گرهای سیتوکاینی نقش دارند و بنظر می‌رسد که بیش از یک مسیر در التهاب و مرگ سلولهای بتا و ایجاد دیابت نوع یک نقش داشته باشد (۵۴). عدم مشاهده واکنش‌های التهابی و انفیلتراسیون لنفوسیتی در بین سلولهای جزایر پانکراس موشهای معالجه شده در مقایسه با گروه دیابت کنترل در این مطالعه، پیشگیری از التهاب جزایر را به عنوان مکانیسم احتمالی دیگر در بهبود علایم دیابت تجربی ایجاد شده توسط استرپتوزوتوسین مطرح می‌سازد.

مداخلات فارماکولوژیکی که منجر به حفظ توده سلولهای بتا در شروع دیابت نوع یک، شوند می‌توانند سبب بهبود طولانی مدت دیابت گردند (۵۵). با توجه به نتایج این مطالعه و دیگر مطالعات، بنظر می‌رسد که وانادیل سولفات قادر به حفظ توده سلولهای بتا در مدل دیابت نوع یک بوده و قادر به بهبود طولانی مدت دیابت است. بنظر می‌رسد دامنه عملکرد ترکیبات وانادیم در بهبود علایم دیابت تجربی ایجاد شده توسط استرپتوزوتوسین وسیع بوده و از اثرات شبه انسولینی و تقویت یا تقلید اثر یا اثرات انسولین تا اثرات حفاظتی، از طریق کاهش قند خون و اثر سمی آن، رژنراتیو، تروفیک و ضد التهابی بر روی سلولهای بتای پانکراس را در بر می‌گیرد. این ترکیبات می‌توانند به عنوان یک عامل حفاظتی در افراد بالقوه در معرض خطر، نظیر دو قلوهای یکسان که میزان همبستگی بالایی در ارتباط با بروز بیماری دارند و بر اساس اطلاعات ژنتیکی قابل غربال هستند و یا از طریق اندازه‌گیری خود پادتن‌ها در سرم در مرحله‌ای که سلولهای بتای پانکراس توسط سیستم ایمنی در حال تخریب تدریجی بوده ولی هنوز علایم دیابت دیده نمی‌شود مورد استفاده قرار گیرند (۵۷ و ۵۶).

نتیجه‌گیری

نظر به اثرات شبه انسولینی و نیز اثر حفاظتی وانادیم بر سلولهای بتای پانکراس، ترکیبات وانادیم به عنوان یک کاندید بالقوه در معالجه هر دو نوع دیابت در انسان مطرح هستند. عوارض جانبی این ترکیبات و نیز عدم شواهد کلینیکی کافی در انسان از محدودیتهای استفاده از ترکیبات وانادیم به عنوان یک استراتژی در معالجه جامع دیابت در انسان است (۶۰-۵۸). مطالعات بیشتری به منظور پی بردن به مکانیسم عملکرد وانادیل از نظر اثر حفاظتی آن بر سلولهای بتای پانکراس و نقش طولانی مدت آن در بهبود دیابت پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را از تمام کسانی که در این مطالعه ما را یاری نمودند ابراز می‌دارند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

References

1. Zimmet P, Alberti K.G, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001; 414: 782-787.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-5.
3. Tsai S, Shameli A, Santamaria P. CD8+ T cells in type 1 diabetes. Adv Immunol 2008; 100: 79-124.
4. Yoon JW, Jun HS. Cellular and molecular roles of beta cell auto antigens, macrophages and T cells in the pathogenesis of autoimmune diabetes. Arch Pharm Res 1999; 22: 437-47.
5. Sjöholm A. Diabetes mellitus and impaired pancreatic beta-cell proliferation. J Intern 1996; 239: 211-20.
6. Meece J. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes: a rational target for incretin-based therapies. Curr Med Res Opin 2007; 23: 933-44.
7. Prentki M, Nolan CJ. Islet β cell failure in type 2 diabetes. J Clin Invest 2006; 116: 1802-12.
8. Cam MC, Rodrigues B, McNeill JH. Distinct glucose lowering and beta cell protective effects of vanadium and food restriction in streptozotocin-diabetes. Eur J Endocrinol 1999; 141: 546-54,
9. García-Vicente S, Yraola F, Marti L, Gonzalez-Munoz E, Gavcia-Barrado MJ, Canto C, et al. Oral insulin-mimetic compounds that act independently of insulin. Diabetes 2007; 56: 486-93.
10. Crans DC. Chemistry and insulin-like properties of vanadium (IV) and vanadium (V) compounds. 7: J Inorg Biochem 2000; 80: 123-31.
11. Badmaev V, Prakash S, Majeed M. Vanadium: A review of its potential role in the fight against diabetes. The Journal of Alternative and Complementary Medicine 1999; 5: 273-91.
12. Thompson KH, Lichter J, Lebel C, Scaife MC, McNeill JH, Orvig C. Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future. J Inorg Biochem 2009; 103:554-8.
13. Thompson KH, Orvig C.Vanadium in diabetes: 100 years from Phase 0 to Phase I. J Inorg Biochem 2006; 100: 1925-35.
14. Setyawati IA, Thompson KH, Yuen VG, Sun Y, Battell M, Lyster DM, et al. Kinetic analysis and comparison of uptake, distribution, and excretion of 48V-labeled compounds in rats. J Appl Physiol 1998; 84: 569-75.
15. Yasui H, Takechi K, Sakurai H. Metallokinetic analysis of disposition of vanadyl complexes as insulin-mimetics in rats using BCM-ESR method. J Inorg Biochem 2000; 78: 185-96.
16. Ramanadham S, Heyliger C, Gresser MJ, Tracey AS, McNeill JH. The distribution and half-life for retention of vanadium in the organs of normal and diabetic rats orally fed vanadium (IV) and vanadium (V). Biol Trace Elem Res 1991; 30: 119-24.
17. Meyerovitch, J, Farfel Z, Sack J, and Shechter Y. Oral administration of vanadate normalized blood glucose levels in streptozotocin-treated rats: characterization and mode of action. J Biol Chem 1987; 262: 6658-6662.
18. Sakurai H, Sano H, Takino T, Yasui H. An orally active antidiabetic vanadyl complex, bis(1-oxy-2-pyridinethiolato) oxovanadium (IV), with VO (S_2O_2) coordination mode; in vitro and in vivo evaluations in rats. J Inorg Biochem 2000; 80: 99-105.
19. Willsky GR, Goldfine AB, Kostyniak PJ, McNeill JH, Yang LQ, Khan HR, Crans DC. Effect of vanadium (IV) compounds in the treatment of diabetes: in vivo and in vitro studies with vanadyl sulfate and bis (maltolato) oxovandium (IV). J Inorg Biochem 2001; 85: 33-42.
20. Hiromura M, Nakayama A, Adachi Y, Doi M, Sakurai H. Action mechanism of bis (allixinato) oxovandium (IV) as a novel potent insulin-mimetic complex: regulation of GLUT4 translocation and FoxO1 transcription factor. J Biol Inorg Chem 2007; 12: 1275-87.
21. Zorzano A, Palacín M, Marti L, García-Vicente S. Arylalkylamine vanadium salts as new anti-diabetic compounds. J Inorg Biochem 2009; 103: 559-66.
22. Karmaker S, Saha TK, Yoshikawa Y, Yasui H, Sakurai H. A novel drug delivery system for type 1 diabetes: insulin-mimetic vanadyl-poly (gamma-glutamic acid) complex. J Inorg Biochem 2006; 100: 1535-46.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

23. Goldfine AB, Patti ME, Zuberi L, Goldstein BJ, LeBlanc R, Landaker EJ, et al. Metabolic effects of vanadyl sulfate in humans with non-insulin-dependent diabetes mellitus: in vivo and in vitro studies. Metabolism 2000; 49: 400-10.
24. Cusi K, Cukier S, DeFronzo RA, Torres M, Puchulu FM, Redondo JC. Vanadyl sulfate improves hepatic and muscle insulin sensitivity in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1410-7.
25. Wang J, Yuen VG, McNeill JH. Effect of vanadium on insulin and leptin in Zucker diabetic fatty rats. Mol Cell Biochem 2001; 218: 93-6.
26. Wei D, Li M, Ding W. Effect of vanadate on gene expression of the insulin signaling pathway in skeletal muscle of streptozotocin-induced diabetic rats.J Biol Inorg Chem 2007; 12: 1265-73.
27. Yamazaki RK, Hirabara SM, Tchaikovski OJ, Lopes MC, Nogata C, Aikawa J, et al. The effects of peroxovanadate and peroxovanadyl on glucose metabolism in vivo and identification of signal transduction proteins involved in the mechanism of action in isolated soleus muscle. Mol Cell Biochem 2005; 273: 145-50.
28. Srivastava AK, Mehdi MZ. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of: vanadium compounds. Diabet Med 2005; 22: 2-13.
29. Brichard SM, Bailey CJ, Henquin JC Marked improvement of glucose homeostasis in diabetic ob/ob mice given oral vanadate. Diabetes 1990; 39: 1326-32.
30. Cam MC, Pederson RA, Brownsey RW, McNeill JH. Long-term effectiveness of oral vanadyl sulphate in streptozotocin diabetic rats. Diabetologia 1993; 36: 218-24.
31. Cam MC, Li WM, McNeill JH. Partial preservation of pancreatic beta cells by vanadium: evidence for long-term amelioration of diabetes. Metabolism 1997; 46: 769-78.
32. Cros GH, Cam MC, Serrano JJ, Ribes G, McNeill JH. Long-term antidiabetic activity of vanadyl after treatment withdrawal: Restoration of insulin secretion. Mol Cell Biochem 1995; 153: 191-5.
33. Lacy PE, Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. Diabetes 1967; 16: 35-9.
34. Sacchi TB, Bani D. New Views on the Identification of the Various Cell Types in the Pancreatic Islets of the Rat. Acta Anatomica 1985; 122: 1-17.
35. Dehghani GA, Sotoodeh M, Omrani GR. Trophic effects of vanadium on beta-cells of STZ-induced insulin dependent diabetic rats & evidence for long-term relief of diabetes mellitus. Indian J Med Res 1999; 110: 70-5.
36. Ahmadi, S. Karimian, S.M. Sotoudeh, M. Bahadori, M. Histological and immunohistochemical study of pancreatic islet beta cells of diabetic rats treated with oral vanadyl sulphate. MJIRI 2002; 16; 173-178.
37. Dehghani GA, Ahmadi S, Omrani GR. Effects of vanadyl sulphate on glucose homeostasis in severe diabetes induced by streptozotocin in rats. Indian J Med Res 1997 Nov 106: 481-5.
38. Bonner-Weir S, Baxter LA, Schuppin GT, Smith FE. A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development. Diabetes 1993; 42: 1715-20.
39. Yamamoto K, Miyagawa J, Waguri M, Sasada R, Igarashi K, Li M, et al. Recombinant human betacellulin promotes the neogenesis of beta-cells and ameliorates glucose intolerance in mice with diabetes induced by selective alloxan perfusion. Diabetes 2000; 49: 2021-7.
40. Sharma A, Zangen DH, Reitz P, Taneja M, Lissauer ME, Miller CP, et al. The homeodomain protein IDX-1 increases after an early burst of proliferation during pancreatic regeneration. Diabetes 1999; 48: 507-13.
41. Bertelli E, Bendayan M. Intermediate endocrine-acinar pancreatic cells in duct ligation conditions. Am J Physiol 1997; 273: C1641-9.
42. Wang RN, Bouwens L, Klöppel G. Beta-cell proliferation in normal and streptozotocin-treated newborn rats: site, dynamics and capacity. Diabetologia 1994; 37: 1088-96.
43. Rosenberg L, Rafaeloff R, Clas D, Kakugawa Y, Pittenger G, Vinik AI, et al. Induction of islet cell differentiation and new islet formation in the hamster--further support for a ductular origin. Pancreas 1996; 13: 38-46.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

44. Rosenberg L, Vinik AI, Pittenger GL, Rafaeloff R, Duguid WP. Islet-cell regeneration in the diabetic hamster pancreas with restoration of normoglycaemia can be induced by a local growth factor(s). Diabetologia 1996; 39: 256-62.
45. Portha B, Levacher C, Picon L, Rosselin G: Diabetogenic effect of streptozotocin in the rat during the perinatal period. Diabetes 1974; 23: 889-95.
46. Portha B, Blondel O, Serradas P, McEvoy R, Giroix MH, Kergoat M, et al. The rat models of non-insulin dependent diabetes induced by neonatal streptozotocin. Diabet Metab 1989;15: 61-75.
47. Lau KH, Baylink DJ. Phosphotyrosyl protein phosphatases: potential regulators of cell proliferation and differentiation. Crit Rev Oncog 1993; 4: 451-71.
48. Ramaswamy S, Nakamura N, Vazquez F, Batt DB, Perera S, Roberts TM, Sellers WR. Regulation of G1 progression by the PTEN tumor suppressor protein is linked to inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96: 2110-5.
49. Bhuiyan MS, Shioda N, Fukunaga K.Targeting protein kinase B/Akt signaling with vanadium compounds for cardioprotection. Expert Opin Ther Targets 2008; 12: 1217-27.
50. Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. Autoimmunity 2008; 41: 11-8.
51. Pozzilli P, Manfrini S, Monetini L. Biochemical markers of type 1 diabetes: clinical use. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2001; 235: 38-44.
52. Pozzilli P, Di Mario U, Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. Diabetes Care 2001; 24: 1460-7.
53. Zhang L, Gianani R, Nakayama M, Liu E, Kobayashi M, Baschal E, et al. Novartis Found Symp. Type 1 diabetes: chronic progressive autoimmune disease. 2008; 292: 85-94.
54. Kawasaki E, Abiru N, Eguchi K. Prevention of type 1 diabetes: from the view point of beta cell damage. Diabetes Res Clin Pract 2004; 66: S27-32.
55. Elliott JF. New approaches to preventing and treating Type 1 Diabetes: Discovering a method to preserve beta cell mass after diagnosis should remain a key research focus. Can J Diabetes Care 1998; 22: S24-30.
56. Wasserfall CH, Atkinson MA. Autoantibody markers for the diagnosis and prediction of type 1 diabetes. Autoimmun Rev 2006; 5: 424-8.
57. Kulmala P. Prediabetes in children: natural history, diagnosis, and preventive strategies. Paediatr Drugs 2003; 5: 211-21.
58. Smith DM, Pickering RM, Lewith GT. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. QJM 2008; 101: 351-8.
59. Scior T, Guevara-García A, Bernard P, Do QT, Domeyer D, Laufer S. Are vanadium compounds drugable? Structures and effects of antidiabetic vanadium compounds: a critical review. Mini Rev Med Chem 2005; 5: 995-1008.
60. Domingo JL, Gómez M, Llobet JM, Corbella J, Keen CL.Improvement of glucose homeostasis by oral vanadyl or vanadate treatment in diabetic rats is accompanied by negative side effects. Pharmacol Toxicol 1991; 68: 249-53.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]