ORIGINAL ARTICLE

Therapeutic Effects of Tretinoin on Plasma Insulin and Nitric Oxide Levels in Streptozotocin-induced Diabetes in C57BL/6 Mice

Farin Malekifard[1],
Nowruz Delirezh[2],
Rahim Hobbenaghi[3],
Hassan Malekinejad[4]

[1] PhD Student in Immunology, School of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
[2] Associate Professor, Department of Microbiology, School of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
[3] Associate Professor, Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
[4] Professor, Department of Pharmacology, School of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

(Received September 15, 2015 ; Accepted January 23, 2015)

Abstract

Background and purpose: Tretinoin is the most active metabolite of Retinoic acid (RA) in the body .It has a variety of biological activities, including antioxidant and immunomodulatory effects on a number of inflammatory and autoimmune conditions. The purpose of this study was to investigate the effects of tretinoin on plasma insulin and nitric oxide levels in streptozotocin-induced diabetes in mice.

Materials and methods: In this experimental study, 15 male C57BL/6 mice were divided into 3 groups (n= 5 per group) including a normal group, diabetic control group (streptozotocin: 40 mg/kg/day for 5 consecutive days) and treatment group (tretinoin: 20 mg/kg/day i.p. for 21 days after induction of diabetes).Then, the levels of nitric oxide in spleen cell culture supernatant and insulin level of plasma were evaluated. Data was analyzed by One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test in Microsoft Excel.

Results: Tretinoin prevented the STZ-induced reduction in plasma insulin, indicating a possible protective effect of tretinoin against β-cell damage. Also, nitric oxide production significantly reduced in treatment group ($P<0.05$).

Conclusion: These findings indicate that tretinoin may have a therapeutic effect against the autoimmune destruction of the pancreatic beta-cells during the development of STZ-induced type 1 diabetes in mice.

Keywords: diabetes mellitus, type 1, tretinoin, nitric oxide

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(136): 1-8 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-22]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۳۶ اردیبهشت سال ۱۳۹۵ (۸-۱)

اثر درمانی ترتینوئین بر سطح انسولین پلاسما و میزان نیتریک اکساید در موش های C57BL/6 دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

فرین ملکی فرد[۱]
نوروز دلیرژ[۲]
رحیم حب نقی[۳]
حسن ملکی نژاد[۴]

چکیده

سابقه و هدف: ترتینوئین از جمله فعال‌ترین متابولیت‌های رتینوئیک اسید در بدن است که دارای انواع فعالیت‌های بیولوژیکی از جمله اثر آنتی‌اکسیدانی و تعدیل گر ایمنی در موارد التهابی و خودایمنی می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات ترتینوئین بر سطح انسولین پلاسما و میزان نیتریک اکساید در موش‌های C57BL/6 دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۱۵ سر موش نر C57BL/6، به ۳ گروه ۵ تایی تقسیم‌بندی شدند: ۱) گروه نرمال، ۲)گروه کنترل دیابتی (تزریق استرپتوزوتوسین روزانه ۴۰ mg/kg/day برای ۵ روز متوالی) و ۳) گروه درمانی (تزریق ترتینوئین روزانه ۲۰mg/kg/day i.p. برای ۲۱ روز پس از القائ دیابت). سپس میزان تولید نیتریک اکساید در محیط کشت سلول‌های طحالی و سطح انسولین پلاسما سنجیده شد. داده‌های آماری توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و Tukey s test توسط نرم‌افزار آماری Microsoft Excel مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: ترتینوئین مانع از کاهش سطح انسولین پلاسما ایجاد شده توسط STZ شد که نشان از اثر پیشگیرانه تریتینوئین در تخریب سلول‌های B بود. هم‌چنین تولید نیتریک اکساید به طور قابل ملاحظه ای در گروه درمانی کاهش یافت ($p < ۰/۰۵$).

استنتاج: این یافته‌ها نشان می‌دهد که ترتینوئین ممکن است اثر درمانی در برابر تخریب خودایمن سلول‌های بتا پانکراس در طی دیابت نوع ۱ ایجاد شده توسط STZ در موش داشته باشد.

واژه های کلیدی: دیابت نوع ۱، ترتینوئین، نیتریک اکساید

مقدمه

دیابت نوع ۱ در اثر تخریب سلول‌های بتای پانکراس توسط حمله سلول‌های ایمنی به ویژه لنفوسیت‌های T اتوراکتیو $CD4^+$ و $CD8^+$، B سل‌ها، ماکروفاژ و دندریتیک سل‌ها به وجود می‌آید(۱). سایتوکین‌های مختلفی از جمله IFN-γ ، TNF-α، IL-1 و هم‌چنین IL-17، در ایجاد دیابت نوع ۱ موثر است؛ در حالی که تصور می‌شود که سایتوکین‌های ضد التهابی از جمله IL-10، IL-4 و TGF-β در جلوگیری از بیماری نقش مهمی دارند(۲). غلظت گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن و یا نیتروژن از جمله سوپر اکساید، نیتریک

مولف مسئول: نوروز دلیرژ– ارومیه: دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی E-mail: n.delirezh@urmia.ac.ir
۱. دانشجوی دکتری ایمنی شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه ، ارومیه، ایران
۲. دانشیار، گروه میکروب شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
۳. دانشیار، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
۴. استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۶/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۶/۳۱ تاریخ تصویب : ۱۳۹۴/۱۱/۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-22]

اکساید و پراکسی نیتریت در شرایطی از جمله التهاب می‌تواند تا حدی افزایش یابد که مانع فعالیت‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی طبیعی بدن گردد. چنین استرس‌های اکسیداتیو و یا نیتراتیو مسبب تخریب اجزای حیاتی سلول می‌گردد(۳). با توجه به ماهیت خود التهابی بیماری دیابت نوع ۱ و تاثیر رادیکال‌های آزاد از جمله نیتریک اکساید در ایجاد آسیب‌های بسیار در دیابت خود ایمن(۴)، به نظر می‌رسد استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در درمان بیماری دیابت نوع ۱ مفید باشد. ترتینوئین (آل‌ترانس رتینوئیک اسید (ATRA) از جمله متابولیت‌های فعال ویتامین آ می‌باشد که دارای خواص تعدیل‌گر ایمنی، ضد سرطانی، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد(۵). مطالعات گذشته نشان داده آل ترانس رتینوئیک اسید در جلوگیری از پیشرفت مدل جانوری برخی از بیماری‌های خودایمن از جمله آنسفالومیلیت خودایمن تجربی(۵)، نفریت خود ایمن(۶)، لوپوس(۷) و آرتریت خودایمن(۸) موثراند. با توجه به خاصیت آنتی‌اکسیدانی و تعدیل‌کنندگی ایمنی ATRA، در این مطالعه پس از القاء بیماری توسط استرپتوزوتوسین و اطمینان از شروع بیماری دیابت نوع ۱، اقدام به درمان با ترتینوئین و بررسی اثرات درمانی آن بر روی میزان قند خون، سطح انسولین پلاسما و میزان نیتریک اکساید در محیط کشت سلول‌های طحالی شد.

مواد و روش ها

در این مطالعه که به صورت تجربی انجام شد، جامعه مورد مطالعه شامل ۱۵ سر موش نر نژاد خالص C57BL/6 با محدوده سنی ۶ تا ۸ هفته (وزن۲۰gr-۱۵) بودند که از انستیتو پاستور ایران خریداری شده بودند. این موش‌ها در حیوان خانه دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه در شرایط استاندارد آب، غذا، دما و نور کافی نگهداری شدند. کلیه مراحل این تحقیق در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه ارومیه مورد تایید قرار گرفت. موش‌ها به صورت تصادفی به سه گروه ۵ تایی تقسیم شدند. گروه A شامل موش‌های سالمی بودند که تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و فقط بافر سیترات با pH=۴/۵ به آن‌ها تجویز می‌شد. گروه B شامل موش‌هایی بودند که تنها دیابت در آن‌ها القاء شده بود (گروه کنترل دیابتی). گروه C شامل موش‌هایی بودند که بعد از القاء دیابت (پس از آخرین دوز تجویزی STZ)، تحت درمان با ترتینوئین (20 mg/kg/day) برای ۲۱ روز متوالی به صورت داخل صفاقی قرار گرفتند (گروه تحت درمان).

- *القاء دیابت:* قبل از تجویز هر دوز(streptozotocin) STZ، موش‌ها به مدت چهار ساعت ناشتا می‌شدند و حتی پوشال بستر آن‌ها نیز جمع‌آوری می‌شد. سپس STZ(Sigma, Germany) را به صورت داخل صفاقی تا پنج روز متوالی در یافت می‌کردند (۱۰ دقیقه قبل از تجویز STZ، ۴۰ mg/kg از آن در ۲۰۰ میکرولیتر سیترات بافر با pH= 4/5 حل می‌شد). موش‌ها زمانی دیابتی شده ارزیابی می‌شدند که میزان قند خون ناشتا بیش تر از 250 mg/dl بود(۹).

- *ارزیابی قند خون ناشتا:* بدین منظور توسط سرنگ‌های انسولینی، بعد از مقید کردن موش‌ها، از ورید دمی آن‌ها اقدام به خون‌گیری کرده و سپس توسط دستگاه خودکار گلوکومتر (Accu-Chech Compact plus, Irland) میزان گلوکز خون آن‌ها در روز صفر (آغاز درمان)، روز ۷، روز ۱۴ و روز ۲۱ پس از القاء دیابت بررسی شد.

- *ارزیابی انسولین پلاسما:* قبل از کشتار موش‌ها، خونشان در روز ۲۱ در لوله‌های هپارینه جمع‌آوری گردید. پلاسما جداسازی و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا اندازه‌گیری انسولین پلاسما نگهداری گردید. سطح انسولین پلاسما با استفاده از کیت الایزا انسولین موش (Cut-off 10 U/ml) اندازه‌گیری شد (Mercodia, Sweden).

- *کشت سلولی طحال و سنجش نیتریک اکساید:* ۲۱ روز پس از آغاز درمان، موش‌ها نخاعی شده و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-22]

سپس طحال موش‌ها تحت شرایط استریل خارج گردید و بعد از قطعه قطعه شدن، در ۵ میلی‌لیتر محیط کشت RPMI-1640 (Sigma, USA) حاوی ۱۰ درصد FBS (Gibco, Germany) له گردید. بافت حاصل، از توری سیمی به قطر ۰/۲ میلی‌متر جهت تهیه سوسپانسیون سلولی عبور داده شد. به منظور حذف گلبول‌های قرمز پس از سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه در دور g ۲۰۰، ۵ میلی‌لیتر بافر لیز کننده (۰/۱۵ مول کلرید آمونیوم، ۱۰ میلی‌مول بی‌کربنات پتاسیم و ۰/۱ میلی مول EDTA با pH=7/2) بر روی رسوب سلولی به دست آمده افزوده شد. پس از ۵ دقیقه، ضمن افزودن ۱۰ میلی‌لیتر محیط کشت، بار دیگر به مدت ۱۰ دقیقه در دور g ۲۰۰ سانتریفیوژ گردید. سپس رسوب سلولی در محیط کشت RPMI حاوی FBS ۱۰ درصد به حالت سوسپانسیون در آورده شد. پس از شمارش سلول‌ها، سوسپانسیون سلولی با ۲×۱۰^{۶} سلول در میلی‌لیتر از آن تهیه شد. این سلول‌ها در پلیت‌های کشت ۲۴ خانه در حضور 2µg/ml Concanvalin A (Con A, Sigma) به مدت ۷۲ ساعت در انکوباتور CO ۵ درصد کشت داده شدند. پس از طی این مدت مایع رویی آن‌ها جمع‌آوری شده و ذخیره گردید.

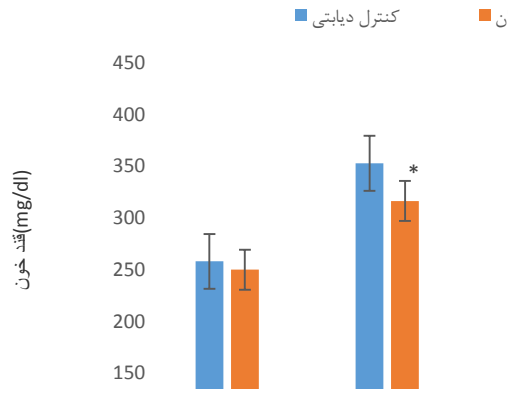
– *بررسی میزان نیتریک اکساید:* میزان تولید نیتریک اکساید توسط روش رنگ سنجی گریس (Griess) و استفاده از منحنی استاندارد نیتریت سدیم تعیین گردید. به طور خلاصه، ۱۰۰ میکرولیتر از مایع‌رویی کشت سلول‌های طحالی به صورت دوتایی به داخل چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای ته تخت ریخته شد. سپس ۱۰۰ میکرولیتر از محلول ۱ درصد سولفانیل‌آمید (آمریکا–Sigma) به چاهک‌ها اضافه گردید. پلیت به مدت ۱۰ دقیقه در تاریکی و درجه حرارت اتاق نگهداری شد. آن گاه به تمام حفره‌ها، ۱۰۰ میکرولیتر از محلول ۱ درصد 1-1-Nنفتیل اتیلن دی‌آمید دی هیدروکلراید (آمریکا–Sigma) اضافه شد و بار دیگر به مدت ۱۰ دقیقه در تاریکی و درجه حرارت اتاق نگهداری گردید. در نهایت، جذب نوری نمونه در طول موج ۵۳۰ نانومتر توسط دستگاه الایزانگار قرائت گردید. هم‌زمان با استفاده از غلظت‌های مختلف نیتریت سدیم، منحنی استاندارد ترسیم گردید و از طریق رگرسیون و معادله خطی، غلظت نیتریت نمونه‌ها تعیین گردید(۱۰).

آنالیز آماری

از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و Tukey s test برای مقایسه بین گروه‌ها استفاده گردید. در تمام بررسی‌ها، p <۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای ترسیم نمودارها از نرم افزار (۲۰۰۷) Microsoft Excel استفاده شد. داده ها به صورت Means±SEM گزارش گردید.

یافته ها

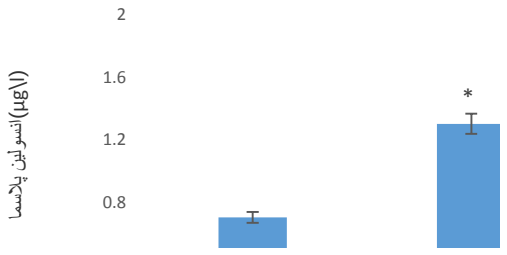
میزان قندخون ناشتای موش‌ها در گروه موش‌های دیابتی که ترتینوئین دریافت کرده بودند (گروه تحت درمان)، نسبت به گروه شاهد دیابتی که ترتینوئین دریافت نکرده بودند (گروه کنترل دیابتی)، به‌صورت معنی‌داری پایین‌تر بوده است (p =۰/۰۳) (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: تاثیر ترتینوئین بر میزان قند خون ناشتا در روزهای ۰، ۷، ۱۴، ۲۱ روز پس از آغاز درمان (* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح (p =۰/۰۳) بین گروه دریافت کننده دارو و گروه کنترل دیابتی)

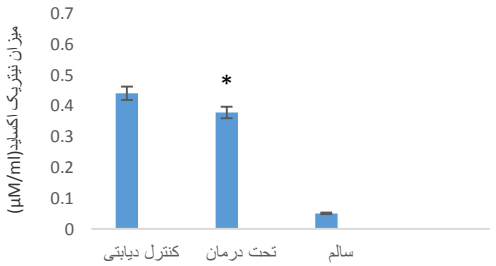
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-22]

برای ارزیابی عملکرد سلول‌های بتا در این مطالعه، میزان انسولین پلاسما مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح انسولین پلاسما در گروه MLDS (کنترل دیابتی) به طور چشمگیری در مقایسه با سایر گروه ها کاهش داشت. ترتینوئین مانع از کاهش سطح انسولین پلاسما ایجاد شده توسط MLDS شد که نشان از اثر پیشگیرانه تریتینوئین در تخریب سلول‌های B بود (p =۰/۰۰۱) (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲: تاثیر درمان با ترتینوئین بر میزان انسولین پلاسما (* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح (p =۰/۰۰۱) بین گروه دریافت کننده دارو و گروه کنترل دیابتی)

به دلیل این که نیتریک اکساید به عنوان ملکول افکتور نقش مهمی در تخریب سلول‌های بتا دارد، در این مطالعه میزان آن در مایع رویی محیط کشت سلول‌های طحالی سنجیده شد. همان‌گونه که نمودار شماره ۳ نشان می‌دهد، میزان نیتریک اکساید در گروه MLDS افزایش داشته است. در حالی‌که درمان با ترتینوئین سبب کاهش میزان نیتریک اکساید در گروه درمانی گردید (p =۰/۰۰۱) (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: تاثیر درمان با ترتینوئین بر میزان نیتریک اکساید مایع رویی کشت طحالی (* نشان دهنده اختلاف معنی دار در سطح (p =۰/۰۰۱) بین گروه دریافت کننده دارو و گروه کنترل دیابتی)

بحث

دیابت نوع ۱ (دیابت جوانی یا دیابت وابسته به انسولین)، بیماری خود ایمن مزمن است که در اثر تخریب سلول‌های بتا توسط سلول‌های ایمنی، تولید انسولین بسیار کاهش می‌یابد و فرد نیازمند به تزریق انسولین می‌باشد(۲). استرپتوزوتوسین (STZ) توکسین سلول‌های بتا پانکراس می‌باشد و زمانی که با دوز کم و متوالی (MLDS) در گونه‌های حساس جوندگان تجویز شود، مسبب ایجاد التهاب در جزایر پانکراس می‌شود و یکی از مدل‌های پری کلینیکال مختلف از بیماری برای روشن شدن مکانیسم پاتوژنیک دیابت نوع ۱ در انسان و تست روش‌های درمانی جدید می‌باشد(۱۱). در این مطالعه، اقدام به تجویز ترتینوئین به گروه درمانی، پس از اطمینان از افزایش قندخون و بروز بیماری دیابت نوع ۱ شده است. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد ترتینوئین موجب کاهش قندخون در گروه درمانی نسبت به گروه کنترل دیابتی و افزایش میزان انسولین در مقایسه با گروه کنترل دیابتی می‌گردد که نشان از نقش مهم ترتینوئین در کنترل پیشرفت بیماری و درمان آن دارد. این اثر کاهشی ترتینوئین بر میزان قندخون در مطالعه حاضر در راستای تحقیقاتی بوده که از ترتینوئین برای پیشگیری و درمان موش های NOD مبتلا به دیابت نوع ۱ استفاده شده است(۱۲).

Tsuchiya و همکاران نشان داده اند که تجویز خوراکی ترتینوئین از طریق افزایش بیان گیرنده لپتین سبب افزایش حساسیت به انسولین در موش‌های C57BL/6 می‌گردد(۱۳). در مطالعه دیگر بر روی رده سلولی INS-1، مشاهده شد که ترتینوئین سبب افزایش آزادسازی انسولین می‌گردد. در این مطالعه اثر رتینوئیک اسید به‌عنوان آگونیست RAR-,RXR رسپتور و rosiglitazone به عنوان PPARgamma agonist، به دلیل داشتن اثر متقابل بر روی هم، به صورت همزمان و جداگانه بر میزان انسولین مورد بررسی قرار گرفت(۱۴) که این تحقیق در راستای نتایج مطالعه ما بود.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-22]

تحقیقات گذشته نشان می‌دهد سلول‌های Th1 با تولید سایتوکین‌های پیش التهابی از جمله IFN-γ، TNF-α و IL-12، باعث فعال‌سازی ماکروفاژ و T سل‌های سایتوتوکسیک شده که مسبب تخریب سلول‌های β پانکراس می‌باشند. در حالی که IL-4 و IL-10 ترشح شده توسط سلول‌های Th-2 فعال شده، مانع تخریب سلول‌های β می‌شوند(۱۵). در سال های اخیر نشان داده شده که T سل‌ها تولیدکننده IL-17 (Th-17)، نقش مهمی در بسیاری از بیماری‌های خود ایمن از جمله مولتیپل اسکلروز، روماتوئید آرتریت و دیابت نوع ۱ را دارا می‌باشد. IL-17 سایتوکین پیش التهابی است که نقش آن در بیماری دیابت، القائ آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز و به دنبال آن آزادسازی نیتریک اکساید می‌گردد که این امر سبب تخریب سلول‌های β می‌شود(۱۷،۱۶). نیتریک اکساید در شرایط طبیعی، توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز نوع ۱ و ۳ به مقدار کمی تولید شده و در فعالیت‌های فیزیولوژی بدن شرکت می‌کند. در شرایط پاتولوژیک، مقدار زیادی نیتریک اکساید توسط آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز ۲ تولید شده و در سیستم دفاعی بدن شرکت می‌کند(۱۹،۱۸). آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز (NOS) یک آنزیم همودایمر بوده و علی‌رغم سادگی ملکول نیتریک اکساید، دارای ساختمان پیچیده‌ای می‌باشد. آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز دارای سه ایزوفرم می‌باشد: Neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS) یا آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز ۱، Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) یا آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز ۲ و Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) یا آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز ۳ (۲۰). سایتوکین‌ها از طریق تحریک آنزیم iNOS و تولید سطح بالایی از نیتریک اکساید، باعث اختلال در عملکرد و کاهش زنده بودن سلول‌های بتا که تولید کننده انسولین هستند، می‌شود(۲۱). محرک‌هایی که سبب افزایش بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز ۲ می‌گردند، عبارتند از TNF-α، IL-1β و IFN-γ (۲۲). این سایتوکاین‌ها در سلول‌های جزایر لانگرهانس انسان و جوندگان، باعث تحریک رونویسی iNOS می‌شود. این آنزیم باعث تولید NO از ال-آرژنین می‌شود و تولید NO باعث مهار ترشح انسولین می‌گردد(۲۱). ماکروفاژها نقش اساسی در تنظیم بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز ۲ (iNOS) در جزایر از طریق آزادسازی سایتوکاین هایی مانند TNF-α و IL-1β ایفا می‌کند(۱۹). سلول‌های آندوتلیال جزایر لانگرهانس به عنوان منبع اصلی نیتریک اکساید هستند و در طی گسترش دیابت خودایمن، باعث تخریب سلول‌های بتا می‌گردند(۲۳).

از مکانیسم های دیگر در تخریب سلول‌های بتا، القاء مرگ برنامه‌ریزی شده به وسیله گیرنده سطحی Fas (CD95/APO-1) و لیگاند اختصاصی آن یعنی FasL می‌باشد. گیرنده Fas بر روی سلول‌های بسیاری بیان می‌شود، ولی FasL بر روی تعداد محدودی سلول از جمله سلول‌های T فعال شده و سلول‌های NK بیان می‌گردد. سلول‌های بتا در حالت نرمال، گیرنده Fas را بیان نمی‌کنند، ولی مواجهه با سایتوکین IL-1β، باعث بیان آن بر روی سطح سلول‌های بتا می‌گردد(۲۴). علاوه بر این، تولید NO نیز در این امر دخیل است. در نتیجه یک استراتژی درمانی، استفاده از پاک‌کننده‌های رادیکال‌های آزاد (free radical scavengers) و آنتی‌اکسیدان‌ها برای جلوگیری از وقوع مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی مطرح می‌شود(۲۵).

اثر مهاری ترتینوئین بر تولید نیتریک اکساید توسط ماکروفاژهای فعال شده پریتوئن مشاهده شده است(۲۶). تاثیر داروی ترتینوئین (آل‌ترانس رتینوئیک اسید) بر کاهش میزان نیتریک اکساید در مدل بیماری خودایمن مولتیپل اسکلروزیس در موش (EAE) توسط ابطحی و همکاران نشان داده شده است(۲۷). مطالعات نشان داده‌اند که تجویز ترتینوئین به موش‌های دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین، سبب کاهش سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی IL-17 و IFN-γ می‌گردد و هم‌چنین باعث افزایش سطح سایتوکاین‌های ضد التهابی IL-10 و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-22]

TGF-β می‌گردد(۲۸). درنتیجه کاهش تولید سایتوکین‌های پیش التهابی، بر میزان نیتریک اکساید تاثیرگذار است. نیتریک اکساید (در انسان و در جوندگان) ترشح انسولین را مهار کرده و منجر به تخریب سلول‌های بتا می‌گردد(۲۳). در این مطالعه نیز افزایش سطح انسولین پلاسما در گروه درمانی می‌تواند نشان از تاثیر پیشگیرانه ترتینوئین بر تخریب سلول‌های بتا باشد و از طرفی نیز با کاهش سطح نیتریک اکساید، اثر مهاری آن بر ترشح انسولین کاهش یافته باشد.

از نتایج این مطالعه، این گونه به نظر می‌رسد که ترتینوئین نقش مهمی در کنترل و بهبود بیماری دیابت نوع ۱ از طریق کاهش سطح نیتریک اکساید و افزایش سطح انسولین پلاسما می‌تواند داشته باشد. در نهایت این که به نظر می‌رسد، افزودن آل ترانس رتینوئیک اسید به رژیم درمانی افراد مبتلا به دیابت خود ایمن، دارای اثرات سودمندی باشد.

سپاسگزاری

نگارندگان از زحمات کارکنان دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه کمال تشکر و تقدیر را دارند.

References

1. Roep BO, Peakman M. Diabetogenic T lymphocytes in human type 1 diabetes. Curr Opin Immunol 2011; 23(6): 746-753.
2. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL. Roles of cytokines in the pathogenesis and therapy of type 1 diabetes. Cell Biochem Biophys 2007; 48(2-3): 159-163.
3. Sayre LM, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and neurotoxicity. Chem Res Toxicol 2008; 21(1): 172-188.
4. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Santini SA, Zuppi C, et al. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. Rev Diabet Stud 2010; 7(1): 15-25.
5. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F, Santini SA, Zuppi C, et al. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. Rev Diabet Stud 2010; 7(1): 15-25.
6. Escribese MM, Conde E, Martin A, Saenz-Morales D, Sancho D, Perez de Lema G, et al. Therapeutic effect of all-trans-retinoic acid (at-RA) on an autoimmune nephritis experimental model: role of the VLA-4 integrin. BMC Nephrol 2007; 8: 3.
7. Perez de Lema G, Lucio-Cazana FJ, Molina A, Luckow B, Schmid H, de Wit C, et al. Retinoic acid treatment protects MLR/lpr lupus mice from the development of glomerular disease. Kidney Int 2004; 66(3): 1018-1028.
8. Brinckerhoff CE, Coffey JW, Sullivan AC. Inflammation and collagenase production in rats with adjuvant arthritis reduced with 13-cis-retinoic acid. Science 1983; 221(4612): 756-758.
9. Amirshahrokhi M, Ghazi-Khansar M. Thalidomide attenuates multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice by inhibition of proinflammatory cytokines. Cytokine 2012; 60(2): 522-527.
10. Guevaraa I, Iwanejkoa J and Dembińska-Kieć A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P, et al. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. Clin Chim Acta 1998; 274(2): 177-188.
11. Kolb H. Mouse models of insulin dependent diabetes: low-dose streptozotocin induced diabetes and non obese diabetic (NOD) mice. Diabetes Metab Rev 1987; 3(3): 751-778.
12. Zunino SJ, Storms D, Stephens CB. Diets rich in polyphenols and vitamin A inhibit the

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-22]

development of type 1 autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. J Nutr 2007; 137(5): 1216-1221.

13. Tsuchiya H, Ikeda Y, Ebata Y, Kojima CH, Katsuma R, Tsuruyama T, et al. Retinoids Ameliorate Insulin Resistance in a Leptin-Dependent Manner in Mice. Hepatology 2012; 56(4): 1319-1330.
14. Blumentrath J, Neye H, Verspoh EJ. Effects of retinoids and thiazolidinediones on proliferation, insulin release insulin mRNA, GLUT 2 transporter protein and mRNA of INS-1 cells. Cell Biochem Funct 2001; 19(3): 159-169.
15. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL. Cytokines and their roles in pancreatic islet beta-cell destruction and insulin-dependent diabetes mellitus. Biochem Pharmacol 1998; 55(8): 1139-1149.
16. Miljkovic D, Cvetkovic I, Momcilovic M, Maksimovic-Ivanic D, Stosic-Grujicic S, Trajkovic V. Interleukin-17 stimulates inducible nitric oxide synthasedependent toxicity in mouse beta cells. Cell Mol Life Sci 2005; 62(22): 2658-2668.
17. Honkanen J, Nieminen JK, Gao R, Luopajarvi K, Salo HM, Ilonen J, et al. IL-17 immunity in human type 1 diabetes. J Immunol 2010; 185(3): 1959-1967.
18. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J 1992; 6(12): 3051-3064.
19. Balon TW. Role of nitric oxide in contraction induced glucose transport. Adv Exp Med Biol 1998; 441: 87-95.
20. Barberger MD, Olson LP, Houk KN. Mechanisms of peroxynitrite oxidations and rearrangments, The Theoretical perspective. Chem Res Toxical 1998; 11(7): 710-711.
21. Barberger MD, Olson LP, Houk KN. Mechanisms of peroxynitrite oxidations and rearrangments, The Theoretical perspective. Chem Res Toxical 1998; 11(7): 710-711.
22. Burgrin JP, Shabani M, Chakrvarthy S, Smith DJ. Nitric oxide synthesis is suppressed in steroid-impaired and diabetic wounds. Wounds 1995; 7(2): 48-57.
23. Ignarro LG. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology. San Diego, CA: Academic; 2000.
24. Stassi G, Todaro M, Richiusa P, Giordano M, Mattina A, Sbriglia MS, et al. Expression of apoptosis-inducing CD95 (Fas/Apo-1) on human beta-cells sorted by flow-cytometry and cultured in vitro. Transplant Proc 1995; 27(6): 3271-3275.
25. Zumsteg U, Frigerio S, Holländer G. Nitric Oxide Production and Fas Surface Expression Mediate Two Independent Pathways of Cytokine-Induced Murine β -Cell Damage. DIABETES 2000; 49(1): 39-47.
26. Mehta K, McQueen T, Tucker S, Pandita R, Aggarwal B. Inhibition by all-trans-retinoic acid of tumor necrosis factor and nitric oxide production by peritoneal macrophages. J Leukoc Biol, 1994; 55(3): 336-342.
27. Morvaridi A, Delirezh N, Hobbenaghi R, Abtahi Froushani M, Malekinejad. The effects of All-Trans Retinoic Acidon clinical symptoms, nitric oxide levels and total antioxidant capacityof plasma in mouse model of multiple sclerosis. Razi Journal of Medical Sciences (RJMS) 2013; 20(108): 11-19.
28. Malekifard F, Delirezh N, Hobbenaghi R, Malekinejad H. Treatment of type 1 diabetic mice with Al-trans retinoic acid by inhibition of proinflammatory cytokines. Urmia Med J 2014; 25(9): 784-790.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-22]