مقاله پژوهشی

اثر نیکوتین بر میزان انسولین، گلوکز،پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی ALP، ALT و AST در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

لیلا صیادی[۱]، سیدابراهیم حسینی[۲]*، علیرضا فتحی[۳]

[۱] دانش‌آموخته زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، فارس، ایران.

[۲] دانشیار زیست‌شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، فارس، ایران.

[۳] استادیار زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، فارس، ایران.

نشانی نویسنده مسئول: فارس، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس

E-mail: Ebrahim.hossimi@yahoo.com

وصول:۹۲/۱۲/۱۰، اصلاح:۹۲/۱۲/۲۶، پذیرش:۹۳/۱/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: نیکوتین یکی از مواد مؤثر موجود در سیگار می‌باشد. نیکوتین برای مغز، سیستم های قلبی عروقی، تنفسی و بافت‌های مختلف بدن سمی است. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر نیکوتین بر آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) و آلکالین فسفاتاز (ALP)، پروفایل لیپیدی، گلوکز و انسولین در موش‌های دیابتی شده انجام گرفت.

مواد وروش ها:در این مطالعه تجربی از۵۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۲۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد که به ۵ گروه ۱۰تایی شامل کنترل (فاقد تیمار)، شاهد دیابتی، ۳ دسته تجربی شامل موش‌های دیابتی شده‌ای که تحت تیمار دوزهای mg/kg ۰/۱۲۵ ، ۰/۵ و ۰/۲۵، نیکوتین قرار داشتند تقسیم شدند. در این مطالعه برای دیابتی کردن موش‌ها از تزریق درون صفاقی ۶۰mg/kg استرپتوزوتوسین استفاده گردید. در پایان آزمایش از موش‌ها خون گیری به عمل آمده و میزان سرمی آنزیم‌های AST، ALP، ALT، LDL، HDL، کلسترول، تری گلیسرید، انسولین و گلوکز بررسی گردید. داده‌ها به کمک آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون پیگیری Tukey توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۸، آنالیز شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که غلظت آنزیم‌های ALP، AST، ALT، انسولین، گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید و LDL در گروه‌های تجربی دارای افزایش و غلظت HDL دارای کاهش معناداری نسبت به گروه شاهد می‌باشند.

نتیجه‌گیری: نیکوتین، باعث افزایش عوارض ناشی از بیماری دیابت از قبیل افزایش قند، چربی‌ها و آنزیم‌های کبدی ALP، AST و ALT می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: *نیکوتین، انسولین، گلوکز، لیپیدها، ALP، AST، ALT.*

مقدمه

وجود بیش از ٤٠٠٠ نوع ماده شیمیایی خطرناک از جمله نیکوتین در ترکیبات دود سیگار شناخته شده است. استعمال دخانیات باعث افزایش فشارخون، اختلالات قلبی- عروقی، دیابت، هیپرلیپیدمی، ایسکمی مغزی و شوک اکسیداتیو می‌شود (١). نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که نیکوتین وزن بدن را به کمک تأثیر بر کاهش گرسنگی و افزایش ترموژنز کاهش می‌دهد (٢) و با اثر بر روی گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین در سلول‌های بتای پانکراس باعث افزایش تجزیه و بازسازی اینوزیتول فسفولیپیدها و در نتیجه افزایش حساسیت این سلول‌ها به کلسیم و تحریک ترشح انسولین می‌گردد (٤و٣). نیکوتین باعث افزایش میزان سرمی هورمون انسولین در موش‌های صحرایی می‌گردد (٥). دیابت یکی از بیماری‌های شایع متابولیکی است که دارای عوارض زیادی در بافت‌های مختلف بدن از جمله کبد بوده و با مقادیر بالای قندخون در ارتباط مستقیم است (٦). در بیماری دیابت به دلیل افزایش میزان لیپیدهای خون، بیماری‌های قلبی عروقی و آترواسکلروز افزایش می‌یابند (٧). از طرف دیگر آسیب‌های عصبی ناشی از دیابت می‌تواند موجب اختلال در عملکرد اعصاب اتونومیک و سیستم نورواندوکرین شده و از این طریق سبب تشدید وخامت بیماری و افزایش مرگ و میر بیماران شود (٨). بیماری‌های ویروسی و خودایمنی از طریق تخریب سلول‌های بتا در پانکراس باعث ایجاد دیابت نوع یک و چاقی و کم تحرکی و مقاومت به انسولین از دلایل دیابت نوع دو می‌باشند (٩). عوارض مزمن دیابت با مقادیر بالای گلوکز در خون ارتباط مستقیم دارد (١٠). میزان ترشح انسولین با افزایش غلظت گلوکز خون، اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب آزاد خون، هورمون‌های گوارشی (گاسترین، کوله سیتوکینین، سکرتین و پپتید شبه گلوکاگون (GLP1)، گلوکاگون، هورمون رشد، کوررتیزول، تحریکات پاراسمپاتیکی، تحریکات بتا- آدرنرژیکی، افزایش می‌یابد و عواملی چون روزه‌داری، سوماتواستاتین، تحریکات آلفا- آدرنرژیکی و لپتین باعث کاهش ترشح انسولین می‌شوند (١١). کبد با داشتن آنزیم های مختلف محل اصلی متابولیسم داروهای مختلف بوده و برخی از این داروها نیز نظیر داروی زولپیدم منجر به افزایش سرمی برخی از فاکتورهای کبدی مانند AST،ALT و ALP می‌شود (١٢). کبد طی روندهای بیوترانسفورماسیون با دخالت آنزیم‌های مختلف مواد را سم‌زدایی و غیرفعال می‌سازد. اندازه‌گیری ترانس آمینازها که وظیفه انتقال گروه آمین را از آسپارتات و یا آلانین به آلفا-کتوگلوتارات بر عهده دارند، منعکس کننده سلامتی و یا بیماری و بازتابی از شدت نکروز در کبد می‌باشد (١٣). حساس‌ترین و پرمصرف‌ترین آنزیم‌های کبدی آمینوترانسفرازها هستند که از جمله آن‌ها می‌توان به AST، ALT و ALP اشاره نمود (١٤). افزایش آنزیم‌های کبدی تقریباً در تمام بیماری‌های کبدی از جمله سرطان کبد، کبد چرب، الکلیسم، چاقی و دیابت دیده می‌شود (١٥). استرپتوزوتوسین یک ترکیب nitrosurea است و به عنوان یک عامل مولد دیابت در حیوانات تجربی به حساب می‌آید که از طریق تخریب غشاء سلول‌های بتای پانکراس منجر به مرگ و میر آن‌ها می‌شود (١٦). پیش بینی‌ها نشان می‌دهند که تعداد مرگ و میر ناشی از استعمال دخانیات و نیکوتین تا سال ٢٠٣٠ میلادی آینده به حدود ١٠ میلیون نفر در سال افزایش پیدا خواهد کرد (١٧) و با توجه به گسترش روز افزون بیماری دیابت در سراسر دنیا و هم‌چنین مصرف هم زمان سیگار توسط بسیاری از این بیماران، این مطالعه با هدف بررسی اثر نیکوتین بر میزان سرمی انسولین، گلوکز، لیپیدها و برخی از آنزیم‌های کبدی در موش‌های صحرایی دیابتی شده انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ٥٠ سر موش صحرایی نر

بالغ از نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۲۰ گرم که از خانه پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شدند استفاده گردید. میانگین سن حیوانات در زمان انجام آزمایش ها ۹۰ روز بود و حیوانات در شرایط دمایی ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار گرفتند. حیوانات در طول دوره آزمایش به آب و مواد غذایی به مقدار کافی دسترسی داشتند. پروتکل انجام این پروژه تحقیقاتی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. در این مطالعه نمونه‌ها به ۵ گروه ۱۰تایی شامل گروه‌های کنترل غیردیابتی، شاهد دیابتی و ۳ گروه تجربی دیابتی تقسیم شدند. دراین پژوهش برای دیابتی کردن موش‌ها از تزریق درون صفاقی ۶۰mg/kg داروی استرپتوزوتوسین تهیه شده ازشرکت up John آمریکا استفاده شد (۱۶). پس از گذشت ۷۲ ساعت، ضمن خون گیری از ناحیه دم موش‌ها ، با استفاده ازنوارگلوکویاب و دستگاه GLUCODR مدل SUPER SENSOR ساخت کره جنوبی، میزان قندخون نمونه‌ها اندازه‌گیری شد و جهت اطمینان بیشتر مبنی بر دیابتی بودن موش‌ها، یک هفته بعد از تزریق، خون گیری تکرارگردید و موش‌های با قندخون ۳۰۰mg/dl در سرم خون به عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شدند(۲۵). در این مطالعه گروه‌های کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و گروه شاهد نیز تحت تجویز ۱میلی لیتر آب مقطر به صورت گاواژ قرار گرفتند. گروه‌های تجربی دریافت کننده نیکوتین نیز به ترتیب دوزهای ۰/۵، ۰/۲۵ و ۰/۱۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نیکوتین را به صورت گاواژ در هر روز و برای مدت ۵ روز دریافت داشتند(۵). کلیه تجویزها درساعت ۹ تا ۱۰ صبح انجام گردید و در آخرین روز انجام آزمایش ها و بعد از بی هوش نمودن موش‌ها به وسیله کتامین، با کمک سرنگ از درون قلب آن‌ها خون گیری به عمل آمد. پس از سانتریفیوژ نمودن نمونه‌های خونی با استفاده از روش‌های آزمایشگاهی معمول و با استفاده از کیت‌های ساخت شرکت آزمون میزان آنزیم‌های ALP، ALT وAST و میزان چربی‌های خون با استفاده از کیت اندازه‌گیری تری گلیسیریدهای تهیه شده از شرکت هیومن آلمان و میزان سرمی انسولین نیز با استفاده از کیت اندازه‌گیری انسولین در موش‌های صحرایی (DAG rat insulin high range EIA-3985) ساخت شرکت DGR International Inc.USAاندازه‌گیری گردید. در نهایت داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون پیگیری Tukey به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ تجزیه و تحلیل شدند. لازم به ذکر است که در کلیه تحلیل‌ها مرز استنتاج آماری در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

با توجه به نتایج آزمون ANOVA بین میزان سرمی انسولین، گلوکز، ALP، ALT و AST در گروه‌های مختلف تفاوت معنی دار بوده است و آزمون پیگیری Tukey نیز بین میانگین هورمون انسولین و گلوکز در گروه‌های شاهد و تجربی نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری را نشان داد و بین میانگین هورمون انسولین و گلوکز در گروه‌های تجربی نسبت به گروه شاهد، افزایش معناداری مشاهده شد (جدول۱). هم چنین آزمون پیگیری Tukey بین میانگین آنزیم ALT در گروه‌های شاهد و تجربی نسبت به گروه کنترل و بین میانگین آنزیم ALT در گروه‌های تجربی نسبت به گروه شاهد افزایش معناداری را نشان داد. بین میانگین آنزیم AST و ALP در گروه‌های شاهد و تجربی نسبت به کنترل وهم چنین بین میانگین آنزیم ALP و AST در گروه‌های تجربی نسبت به گروه شاهد افزایش معناداربوده است (جدول۱). نتایج این مطالعه نشان داد که بین میانگین غلظت تری گلیسرید وکلسترول خون در گروه‌های شاهد و تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار و بین میانگین غلظت کلسترول و تری گلیسرید خون در گروه‌های تجربی

جدول ۱: میزان سرمی انسولین،گلوکز،ALP ، ALT وAST در گروه‌های مختلف (خطای معیار میانگین±میانگین)

گروه‌ها	انسولین (ng/ml)	گلوکز (ng/ml)	ALT (ng/ml)	AST (ng/ml)	ALP (ng/ml)
کنترل	۱٤/۳۸±۰/۵۱	۷۳/۲۰±۲/۳۶	۱۲۷/۳۰±۲/۲۸	۵۷/۰۰±۲/۲٤	۳۷۱/۲۰±٤/۱۶
شم	۳/٤٤±۰/۲۷*	۳٤۳/٤۰±۳/۶۲*	۱۷۸/۸۰±۲/۷۱*	۱۰۹/۳۰±۱/۷۱*	۵۵۶/۳۰±۹/۳۳*
تجربی۱ (نیکوتین با دوز ۰/۱۲۵mg/kg)	۶/۵۰±۰/۲۵*,##	٤۳۲/۳۰±۵/۹۳*,##	۲۰۰/۶۰±۳/۳۸*,#	۱۳۵/۱۰±۳/۳۲*,##	۱۱۳۷/۹۰±۲٤/۵۸*,##
تجربی۲ (نیکوتین با دوز ۰/۲۵mg/kg)	۸/۶۷±۰/۳۳*,##	۵۰۳/۶۰±۵/۰۱*,##	۲۳۰/۸۰±٤/۷٤*,##	۱۷۲/٤۰±۳/۷۲*,##	۱٤۸۸/٤۰±۱۹/۷۵*,##
تجربی۳ (نیکوتین با دوز ۰/۵mg/kg)	۱۱/۲۱±۰/۳۳*,##	۵۹۱/۱۰±٤/۶۹*,##	۳۰۷/۱۰±٤/٤۲*,##	۲۰۵/۷۰±۵/۶۹*,##	۲۱۷۹/۹۰±۳٤/۶۷*,##

* نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح ۰/۰۰۰۵ با گروه کنترل می‌باشد.

نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح ۰/۰۰۰۵ با گروه شاهد می‌باشد.

نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح ۰/۰۰۱ با گروه شاهد می‌باشد.

جدول ۲: میزان سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL و HDL در گروه‌های مختلف (خطای معیار میانگین±میانگین)

گروه‌ها	کلسترول تام (ng/ml)	تری گلیسیرید (ng/ml)	LDL (ng/ml)	HDL (ng/ml)
کنترل	۵۷/۳۰±۱/۵۷	٤۷/۷۰±۱/۷۵	۸/۲۰±۰/٤۹	۳٤/۳۰±۰/۸۹
شم	۱۰۶/۶۰±۱/۳۸*	۱۱۱/٤۰±۳/۶۵*	۱۸/۳۰±۰/۸۲*	۲٤/۹۰±۱/۱۵*
تجربی۱ (نیکوتین با دوز ۰/۱۲۵mg/kg)	۱۲۰/۰۰±۵/۳۵*#	۱۲۸/۶۰±۲/۵۶*#	۲۶/۲۰±۰/۸۷*,##	۲۵/۷۰±۱/۱۶*
تجربی۲ (نیکوتین با دوز ۰/۲۵mg/kg)	۱۳۲/۵۰±۱/۹۳*##	۱۵۱/۰۰±۳/۲۷*##	۳۳/۵۰±۱/۳۶*,##	۲۱/۵۰±۰/۸۹*
تجربی۳ (نیکوتین با دوز ۰/۵mg/kg)	۱۵۹/۷۰±۳/۸۹*##	۱۸۳/۸۰±۳/۸۶*##	۵۱/٤۰±۱/۸۷*,##	۱٤/۳۰±۰/۶۳*,##

* نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح ۰/۰۰۰۵ با گروه کنترل می‌باشد.

نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح ۰/۰۰۱ با گروه شاهد می‌باشد.

نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح ۰/۰۰۰۵ با گروه شاهد می‌باشد.

نسبت به گروه شاهد تفاوت معناداربوده است (جدول۲). نتایج آزمون ANOVA و پیگیری Tukey نیز بین میانگین غلظت LDL و HDL در گروه‌های شاهد و تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد . میانگین غلظت LDL در گروه‌های تجربی نسبت به گروه شاهد با افزایش معنادار و بین میانگین غلظت HDL در گروه تجربی۳ نسبت به گروه شاهد باکاهش معناداری روبرو بوده است و در گروه‌های تجربی۱ و ۲ نسبت به گروه شاهد تفاوت معناداری دیده نشده است (جدول۲).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد مصرف نیکوتین باعث افزایش انسولین، گلوکز، پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP در موش‌های دیابتی شده می-شود ، همچنین نیکوتین در دوزهای مختلف سبب افزایش انسولین شده به نحوی که با افزایش دوز نیکوتین میزان افزایش انسولین نیز زیادتر می‌شود (۱۸). نیکوتین به طور مؤثری باعث آزادسازی استیل کولین از وزیکول های سیناپسی در مغز موش شده و در سلول‌های بتای پانکراس نیز با اثر مستقیم بر رسپتورهای نیکوتینی استیل کولین باعث ترشح انسولین می‌گردد (۱۹). بخش درون ریز غده پانکراس توسط فیبرهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک عصب دهی می‌شود وفعال نمودن نورون‌های پس‌گانگلیونی اطراف پانکراس باعث ترشح استیل کولین در غده لوزالمعده و تحریک ترشح انسولین می‌گردد (۲۰). مطالعات نشان داده‌اند که مصرف اگونیست‌های کولینرژیک، نظیر اگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین با افزایش فعالیت سیستم‌های سمپاتوآدرنال و با تحریک ترشح هورمون‌های کاتکول آمینی باعث افزایش قند خون و ترشح انسولین به وسیله فعالیت مستقیم گلوکز بر سلول‌های بتای پانکراس می‌گردد (۲۱). مطالعات نشان داده است که استیل کولین و اگونیست‌های آن نظیر

نیکوتین باعث افزایش نوروپپتید CRH از هیپوتالاموس می‌شود و نوروپپتید مذکور نیز با واسطه تحریک ACTH و کورتیزول باعث افزایش قند خون و تحریک ترشح انسولین می گردد (۲۲) در تحقیقات دیگر نشان داده شد که نیکوتین باعث تقویت اثر استرس برعملکرد محور هیپوفیز- آدرنال و افزایش ترشح کورتیزول و ACTH و هم‌چنین گلوکاگون می‌شود (۲۳،۲٤). لذا با توجه به این که دیابت باعث ایجاد استرس هیپرگلیسمی می‌گردد ، اثر نیکوتین نیز در تقویت عوارض ناشی از دیابت از جمله افزایش قند، کلسترول، لیپیدها و برخی از آنزیم‌های کبدی قابل توجیه است. در موافقت با بررسی حاضر، مطالعه دیگر نشان داد که دیابت باعث افزایش میزان تری گلیسیرید،کلسترول تام،LDL و کاهش HDL می گردد (۲۵) ، هم‌چنین مصرف نیکوتین دارای اثرات منفی بر پروفایل لیپیدی خون می‌باشد (۲٦،۲۷). مصرف دخانیات حاوی نیکوتین باعث افزایش تری گلیسریدهای سرمی، کلسترول، LDL، افزایش تولید لیپوپروتئین‌های غنی از تری گلیسرید و کاهش HDL می‌شود (۲۸). در موافقت با نتایج پژوهش حاضر نشان داده شده است که دیابت در موش های صحرایی باعث افزایش آنزیم های ALT, AST و ALP می گردد(۲۹). هم چنین در پژوهشی دیگر بیان گردید که به دلیل برخی آسیب‌های بافتی کبد میزان فعالیت آنزیم‌هایی مانند ALT, AST و ALP تغییر می‌کند که میزان تغییرات فعالیت آنزیم‌ها و دوام آن هنوز به درستی مشخص نیست (۳۰) ، بر اساس مطالعات ، در شرایط هیپرگلیسمی ناشی از دیابت و از طریق افزایش میزان گلایکه شدن آنزیم‌های آنتی اکسیدان، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون، پراکسیداز و کاتالاز، فعالیت آن‌ها در جهت پاک‌سازی ROS کاهش می‌یابد و افزایش ROS مهم ترین عامل ایجاد اختلالات ثانویه دیابت از جمله تخریب ساختار سلول‌های کبدی و افزایش فعالیت آنزیم-های ALP، ALTوAST به حساب می‌آید (۳۰) لذا با توجه به اثر نیکوتین بر افزایشROS اثر هم افزایی مصرف نیکوتین با دیابت بر میزان آنزیم هایALT, AST و ALP فابل توجیه می باشد. .

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که نیکوتین احتمالاً از طریق افزایش ROS و رادیکال های آزادباعث تشدیدعوارض ناشی از دیابت از قبیل افزایش میزان قند ،کلسترل تام، تری گلیسرید،HDL،LDL وALP، AST، ALT در موش های صحرایی دیابتی شده می گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس که در جهت فراهم آوردن امکانات انجام این مطالعه همکاری لازم را مبذول داشتند ، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

1. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. Clin Chim Acta. 2006; 367(1-2): 36-47.
2. Mineur YS, Abizaid A, Rao Y, Salas R, DiLeone RJ, Gundisch D, Diano S, De Biaisi M, Horvath TL, Gao XB, et al. Nicotine decreases food intake through activation of POMC neurons. Science. 2011; 332(6035):1330-2.
3. Edwards JE, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther. 2008; 120(1): 1-34.
4. Yu G, Sharp BM. Nicotine self-administration diminishes stress-induced norepinephrine secretion butaugments adrenergic-responsiveness in the hypothalamic paraventricular nucleus and enhances

adrenocorticotropic hormone and corticosterone release. J Neurochem. 2010; 112(5): 1327–37.
5. Hosseini S. The effects of nicotine on the serum level of insulin in adult male Wistar rats. J Shahrekord Univ Med Sci. 2012; 14(2): 40-6.[Persian]
6. Choi K, Kim YB. Molcular mechanisms of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. Korean J Intern Med. 2010;25(2):119-29.
7. Sheikhpour R, Jalali B, Yaghmaei P. Evaluation of the effect of zinc supplement on serum lipids level in type II diabetic patients. J Ardabil Univ Med Sci. 2011;11, 59-66.[Persian]
8. Gomez-perez FJ, Aguilar-Salins CA, Almede-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Lerman Garber I, Rull JA. HbALc for the diagnosis of diabetics mellitus in a developing country. Arch Med Res. 2010; 41(4): 302-8.
9. Kunjara S, Greenbaum AL, McLean P,Gronbaek H, Flyvbjerg A. Effects of longterm experimental diabetes on adrenal glandgrowth and phosphoribosyl pyrophosphate formation in growth hormone-deficient dwarf rats. Int J Exp Pathol. 2012; 93(3):196-201.
10. Dickinson S, Colagiuri S, Faramus E, Petocz P, Brand-Miller JC. Postprandial hyperglycemia and insulin sensitivy differ among lean young adults of different ethnicitiues. J Nutr. 2002; 132(9):2574-9.
11. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. Diabetes. 2002; 51(6): 1889-95.
12. Hosseini SE, Goodarzi A. Effect of zolpidem medicine on hepatic enzyam(ALP,ALT,AST) and weight in male wistar rat. J animal physiology and development. 2012;5(4):9-16. [Persian]
13. Nyblom H, Berggren U, Ballding J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alchilic liver disease rather than heavy drinking.Alcohol Alcohol. 2004; 39(4): 336-9.
14. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: A guilde for clinicitons.CMAJ. 2005; 172(3): 367-79.
15. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl J Med. 2007; 356(1): 39-46.
16. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia. 2008; 51(2):216-26.
17. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006; 3(11): 442-28.
18. Szczurkowski A, Kuchinka J, Nowak E, Kuder T. Autonomic innervation of pancreas in egyptilehian Spiny Mouse (Acomys cahirinus, Desmarest). Acta Vet. Brno. 2009; 78: 557-61.
19. Cansev M, Yilmaz MS, Ilcol YO, Hamurtekin E, Ulus IH. Cardiovascular effects of CDP-choline and its metabolites: involvement of peripheral autonomic nervous system. Eur J Pharmacol. 2007; 577 (1-3):129-42.
20. Ilcol YO, Gurun MS, Taga Y, Ulus IH. Choline increases serum insulin in rat when injected intraperitoneally and augments basal and stimulated aceylcholine release from the rat minced pancreas in vitro. Eur J Biochem. 2003; 270(5): 991-9.
21. Cansev M, Ilcol YO, Yilmaz MS, Hamurtekin E, Ulus IH.Peripheral administration of CDP-choline, phosphocholine or choline increases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations. Auton Autacoid Pharmacol. 2008; 28(1): 41-58.
22. O'Carroll AM, Howell GM, Roberts EM, Lolait SJ. Vasopressin potentiates Corticotropinreleasing hormone-induced insulin release from mouse pancreatic-cells. J Endocrinol. 2008; 197(2): 231-9.
23. Hosseini S. The effect of interference of Nicotine and immobility stress on performance pituitary-adrenal axis in ,ature male rats. J Sabzevar Uni Med sci.2013;20(3):359-66.[Persian]
24. Hosseini E. .Journal of Animal Biology.2012;4(3):33-40.
25. Karimzadeh K,Hosseini E,Kavoosi E,Nasihatkon A,Nikseresht M.Hypolipidemic effects of hydroalcohlic extact from walnut male flowers on diabetic rats.Armaghane-danesh,Yasuj University of Medical sciences.2013;18(6):484-92.[Persian]
26. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. Clin Chim Acta. 2006;367(1-2): 36-47.
27. Goldschmidt-Clermont PJ , Creager MA , Lorsordo DW, Lam GK, Wassef M, Dzau VJ. Atherosclerosis: recent discoveries and novel hypoyheses. Circulation. 2005; 112(21): 3348-53.
28. Asgary S, Naderi G, Gharipoor M, Khosravi A. Invitro effect of nicotine and cotinine on susceptibility of LDL to oxidation and hemoglobin glycosylation . Journal of Qazvin University of Medical sciences.2005;35:20-5.[Persian]
29. Cengiz EI, Unlu E. Sublethal effects of commercial deltamethrin on the structure of the gill, liver and gut

tissues of mosquitofish, Gambusia affinis: A microscopic study. Environ Toxicol Pharmacol. 2006; 21(3): 246- 53.
30. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005; 54(6): 1615-25.

The effects of nicotine on the serum level of insulin, glucose, lipid profile, Liver Enzymes (ALT, ALP, AST) in streptozotocin-induced diabetic adult male rats

Leila Sayadi
Postgraduate of Animal Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran.

Seyed Ebrahim Hosseini
Associate Professor of Animal Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran.

Alireza Fathi
Assistant Professor of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran.

Received:01/03/2014**, Revised:**17/03/2014**, Accepted:**29/05/2014

Corresponding author:
Islamic Azad University, Fars, Iran
Email:
ebrahim.hossini@yahoo.com

Abstract

Background: Nicotine is one of the ingredients in cigarettes. Nicotine is toxic to the brain, cardiovascular system and respiratory tract and the body tissues. The present study aimed to investigate the effect of nicotine on the enzymes alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP), glucose, and insulin lipid profile in diabetic rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 50 Wistar adult male rats weighing 220-250 g were used and divided into five groups of 10, including control (no treatment), diabetic control, and experimental (diabetic mice) groups 1, 2 and 3 that treated with 0.125, 0.25 and 0.5 mg/kg nicotine, respectively. In this study, diabetes was induced by intraperitoneal injection of 60 mg/kg of streptozotocin (STZ). At the end of the treatment period, blood samples were taken from mice and serum enzymes AST, ALP, ALT; and LDL, HDL, cholesterol, triglycerides, insulin and glucose levels were measured. Data analyses were performed in SPSS software 18, using ANOVA and Tukey test.

Results: The results showed a significant increase in the concentration of enzymes ALT, AST and ALP; and glucose, total cholesterol, triglyceride and LDL levels; but a significant decrease in HDL level in the experimental group compared with the control group.

Conclusion: Nicotine increases the complications of diabetes, such as increase in glucose, lipids and liver enzymes ALP, AST and ALT.

Keywords: *Nicotine, Insulin, Glucose, Lipid Profile, ALT, AST, ALP.*