View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Qazvin University of Medical Sciences Repository

Original Article JQUMS, Vol.21, No.3, 2017, pp. 4-12

Effects of glibenclamide on memory retention of passive avoidance learning in rats

MH. Esmaeili[1], F. Rostapishea[2], M. Mohammad Khanlo[2], F. Vadidar[2], Z. Bamdad[2]

[1] Department of Physiology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
[2] Student Research Committee, Faculty of Paramedical sciences, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Corresponding Address: Mohammad Hossein Esmaeili, Department of Physiology, Qazvin University of Medical Sciences, School of Medicine, Qazvin, Iran
Tel: +98-912-1818906, Email: esmail66@yahoo.com
Received: 27 Jul 2016; Accepted: 24 Dec 2016

Abstract

Background: Glucose increases memory in rats, and inhibit memory impairments produced by morphine. One mechanism by which glucose might act on memory via regulating the ATP-sensitive potassium channel.

Objective: The aim of present study was to investigate the effects of glibenclamide on memory retention of passive avoidance learning in rats.

Methods: This experimental study has been conducted in Qazvin University of Medical Sciences (2016). Forty male Wistar rats were divided into: Control, DMSO and glibenclamide groups (n=8). All rats were trained in a passive avoidance task (50 Hz, 1 mA, 3 s). DMSO (0.2 ml) or glibenclamide (1, 2, 5 mg/kg, i.p.) were injected for 10 days before training. Retention test was done 48 h later. Memory retention of each animal was measured as latency takes to enter the dark chamber.

Findings: The time spent in the light chamber area before entering to the dark area and total time spent in the light chamber in the glibenclamide groups were less than control group. These times in the glibenclamide (5 mg/kg) group was significantly lower than control group ($P<0.05$), conversely total time spent in the dark chamber in the glibenclamide groups were higher than control group.

Conclusion: Glibenclamide, as an ATP-sensitive potassium channel blocker, may reduce memory retention by increasing insulin levels and, consequently, reducing blood glucose levels.

Keywords: Glibenclamide, Passive avoidance learning, Memory retention

Citation: Esmaeili MH, Rostapishea F, Mohammad Khanlo M, Vadidar F, Bamdad Z. Effects of glibenclamide on memory retention of passive avoidance learning in rats. J Qazvin Univ Med Sci. 2017; 21 (3): 4-12.

اثرات گلی‌بن‌کلامید بر ذخیره حافظه در مدل یادگیری احترازی غیرفعال موش‌های صحرایی

دکتر محمدحسین اسماعیلی[۱]، فاطمه روستاپیشه[۲]، مرضیه محمدخانلو[۲]، فرشته وادیدار[۲]، زینب بامداد[۲]

[۱] گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
[۲] کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، بلوار شهید باهنر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، تلفن ۰۹۱۲۱۸۱۸۹۰۶
تاریخ دریافت: ۹۵/۵/۶ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۰/۴

چکیده

زمینه: گلوکز، حافظه را در موش‌ها افزایش می‌دهد و از مختل شدن حافظه توسط مرفین جلوگیری می‌کند. یکی از مکانیسم‌هایی که به‌وسیله آن ممکن است گلوکز بر حافظه اثر گذارد از طریق تنظیم کانال پتاسیمی حساس به ATP است.

هدف: این مطالعه به‌منظور تعیین اثرات گلی‌بن‌کلامید بر ذخیره حافظه در مدل یادگیری احترازی غیرفعال در موش‌های صحرایی بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۴ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار به گروه‌های ۸ تایی شاهد، حلال (محلول DMSO) و گلی‌بن‌کلامید تقسیم شدند. موش‌ها در دستگاه احترازی غیرفعال (۵۰ هرتز، ۱ میلی‌آمپر، ۳ ثانیه) آموزش داده شدند. محلول DMSO (۰/۲ میلی‌لیتر) و گلی‌بن‌کلامید (۱، ۲ و ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم داخل صفاقی) به‌مدت ۱۰ روز قبل از آموزش به موش‌ها تزریق و ۴۸ ساعت بعد از آموزش، آزمون به خاطرآوری انجام شد. مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان برای اولین بار وارد محفظه تاریک دستگاه شود به‌عنوان معیار ذخیره حافظه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تأخیر زمانی قبل از ورود به ناحیه تاریک و کل زمان حضور در ناحیه روشن در گروه‌های دریافت‌کننده گلی‌بن‌کلامید کم‌تر از گروه شاهد بود. این زمان‌ها در گروه ۵ میلی‌گرم به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه شاهد بود ($P<۰/۰۵$). برعکس کل زمان حضور در ناحیه تاریک بیش‌تر از گروه شاهد بود.

نتیجه‌گیری: احتمالاً گلی‌بن‌کلامید به‌عنوان یک مهارکننده کانال پتاسیمی حساس به ATP از طریق افزایش غلظت انسولین و در نتیجه کاهش گلوکز خون موجب کاهش ذخیره حافظه شده است.

کلیدواژه‌ها: گلی‌بن‌کلامید، یادگیری احترازی غیرفعال، ذخیره حافظه

مقدمه:

مطالعه‌ها نشان داده‌اند انسولین در مغز، در شکل‌یابی سیناپسی (پلاستی سیتی سیناپسی) و بقای نورون‌ها نقش مهمی دارد.[۱و۲] عامل اصلی شروع‌کننده بیماری آلزایمر تخریب آهسته سلول‌های مغز می‌باشد که منجر به اختلال در حافظه می‌شود. اختلال عمل انسولین می‌تواند در بروز بیماری آلزایمر نقش داشته باشد.[۳] ارتباط وسیع آلزایمر با اختلال عمل انسولین باعث توصیف بیماری آلزایمر به‌عنوان "دیابت مغز" و استفاده از واژه دیابت تیپ ۳ برای بیماری آلزایمر شده است.[۴و۵]

علایم مهم بیماری آلزایمر، کاهش حافظه و تجمع داخل و خارج سلولی پروتئین‌های آمیلوئید بتا و تائوی فسفریله می‌باشد. تحقیقات نشان داده‌اند، بیان ژن پروتئین‌های تائوی فسفریله و آمیلوئید بتا در مغز موش‌های دارای دیابت نوع ۱ و ۲ افزایش می‌یابد.[۴و۵] انسولین تجمع آمیلوئید بتا در مغز را کاهش می‌دهد.[۶] اخیراً تحقیق در مورد نقش عوامل دارویی که می‌توانند مقاومت به انسولین نورون‌ها را بهبود بخشد برای درمان بیماری آلزایمر مورد توجه ویژه قرار گرفته است.

گلی‌بن‌کلامید و متفورمین از پُرمصرف‌ترین داروها در بیماران دیابتی می‌باشد. محققین مشاهده کردند چنانچه نورون‌ها را در محیط کشت به‌مدت طولانی در معرض انسولین قرار دهند، علاوه بر این‌که نسبت به انسولین مقاوم می‌شوند، علایم شبه آلزایمر را نیز از خود نشان می‌دهند. اضافه کردن متفورمین به این محیط کشت از ظاهر شدن علایم شبه آلزایمر در آن‌ها جلوگیری می‌کند.[۶و۷]

از طرف دیگر تحقیقات جدید نشان داده که تزریق مرکزی و محیطی گلوکز موجب افزایش حافظه و همچنین کاهش اختلال حافظه ایجاد شده توسط آگونیست‌های اپیوئیدرژیک و آنتاگونیست‌های کولینرژیک می‌شود.[۸-۱۰] یکی از فرضیه‌های مطرح در ارتباط با مکانیسم افزایش حافظه به‌وسیله گلوکز؛ افزایش تحریک‌پذیری نورونی و افزایش آزادسازی نوروترنسمیترها از طریق تعدیل کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP می‌باشد. میزان هدایت کانال‌های پتاسیمی به‌وسیله افزایش غلظت داخل سلولی ATP به‌دنبال متابولیسم گلوکز و استفاده از سولفونیل اوره‌هایی مثل گلی‌بن‌کلامید کاهش می‌یابد که باعث افزایش حساسیت سلول‌ها به تحریک کننده‌ها شده و احتمال آزاد شدن نوروترنسمیتر را افزایش می‌دهد. هیپرگلیسمی از طریق افزایش متابولیسم گلوکز باعث افزایش غلظت داخل سلولی ATP و بسته شدن کانال پتاسیمی می‌شود.[۱۱]

نتایج به‌دست آمده از مطالعات محققین مختلف نشان می‌دهد که تزریق محیطی و مرکزی گلوکز احتمالاً از طریق کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP نورون‌های مغز باعث افزایش حافظه می‌شود. مشخص شده که استفاده از بازکننده‌های کانال پتاسیمی باعث فراموشی در آزمون یادگیری احترازی غیرفعال شده و برعکس استفاده از مسدودکننده‌های کانال پتاسیمی مثل گلی‌بن‌کلامید از ایجاد فراموشی توسط داروها جلوگیری می‌کند.[۱۱-۱۳] در این مطالعه برای بررسی بیش‌تر این فرضیه که گلوکز از طریق انسداد کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP نورون‌های مغز باعث افزایش حافظه می‌شود، با تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف گلی‌بن‌کلامید به‌عنوان مسدودکننده کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP اثرات آن را بر ذخیره حافظه در مدل یادگیری احترازی غیرفعال موش‌های نر صحرایی سالم مورد ارزیابی قرار دادیم.

❋مواد و روش‌ها:

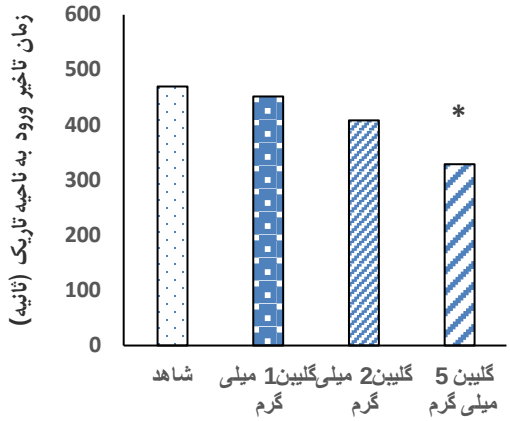
این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۴ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. تعداد ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار (تهیه شده از مؤسسه رازی) به وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم در ۵ گروه (در هر گروه ۸ موش) مورد آزمایش قرار گرفتند. موش‌ها در ۵ قفس جداگانه در شرایط استاندارد از نظر دما (۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد) و نور نگه‌داری شدند. در طول مدت آزمایش موش‌ها آب و غذای خود را آزادانه دریافت می‌کردند. این تحقیق در ۳ مرحله برای تمام گروه‌ها اجرا گردید: ۱- تزریق داخل صفاقی گلی‌بن‌کلامید (۱، ۲ و ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) و یا حلال دی متیل سولفوکساید DMSO (۰/۲ میلی‌لیتر) به‌مدت ۱۰ روز ۲- آموزش یادگیری در دستگاه احترازی غیرفعال ۳- آزمون به خاطرآوری ۴۸ ساعت بعد از آموزش به‌منظور ارزیابی اثر گلی‌بن‌کلامید بر ذخیره حافظه. گروه‌های مورد آزمایش شامل: ۱- گروه شاهد ۲- گروه DMSO ۳- گروه‌های گلی‌بن‌کلامید (۱، ۲ و ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) بودند.[۱۲]

برای ارزیابی یادگیری و حافظه حیوان از دستگاه احترازی غیرفعال (ساخت شرکت طب آزما تبریز) استفاده شد. این دستگاه یک محفظه مکعب مستطیل با طول ۴۰ سانتی‌متر و عرض ۱۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۱۶ سانتی‌متر می‌باشد. دستگاه توسط یک درب به شکل گیوتین به دو قسمت تاریک و روشن تقسیم می‌شود که طول قسمت تاریک بیش‌تر است. در کف هر دو بخش میله‌هایی به فاصله نیم سانتی‌متر از هم قرار دارند و کف قسمت تاریک به یک مدار الکتریکی وصل است که جریان الکتریکی با شدت و مدت معین از کف آن عبور می‌کند.

مراحل آموزش یادگیری در دستگاه احترازی غیرفعال: ۱- سازش یافتن؛ هر موش ابتدا در قسمت روشن دستگاه پشت به درب قرار می‌گرفت و پدال دستگاه زده می‌شد و ۷ ثانیه بعد درب باز شده و به موش اجازه ورود به قسمت تاریک داده می‌شد. سپس درب بسته شده و پس از سپری شدن ۳۰ ثانیه حیوان به قفس بازگردانده می‌شد. این مرحله در دو روز و هر روز به‌مدت ۱۵ دقیقه انجام می‌شد ۲- آموزش؛ ۲۴ ساعت پس از سازش یافتن آموزش آغاز می‌شد. در این مرحله هر موش ابتدا در قسمت روشن دستگاه پشت به درب قرار می‌گرفت و پدال دستگاه زده می‌شد و ۷ ثانیه بعد درب باز شده و به موش اجازه داده می‌شد وارد قسمت تاریک شود. هنگامی که موش وارد قسمت تاریک می‌شد، درب گیوتین دستگاه بسته شده و شوک الکتریکی با شدت ۱ میلی‌آمپر، ۵۰ هرتز به‌مدت ۳ ثانیه و یک دفعه به حیوان اعمال می‌شد. این مرحله آنقدر تکرار می‌شد تا حیوان در مدت ۱۲۰ ثانیه‌ای که در قسمت روشن قرار می‌گرفت وارد قسمت تاریک نشود. وقتی حیوان از ترس شوک دیدن بیش از ۱۲۰ ثانیه در قسمت روشن می‌ماند آموزش خاتمه یافته تلقی می‌شد. ۳- آزمون به خاطرآوری؛ ۴۸ ساعت بعد از پایان یافتن مرحله آموزش، آزمون حافظه یا به خاطرآوری انجام می‌شد. در این مرحله مثل دفعات قبل هر موش ابتدا در قسمت روشن دستگاه پشت به درب قرار می‌گرفت و پدال دستگاه زده می‌شد و ۷ ثانیه بعد درب گیوتین باز می‌شد و مدت زمانی که طول کشید تا حیوان برای اولین بار به قسمت تاریک وارد شود (STL, Step Through Latency) و کل مدت زمانی که حیوان در قسمت روشن و تاریک به‌سر می‌برد در مدت ۹ دقیقه (۵۴۰ ثانیه) آزمون توسط دستگاه ثبت شد. اطلاعات حاصل با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه آنووا و تعقیبی توکی مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان و سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

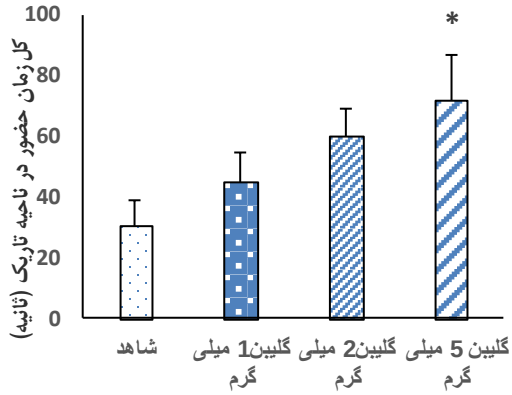
❋یافته‌ها:

آنالیز STL (مدت زمانی که طول کشید تا حیوان برای اولین بار به قسمت تاریک دستگاه وارد شود) گروه‌های شاهد و DMSO نشان داد بین این دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. به همین دلیل در ادامه کار بقیه گروه‌ها فقط با گروه شاهد مقایسه شدند. آنالیز STL بین گروه شاهد و گروه‌های گلی‌بن‌کلامید (۱، ۲ و ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) نشان داد که اگرچه گلی‌بن‌کلامید به صورت وابسته به دوز، زمان STL را کاهش داده ولی بین گروه شاهد و گروه گلی‌بن‌کلامید (۱ و ۲ میلی‌گرم/ کیلوگرم) اختلاف معنی‌داری وجود ندارد؛ ولی بین گروه شاهد و گروه گلی‌بن‌کلامید (۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) اختلاف معنی‌داری بود (P<۰/۰۵) (نمودار شماره ۱).



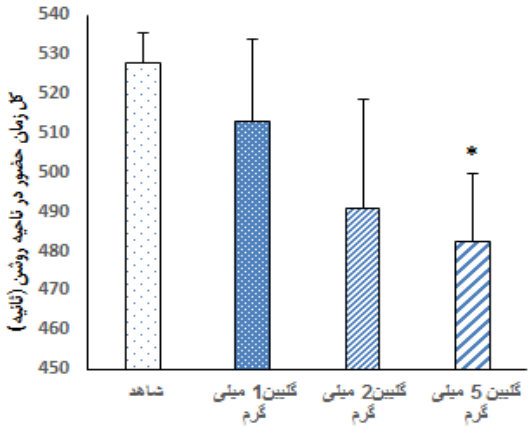
نمودار ۱- مقایسه میانگین ± انحراف معیار مدت زمان تأخیر ورود به ناحیه تاریک بین گروه‌های مورد آزمایش در آزمون به خاطرآوری، * اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد P<۰/۰۵

آنالیز کل زمان سپری شده در ناحیه تاریک (شوک) در طول ۵۴۰ ثانیه آزمون به خاطرآوری نشان داد گلی‌بن‌کلامید به‌صورت وابسته به دوز این زمان را افزایش می‌دهد. آنالیز کل زمان حضور در ناحیه تاریک نشان داد که اختلاف بین گروه شاهد و گروه گلی‌بن‌کلامید (۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) معنی‌دار است (P<۰/۰۵) (نمودار شماره ۲).



نمودار ۲- مقایسه میانگین±انحراف معیار کل مدت زمان حضور در ناحیه تاریک بین گروه‌های مورد مطالعه در آزمون به خاطرآوری، * اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد P<۰/۰۵

همچنین آنالیز کل زمان سپری شده در ناحیه روشن در طول ۵۴۰ ثانیه آزمون به خاطرآوری نشان داد گلی‌بن‌کلامید به‌صورت وابسته به دوز این زمان را کاهش می‌دهد. آنالیز کل زمان حضور در ناحیه روشن نشان داد که اختلاف بین گروه‌های شاهد و گروه گلی‌بن‌کلامید (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) معنی‌دار است (P<۰/۰۵) (نمودار شماره ۳).



نمودار ۳- مقایسه میانگین±انحراف معیار کل مدت زمان حضور در ناحیه روشن بین گروه‌های مورد مطالعه در آزمون به خاطرآوری، * اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد P<۰/۰۵

❋بحث و نتیجه‌گیری:

نتایج نشان داد که تزریق مزمن گلی‌بن‌کلامید، ذخیره حافظه در موش‌ها را به‌صورت وابسته به دوز مختل می‌کند به طوری‌که تأخیر زمانی قبل از ورود به ناحیه تاریک و کل زمان حضور در ناحیه روشن در گروه‌های دریافت‌کننده گلی‌بن‌کلامید به صورت وابسته به دوز کم‌تر از گروه شاهد بود. این زمان‌ها در گروه گلی‌بن‌کلامید ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه شاهد بود. برعکس کل زمان حضور در ناحیه تاریک (شوک) در گروه‌های دریافت‌کننده گلی‌بن‌کلامید به‌صورت وابسته به دوز بیش‌تر از گروه شاهد بود. این زمان‌ها در گروه گلی‌بن‌کلامید ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه شاهد بود و این بدان معنی است که استفاده از گلی‌بن‌کلامید به تنهایی در موش‌های سالم موجب اختلال در یادگیری و حافظه می‌شود. در نتیجه زمان حضور حیوان در ناحیه روشن کاهش و برعکس در ناحیه تاریک (ناحیه شوک) افزایش یافته است.

اولین مکانیسمی که برای توجیه آن می‌توان ارایه نمود هیپوگلیسمی (کاهش میزان قند خون) است که گلی‌بن‌کلامید می‌تواند به‌صورت وابسته به دوز ایجاد کند؛ چرا که گلی‌بن‌کلامید می‌تواند ترشح انسولین از سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس را تحریک و افزایش انسولین خون به نوبه خود می‌تواند در پلاسما و مغز هیپوگلیسمی ایجاد کند.[۱۴] موقعی که سطح گلوکز خون به زیر مقدار بحرانی کاهش پیدا می‌کند، درجاتی از اختلالات عملکردی نورون‌ها به‌صورت پیشرونده شروع می‌شود. هیپوگلیسمی شدید باعث بروز تشنج، کُما و مرگ می‌شود، اما در درجات کم‌تر باعث بروز یکسری تغییرات ذهنی و رفتاری می‌شود.[۱۴] این اختلالات شناختی به‌طور گسترده در افراد دیابتی و غیردیابتی مطالعه شده است. به عنوان مثال کاهش در زمان واکنش، هوشیاری و پردازش اطلاعات بینایی در چندین آزمون نوروسایکولوژیک از قبیل آزمون تعویض رقمی نماد و کاهش در فعالیت‌های حرکتی موش‌های هیپوگلیسمیک گزارش شده است.[۱۵-۱۷]

در مطالعه‌های قبلی مشخص شده هیپوگلیسمی

ناشی از تزریق انسولین در نوزادان موش صحرایی با آسیب نورونی در بسیاری از نقاط مغز از جمله هیپوکامپ و به‌دنبال آن اختلال در یادگیری فضایی همراه است.[۱۸] همچنین به محض این‌که انسولین موجب هیپوگلیسمی محیطی می‌شود بلافاصله میزان گلوکز قابل استفاده مغز نیز کاهش می‌یابد.[۱۹] هیپوگلیسمی ایجاد شده توسط انسولین باعث کاهش آزاد شدن استیل کولین و گابا و افزایش آزاد شدن گلوتامات مغز می‌شود و همزمان اعمال مغز دچار اختلال می‌شود.[۲۰و۲۱] افزایش گلوتامات مغز با اثرات سمی که بر مغز می‌گذارد؛ باعث آسیب به مغز و کاهش یادگیری و حافظه می‌شود.[۲۱]

دومین مکانیسمی که برای توجیه آن می‌توان ارایه نمود هیپرانسولینمی (بالا بودن انسولین خون) است که گلی‌بن‌کلامید می‌تواند به‌صورت وابسته به دوز ایجاد کند. آمیلوئید بتا و انسولین هردو سوبسترای آنزیم تخریب‌کننده انسولین می‌باشند و به‌وسیله این آنزیم تخریب می‌شوند.[۲۲و۲۳] اگر سطح انسولین در مغز افزایش یابد، تخریب آمیلوئید بتا به‌وسیله آنزیم تخریب‌کننده انسولین کاهش یافته و فعالیت این آنزیم از تخریب آمیلوئید بتا به تخریب انسولین شیفت پیدا خواهد کرد و همین امر به‌طور مؤثری باعث تجمع آمیلوئید بتا در مغز موش‌های دیابتی نوع ۲ خواهد شد که به نوبه خود خطر ابتلا به آلزایمر و کاهش یادگیری و حافظه را در آن‌ها افزایش می‌دهد. در دیابت نوع ۲ که مقدار انسولین پلاسما افزایش می‌یابد، نشان داده شده که انسولین در غلظت بالا به‌طور قابل توجهی میزان حذف آمیلوئید بتا را کاهش و باعث افزایش سطح آمیلوئید بتا در مغز موش‌ها می‌شود.[۲۲-۲۴]

مطالعه‌های اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که بالا بودن انسولین خون یکی از ریسک فاکتورهای ابتلا به آلزایمر می‌باشد.[۲۲و۲۵] به‌علاوه مشخص شده که تزریق محیطی انسولین در انسان موجب افزایش سطح آمیلوئید بتا در مایع مغزی نخاعی شده و تزریق داخل مغزی انسولین پاک سازی آمیلوئیدهای بتای مغز را کاهش می‌دهد.[۲۴و۲۶] دلامونته و همکارانش در سال ۲۰۰۶ نشان دادند که القای مقاومت به انسولین در مغز به‌وسیله تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین کافی است تا تعدادی از جنبه‌های مهم بیماری آلزایمر را در حیوانات ایجاد کند.[۲۷] اگرچه هیپوگلیسمی ناشی از بالابودن انسولین پلاسما باعث آسیب به مغز می‌شود، ولی هیپرانسولینمی اثرات مختل‌کننده بیش‌تری بر جای می‌گذارد چرا که در مغز انسولین به‌عنوان نوروترنسمیتر نیز عمل می‌کند و در تنظیم یادگیری و حافظه دخالت دارد.[۲۸]

میزان تمرکز ناقل گلوکز نوع ۴ در هیپوکامپ تحت تأثیر میزان انسولین می‌باشد. گرسنگی موجب کاهش معنی‌دار گلوکز هیپوکامپ و تزریق انسولین به حیوان گرسنه موجب کاهش بیش‌تر گلوکز هیپوکامپ می‌شود.[۲۹-۳۱] بنابراین می‌توان انتظار داشت هر عاملی که بتواند گلوکز مغز را کاهش، یا مقدار انسولین مغز را به میزان زیادی افزایش دهد و یا مقاومت به انسولین را در نورون‌ها افزایش دهد یادگیری و حافظه را مختل و علایم آلزایمر را تشدید خواهد کرد. در مطالعه حاضر نیز مشخص شد که گلی‌بن‌کلامید احتمالاً از طریق افزایش انسولین خون و در نتیجه کاهش قند خون و مغز، توانسته است یادگیری و حافظه را مختل کند. از این نظر نتایج این مطالعه با نتایج محققینی که نشان داده‌اند هیپوگلیسمی مزمن ناشی از تزریق انسولین در نوزادان موش صحرایی باعث اختلال در یادگیری فضایی می‌شود و نتایج محققینی که نشان داده‌اند هیپوگلیسمی ایجاد شده توسط تزریق انسولین از طریق افزایش گلوتامات مغز باعث آسیب به مغز می‌شود و اعمال مغز را دچار اختلال می‌کند همخوانی دارد.[۱۸و۲۱]

همچنین نتایج مطالعه حاضر با نتایج محققینی که نشان داده‌اند تزریق محیطی و مرکزی گلوکز (ایجاد هیپرگلیسمی) یادگیری و حافظه را در موش‌ها افزایش می‌دهد و از مختل شدن حافظه توسط مرفین جلوگیری می‌کند همخوانی دارد.[۱۰] همینطور با نتایج مطالعه‌های نشان داده شده قبلی که هر دو فرم دیابت نوع ۱ و ۲ با اختلال عملکرد شناختی همراه می‌باشد همخوانی دارد،[۲۵]

ولی با نتایج محققان دیگر که گزارش کرده‌اند گلی‌بن‌کلامید باعث افزایش عملکرد تناوب خود به‌خود در ماز می‌شود همخوانی ندارد.[۲۲و۳۲] همچنین با نتایج اورتگا و همکارانش (۲۰۱۳) که گزارش کردند گلی‌بن‌کلامید می‌تواند به‌عنوان یک عامل محافظت‌کننده نورونی عمل کند و میزان آسیب نورون‌های مغز ناشی از ایسکمی را کاهش دهد و رفتار حیوان را بهبود بخشد همخوانی ندارد ولی با نتایج مارکوس و همکارانش (۲۰۱۶) که گلی‌بن‌کلامید با تأثیر بر سیتوکین‌های التهابی، فاکتور نکروزدهنده تومور (TNF-α) را افزایش می‌دهد همخوانی دارد.[۳۳و۳۴]

علت این مغایرت می‌تواند تفاوت نوع مطالعه و یا نوع نژاد حیوان باشد. به‌طور کلی گلی‌بن‌کلامید احتمالاً از طریق افزایش انسولین و در نتیجه کاهش قند خون و مغز باعث اختلال در یادگیری و حافظه می‌شود.

❋سپاس‌گزاری:

بدین‌وسیله از شرکت پورسینا برای تهیه گلی‌بن‌کلامید مصرفی تحقیق حاضر سپاس‌گزاری می‌گردد. این مطالعه با کُد اخلاق IR.QUMS.REC.1394.181 در دانشگاه علوم پزشکی قزوین تصویب شد.

❋مراجع:

1. Kim JM, Park SK, Guo TJ, Kang JY, Ha JS, Lee du S, et al. Anti-amnesic effect of Dendropanax morbifera via JNK signaling pathway on cognitive dysfunction in high-fat diet-induced diabetic mice. Behav Brain Res 2016; 312: 39-54. doi: 10.1016/j.bbr.2016.06.013.

2. Yu LY, Pei Y. Insulin neuroprotection and the mechanisms. Chin Med J (Engl) 2015; 128(7): 976-81. doi: 10.4103/0366-6999.154323.

3. Adler BL, Yarchoan M, Hwang HM, Louneva N, Blair JA, Palm R, et al. Neuroprotective effects of the amylin analogue pramlintide on Alzheimer's disease pathogenesis and cognition. Neurobiol Aging 2014; 35(4): 793-801. doi: 10.1016/j.neurobiolaging. 2013.10.076.

4. Mittal K, Katare DP. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: a review. Diabetes Metab Syndr 2016; 10(2 Suppl 1):S144-9. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.021.

5. Chen Y, Zhang J, Zhang B, Gong CX. Targeting insulin signaling for the treatment of Alzheimer's disease. Curr Top Med Chem 2016; 16(5): 485-92.

6. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. Neuropharmacology 2011; 60(6): 910-20. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.033.

7. DiTacchio KA, Heinemann SF, Dziewczapolski G. Metformin treatment alters memor y function in a mouse model of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2015; 44(1): 43-8. doi: 10.3233/JAD-141332.

8. Stollery B, Christian L. Glucose improves object-location binding in visual-spatial working memory. Psychopharmacology (Berl) 2016; 233(3): 529-47. doi: 10.1007/s00213-015-4125-5.

9. Smith MA, Riby LM, Eekelen JA, Foster JK. Glucose enhancement of human memory: a comprehensive research review of the glucose memory facilitation effect. Neurosci Biobehav Rev 2011; 35(3): 770-83. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.09.008.

10. Morris KA, Li S, Bui DD, Gold PE. Glucose attenuates impairments in memory and CREB activation produced by an α4β2 but not an α7 nicotinic receptor antagonist. Neuropharmacology 2013; 67: 233-42. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.008.

11. Liu D, Pitta M, Lee JH, Ray B, Lahiri DK, Furukawa K, et al. The KATP channel activator diazoxide ameliorates amyloid-β and tau pathologies and improves memory in the 3xTgAD mouse model of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2010; 22(2): 443-57. doi: 10.3233/JAD-2010-101017.
12. Singh P, Gupta S, Sharma B. Melatonin receptor and KATP channel modulation in experimental vascular dementia. Physiol Behav 2015; 142: 66-78. doi: 10.1016/j. physbeh.2015.02.009.
13. Chen F, Dong RR, Zhong KL, Ghosh A, Tang SS, Long Y, et al. Antidiabetic drugs restore abnormal transport of amyloid-β across the blood-brain barrier and memory impairment in db/db mice. Neuro - pharmacology 2016; 101: 123-36. doi: 10.1016/ j.neuropharm.2015.07.023.
14. Sherin A, Peeyush KT, Naijil G, Chinthu R, Paulose CS. Hypoglycemia induced behavioural deficit and decreased GABA receptor, CREB expression in the cerebellum of streptozoticin induced diabetic rats. Brain Res Bull 2010; 83(6): 360-6. doi: 10.1016/j. brainresbull.2010.09.004.
15. Antony S, Peeyush Kumar T, Mathew J, Anju TR, Paulose CS. Hypoglycemia induced changes in cholinergic receptor expression in the cerebellum of diabetic rats. J Biomed Sci 2010; 17: 7. doi: 10.1186/1423-0127-17-7.
16. McCrimmon RJ. Update in the CNS response to hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(1): 1-8. doi: 10.1210/jc. 2011-1927.
17. Witsch J, Neugebauer H, Flechsenhar J, Juttler E. Hypoglycemic encephalopathy: a case series and literature review on outcome determination. J Neurol 2012; 259(10): 2172-81. doi: 10.1007/s00415-012-6480-z.
18. Zhou D, Qian J, Chang H, Xi B, Sun RP. Pyruvate administered to newborn rats with insulin-induced hypoglycemic brain injury reduces neuronal death and cognitive impairment. Eur J Pediatr 2012; 171(1): 103-9. doi: 10.1007/s00431-011-1489-3.
19. Sherin A, Peeyush KT, Naijil G, Nandhu MS, Jayanarayanan S, Jes P, et al. The effects of abnormalities of glucose homeostasis on the expression and binding of muscarinic receptors in cerebral cortex of rats. Eur J Pharmacol 2011; 651(1-3): 128-36. doi: 10. 1016/j.ejphar.2010.11.012.
20. Antony S, Kumar TP, Kuruvilla KP, George N, Paulose CS. Decreased GABA receptor binding in the cerebral cortex of insulin induced hypoglycemic and streptozotocin induced diabetic rats. Neurochem Res 2010; 35(10): 1516-21. doi: 10.1007/s11064-010-0210-7.
21. Anu J, Peeyush Kumar T, Nandhu MS, Paulose CS. Enhanced NMDAR1, NMDA2B and mGlu5 receptors gene expression in the cerebellum of insulin induced hypoglycaemic and streptozotocin induced diabetic rats. Eur J Pharmacol 2010; 630(1-3): 61-8. doi: 10. 1016/j.ejphar.2009.12.024.
22. Ahmed S, Mahmood Z, Zahid S. Linking insulin with Alzheimer's disease: emergence as type III diabetes. Neurol Sci 2015; 36(10): 1763-9. doi: 10.1007/s10072-015-2352-5.
23. Behl M, Zhang Y, Zheng W. Involvement of insulin-degrading enzyme in the clearance of beta-amyloid at the blood-CSF barrier: Consequences of lead exposure. Cerebrospinal Fluid Res 2009; 6: 11. doi: 10. 1186/1743-8454-6-11.
24. Zhao WQ, De Felice FG, Fernandez S, Chen H, Lambert MP, Quon MJ, et al. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. FASEB J 2008; 22(1): 246-60.

25. Kimura N. Diabetes mellitus induces Alzheimer's disease pathology: histopathological evidence from animal models. Int J Mol Sci 2016; 17(4): 503. doi: 10.3390/ijms17040503.
26. Watson GS, Peskind ER, Asthana S, Purganan K, Wait C, Chapman D, et al. Insulin increases CSF Abeta42 levels in normal older adults. Neurology 2003; 60(12): 1899-903.
27. Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2006; 9(1): 13-33.
28. Halmos T, Suba I. Alzheimer's disease and diabetes - the common pathogenesis. Neuropsychopharmacol Hung 2016; 18(1): 5-19.
29. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study Neurology 2010; 75(9): 764-70. doi: 10.1212/ WNL.0b013e3181eee25f.
30. Pedersen O, Hjøllund E, Sørensen NS. Insulin receptor binding and insulin action in human fat cells: effects of obesity and fasting. Metabolism 1982 Sep; 31(9): 884-95.
31. Grillo CA, Piroli GG, Lawrence RC, Wrighten SA, Green AJ, Wilson SP, et al. Hippocampal insulin resistance impairs spatial learning and synaptic plasticity. Diabetes 2015; 64(11): 3927-36. doi: 10. 2337/db15-0596.
32. Stefani MR, Gold PE. Intrahippocampal infusions of k-ATP channel modulators influence spontaneous alternation performance: relationships to acetylcholine release in the hippocampus. J Neurosci 2001; 21(2): 609-14.
33. Ortega FJ, Jolkkonen J, Mahy N, Rodríguez MJ. Glibenclamide enhances neurogenesis and improves long-term functional recovery after transient focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 2013; 33(3): 356-64. doi: 10.1038/jcbfm.2012. 166.
34. Marques CD, Diego LA, Marcondes-Machado J, Amorim RL, Carvalho LR, Módolo NS, et al . Serum concentrations and renal expressions of IL-1 and TNF-a early after hemorrhage in rats under the effect of glibenclamide. Acta Cir Bras 2016; 31(7): 434-41. doi: 10.1590/S0102-865020160070000002.