اثر نیکوتینامید بر میزان سایتوکاین‌های التهابی سرم، قند خون ناشتا، پپتید-سی و انسولین خون روی دیابت خودایمن تجربی در موش‌های C57BL/6

یاسر جعفری خطایلو[۱]× ، مهدی رسولی[۲]

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۰۵/۲۰ تاریخ پذیرش ۱۳۹۸/۰۸/۰٤

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: تخریب سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین به‌واسطه سلول‌های T باعث ایجاد دیابت نوع یک (T1D) می‌شود. ازآنجایی‌که نیکوتینامید دارای اثرات محافظت سلولی و ضد آپوپتوزی است و نشان داده شده است که نقش مفیدی در پیشگیری از T1D دارد، لذا در این مطالعه اثر نیکوتینامید روی بیماری T1D در موش‌های C57BL/6 موردبررسی قرار گرفت.

مواد و روش کار: تعداد ۳۰ سر موش نر خالص C57BL/6 را به‌صورت تصادفی به ۳ گروه تقسیم کرده و در ۲ گروه از موش‌ها با استرپتوزوتوسین دیابت القا شد (گروه‌های کنترل دیابتی و درمانی). در گروه درمانی، نیکوتیناید با دز ۰/۵ mg/g body Wt/day به‌صورت زیر جلدی به مدت ۴۰ روز تزریق شد که ۲۰ روز قبل القای بیماری تا ۲۰ روز بعد از اولین دز القایی بیماری بود و سپس در روز ۴۱ پس از اولین دز تزریقی دارو به بررسی میزان قند خون ناشتا (FBS)، پپتید-سی و انسولین سرم خون و سایتوکین‌های التهابی IL-1β، TNF-α و IFN-γ پرداخته شد.

یافته‌ها: نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که نیکوتینامید باعث کاهش میزان IL-1β، TNF-α، IFN-γ و افزایش انسولین خون و پپتید-سی می‌شود که معنی‌دار بود ($p<0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که نیکوتینامید با کاهش میزان سایتوکاین‌های التهابی باعث کاهش آپوپتوز و تخریب سلول‌های بتا شده و از شدت بیماری کاسته است.

کلیدواژه‌ها: نیکوتینامید، دیابت نوع یک، سایتوکاین‌های التهابی، انسولین، پپتید-سی، موش، قند خون

مجله پزشکی ارومیه، دوره سی‌ام، شماره نهم، ص ۷۳۰-۷۲۰، آذر ۱۳۹۸

آدرس مکاتبه: تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده دامپزشکی، گروه پاتوبیولوژی، تلفن: ۰۹۱۴۳۴۵۷۷۸۱

Email: y.jafari@tabrizu.ac.ir

مقدمه

دیابت نوع یک (T1D) با تخریب جزایر لانگرهانس و سلول‌های بتای تولیدکننده انسولین در پانکراس به‌واسطه پاسخ‌های ایمنی مشخص می‌شود که باعث افزایش سطوح قند خون می‌شود (۱، ۲). در دیابت، فعال‌سازی آنزیم هسته‌ای پلی ADP-ریبوز پلی مراز (PARP)، فاکتور مهمی در آسیب اکسداتیو است، که باعث پیشرفت T1D می‌شود. T1D احتمالاً با اختلال در تنظیم آپوپتوز یا یک افزایش در آپوپتوز همراه است. این یک بیماری با واسطه سایتوکاین[۱]، سلول T کمکی و وابسته به ماکروفاژ است. ماکروفاژهای فعال شده رادیکال‌های آزاد متنوع، نیتریک اکساید و همچنین اینترلوکین- یک (IL-1) تولید می‌کنند. نشان داده شده است که IL-1β[۲]، نیتریک اکساید سنتتاز

---

[۱] استادیار ایمنی شناسی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

[۲] دانشجوی PhD کمیته تحقیقات دانشجویی، گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

[1] Type 1 diabetes (T1D)

[2] Nuclear enzyme poly ADP-ribose polymerase (PARP)

[3] Interleukin-1 (IL-1)

قابل القا (iNOS)[4] را فعال می‌کند و بنابراین باعث افزایش تولید NO در سلول‌های بتا می‌شود (۵-۳). بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که التهاب در مراحل اولیه T1D ممکن است به علت القای سایتوکاین‌های سلول‌های T کمک‌کننده یک (TH1) مانند IFN-γ باشد (۶،۷) از طرفی نشان داده شده است که سایتوکاین‌های IL-1β و TNF-α دارای اثرات سمی و کشنده روی سلول‌های بتا پانکراس هستند(۸، ۹) همچنین مطالعات مختلف نشان داده‌اند که قرار گرفتن طولانی‌مدت جزایر پانکراس انسان یا جوندگان کشت داده شده در معرض سایتوکاین‌های مختلف IL-1β، TNF-α و IFN-γ باعث از دست رفتن عملکرد سلول‌های بتا و درنهایت مرگ آن‌ها می‌شود(۱۰). نیکوتینامید (ویتامین B3)، ویتامینی محلول در آب بوده، مهارکننده ضعیف PARP و پیش ساز بیوشیمیایی نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD)[5] است. نیکوتینامید با افزایش محافظت علیه اثرات سیتوتوکسیک NO از آسیب در سلول‌های بتا به‌واسطه سایتوکاین جلوگیری می‌کند. نشان داده شده است که این ویتامین باعث بهبود وضعیت انرژی در بافت‌های ایسکمیک شده، خواص آنتی‌اکسیدانی دارد و وضعیت متابولیکی را بهبود می‌بخشد، رادیکال های آزاد اکسیژن را پاک‌سازی کرده خاصیت محافظت سلولی داشته، بازسازی سلول‌های بتا و رشد جزایر لانگرهانس را افزایش داده و آپوپتوز را مهار می‌کند که همین باعث شده به یک ماده با پتانسیل بالا برای درمان T1D تبدیل بشود. نیکوتینامید عوارض جانبی جدی ندارد و نقش مفیدی در به تأخیر انداختن شروع T1D در موش‌های NOD بازی می‌کند همچنین نتایج امیدوارکننده‌ای در انسان دیده شده است. درمان پیش دیابتی با نیکوتینامید تغییرات متابولیک دیابتی را بهبود می‌بخشد که به‌احتمال‌زیاد با جلوگیری از نقص و نارسایی سلول‌های بتا در اثر استرس اکسیداتیو است. (۳، ۱۱-۱۳). در مطالعات مختلف نشان داده شده است که نیکوتینامید در بیماری دیابت می‌تواند سایتوکاین های پیش التهابی مختلف مانند IL-1β، TNF-α و IFN-γ را مهار می‌کند (۱۰، ۱۴، ۱۵).

سیرتونین‌ها گروهی از داستیله کننده وابسته به NAD+[6] (از نیکوتینامید سنتز می‌شود) هستند که به‌وسیله حضور NAD+ تنظیم می‌شوند، افزایش سطوح داخل سلولی NAD+ فعال شدن عملکرد sirt را تنظیم کرده و از سلول‌ها محافظت می‌کند (۱۶). نشان داده شده است که فعال سازی sirt1 حساسیت انسولین را در رت‌های دیابتی چاق بهبود می‌بخشد (۱۷) و همچنین ترشح انسولین و زنده‌مانی سلول‌های بتا را در محیط کشت تقویت می‌کند (۱۸).

از آنجایی نیکوتینامید دارای اثرات ضد آپوپتوزی و محافظت سلولی است و نقش مفیدی در درمان T1D دارد، لذا در این مطالعه به بررسی اثر نیکوتینامید بر میزان القای سایتوکاین‌های التهابی IL-1β، TNF-α، IFN-γ، قند خون ناشتا، پپتید-سی و انسولین خون روی دیابت خودایمن تجربی در موش‌های C57BL/6 پرداختیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی بود که توسط کمیته اخلاق دانشگاه تبریز با کد اخلاق به No. j-387/6 تصویب رسید. جامعه موردبررسی، شامل موش‌های نر نژاد خالص C57BL/6 با محدوده سنی ۶ تا ۸ هفته بودند که از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند، موش‌ها به‌صورت تصادفی در سه گروه تقسیم شدند که هر گروه شامل ۱۰ موش بود.

گروه A (کنترل سالم) شامل موش‌های سالمی بود که فقط بافر سیترات با pH=۴/۵ به آن‌ها تجویز می‌شد.

گروه B (کنترل دیابتی) شامل موش‌هایی بود که تنها بیماری در آن‌ها القاء شد، موش‌ها تا روز ۴۱ پس از اولین دز تجویز نیکوتینامید (شرکت Sigma، آلمان) نگهداری شده و پس از کشتار به روش انسانی آزمایشات لازم بر روی آن‌ها انجام شد.

گروه C (درمانی) شامل موش‌هایی بود که ۲۰ روز قبل از القای بیماری هر ۲۴ ساعت ۰/۵ mg/g وزن بدن داروی نیکوتینامید به صورت زیر جلدی تزریق شد (۱۹) و تا ۲۰ روز بعد از اولین دز تجویزی استرپتوزوتوسین ادامه داشت موش‌ها به‌منظور انجام آزمایشات تا روز ۴۱ بعد از اولین دز تجویزی دارو نگهداری شدند.

هر گروه از موش‌ها در قفس‌های مجزا و تمیز در اتاقی با دمای ثابت 25^{o} C و سیکل ۱۲ ساعته روشنایی، تاریکی نگهداری می‌شدند و به مقدار کافی به آب و غذا دسترسی داشتند.

القاء دیابت:

قبل از تجویز هر دز STZ موش‌ها به مدت ۴ ساعت ناشتا می شدند، سپس STZ را به صورت داخل صفاقی تا ۵ روز متوالی دریافت می‌کردند (ده دقیقه قبل از تزریق STZ مقدار mg/kg ۵۰ از آن در ۲۰۰ میکرو لیتر بافر سیترات با pH=۴/۵ حل می‌شد)(۲۰).

[4] Inducible nitric oxide synthase (iNOS)

[5] Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)

[6] Sirtuin

[7] Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+)

ارزیابی FBS موش‌ها:

از ورید دمی موش‌ها خون‌گیری به عمل آمد، و سپس توسط دستگاه گلوکومتر خودکار (ACCU-CHEK® Compact plus, Irland) میزان گلوکز خون آن‌ها ۲۱ روز پس از اولین تزریق STZ بررسی شد (قبل از ارزیابی، تمامی گروه‌ها به مدت ۴ ساعت ناشتا شدند).

ارزیابی انسولین خون:

از ورید دمی موش‌ها خون‌گیری به عمل آمد و پس از جداسازی پلاسما اندازه‌گیری میزان انسولین با استفاده از کیت تجاری الایزا (Rat insulin ELISA kit,CAT#1NSKR020,Crystal chem.Inc,Chicago,IL) طبق پروتکل شرکت سازنده بر روی نمونه‌های پلاسمای خون موش‌ها سنجش شد.

ارزیابی میزان پپتید-سی خون:

از ورید دمی موش‌ها خون‌گیری به عمل آمد و پس از جداسازی پلاسما اندازه‌گیری میزان c-peptide با استفاده از کیت تجاری رادیوایمینواسی (cat# RCP-21K, Linco Res. Inc.,st.charles,MO) طبق پروتکل شرکت سازنده بر روی نمونه‌های پلاسمای خون موش‌ها سنجش شد.

بررسی میزان سایتوکاین‌های سرم خون:

از ورید دمی موش‌ها خون‌گیری به عمل آمد و پس از جداسازی سرم خون اندازه‌گیری میزان سایتوکاین‌های TNF-α، IFN-γ، IL-1 با استفاده از کیت تجاری الایزا (شرکت BENDERMED –اتریش) طبق پروتکل شرکت سازنده بر روی نمونه‌های سرم خون موش‌ها سنجش شد.

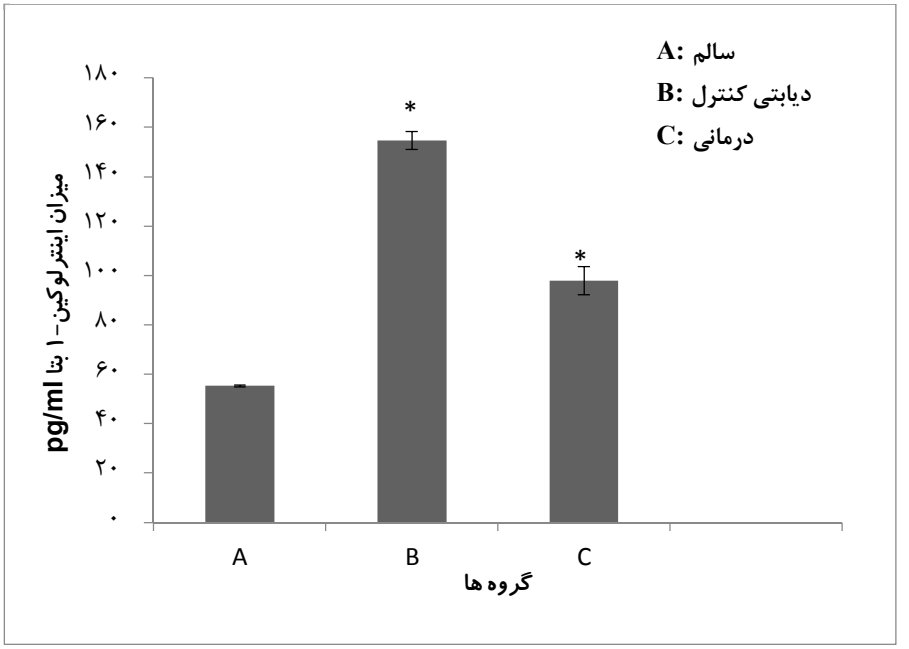
آنالیز آماری:

نتایج با استفاده از Tukey HSD، analysis of variance (ANOVA) و SPSSنسخه ۲۱ تجزیه‌وتحلیل شدند. داده‌ها به‌صورت Mean ± SEM گزارش گردید.

یافته‌ها

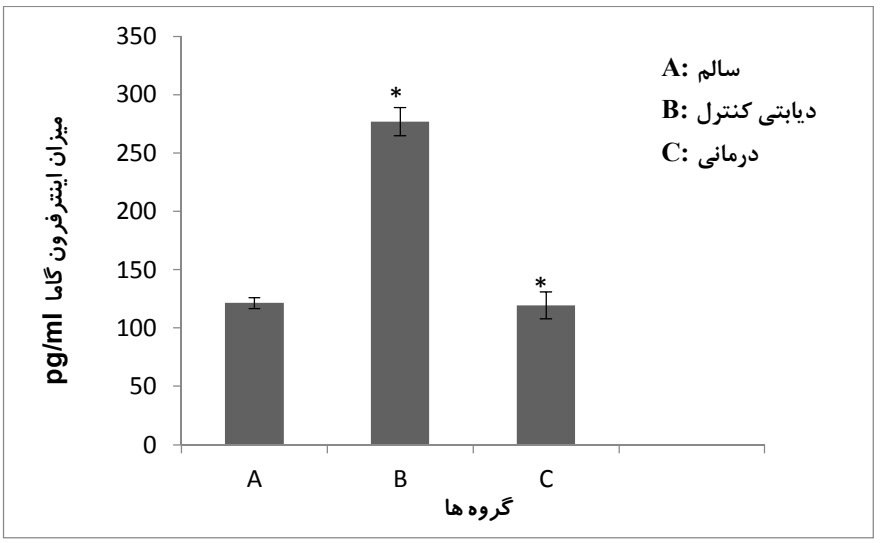
اندازه‌گیری میزان IL-1β، IFN-γ و TNF-α سرم خون:

میزان IL-1β، IFN-γ و TNF-α در موش‌هایی که نیکوتینامید دریافت کرده بودند (گروه C) به‌طور مشخصی کم‌تر از موش‌های دیابتی کنترل بود (گروه B) که این تفاوت به‌صورت معنی‌دار است ($P<0.05$).



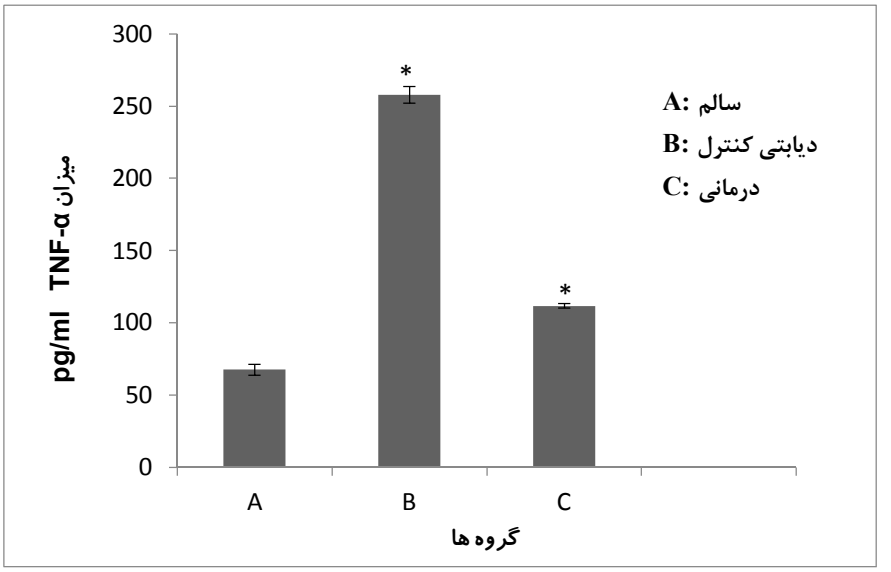
نمودار (۱): میزان سایتوکاین IL-1β سرمی

(× نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ($p<0.05$) بین گروه دریافت‌کننده دارو (C) و گروه دیابتی کنترل (B))



نمودار (۲): میزان سایتوکاین IFN-γ سرمی

(× نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ($p<0.05$) بین گروه دریافت‌کننده دارو (C) و گروه دیابتی کنترل (B))

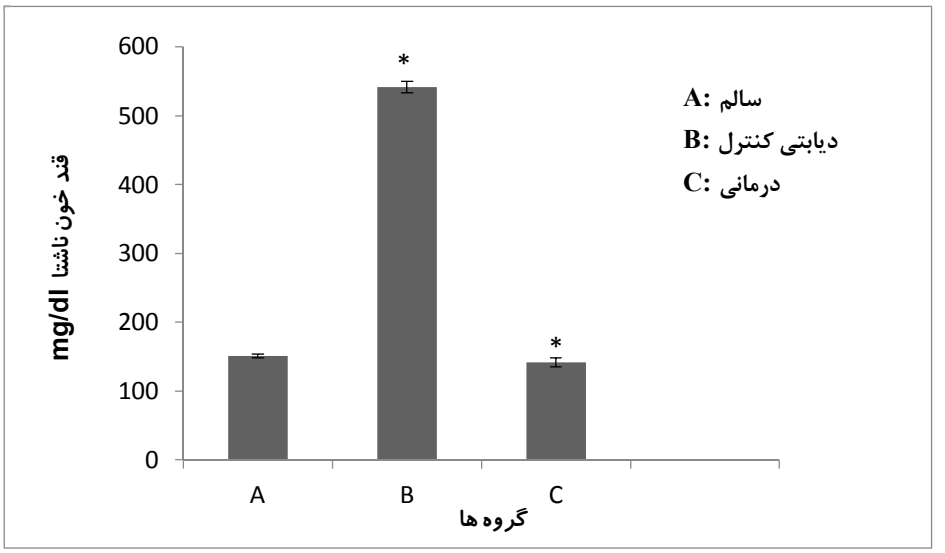


نمودار (۳): میزان سایتوکاین TNF-α سرمی

(× نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ($p<0.05$) بین گروه دریافت‌کننده دارو (C) و گروه دیابتی کنترل (B))

اندازه‌گیری میزان FBS:

میزان FBS، در موش هایی که نیکوتین‌امید دریافت کرده بودند (گروه C)، به‌طور مشخصی کم‌تر از موش‌هایی بود که درمان نشده بودند (گروه B) ($P<0.05$).

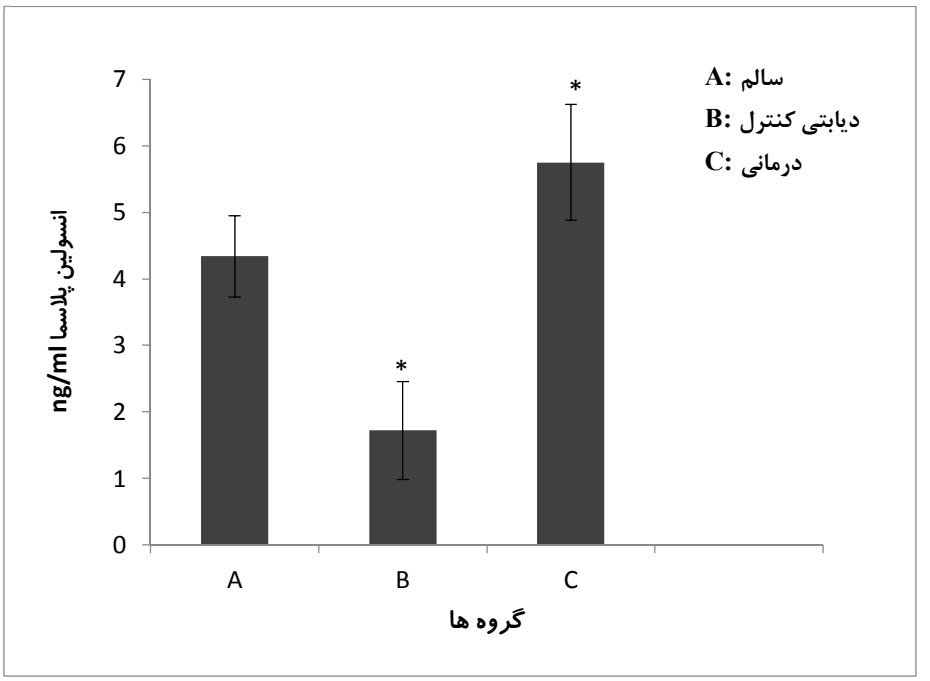


نمودار (۴): میزان قندخون ناشتا (FBS) ۲۱ روز پس از تزریق اولین دز استرپتوزوتوسین.

(× نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ($p<0.05$) بین گروه دریافت‌کننده دارو (C) و گروه دیابتی کنترل (B))

میزان انسولین سرم خون:

میزان انسولین، در موش‌هایی که نیکوتینامید دریافت کرده بودند (گروه C)، به‌طور مشخصی بیشتر از موش‌هایی بود که درمان نشده بودند (گروه B) ($P<0.05$).

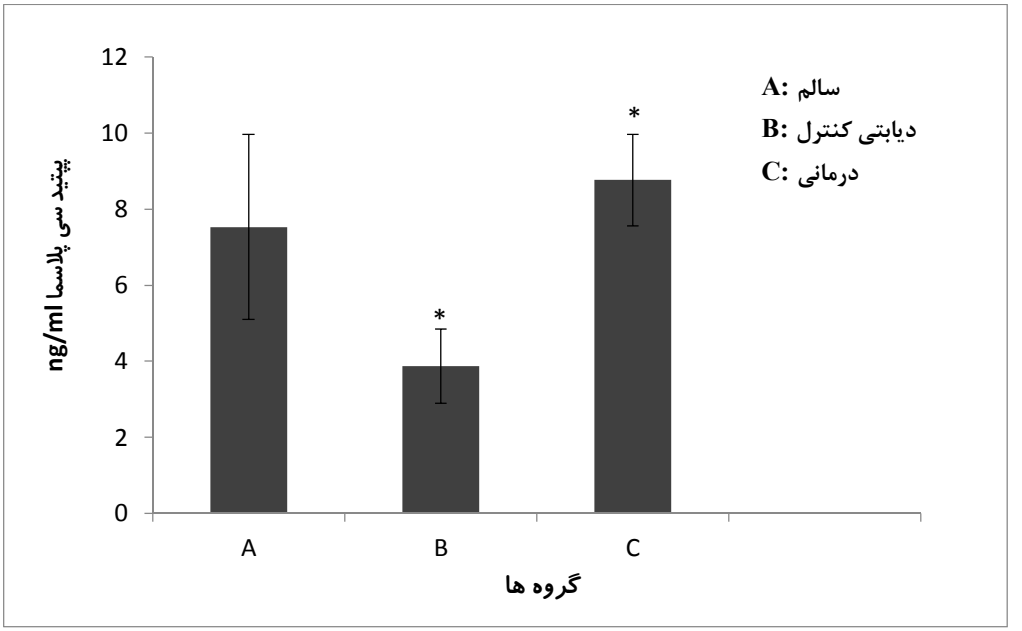


نمودار (۵): میزان انسولین سرمی

(× نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ($p<0.05$) بین گروه دریافت‌کننده دارو (C) و گروه دیابتی کنترل (B))

میزان پپتید-سی سرمی:

میزان پپتید- سی، در موش‌هایی که نیکوتینامید دریافت کرده بودند (گروه C)، به‌طور م شخ صی بی شتر از موش‌هایی بود که درمان ن شده بودند (گروه B) ($P<0.05$).



نمودار (۶): میزان پپتید-سی سرمی

(× نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ($p<0.05$) بین گروه دریافت‌کننده دارو (C) و گروه دیابتی کنترل (B))

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه به بررسی اثر نیکوتینامید روی دیابت خودایمن در موش‌های نر خالص C57BL/6 پرداختیم. مطالعه ما نشان داد که این دارو میزان سایتوکاین های التهابی IL-1β، IFN-γ و TNF-α را در موش‌های درمان شده کاهش می‌دهد که در مقایسه با موش‌های دیابتی درمان نشده (گروه کنترل دیابتی) این تفاوت به صورت معنی‌دار بود ($P<0.05$). به نظر می‌رسد که نیکوتینامید در این مطالعه با کاهش بیان سایتوکین‌های التهابی باعث ایجاد اثرات درمانی در موش‌های دیابتی شده است. دیابت نوع یک را می‌توان از طریق سایتوکاین های التهابی که عامل اختلال در عملکرد سلول های بتای پانکراس هستند تشخیص داد، سایتوکاین‌های التهابی شامل IL-1β، IFN-γ و TNF-α تخریب سلول های بتای پانکراس را افزایش می‌دهند (۱۲، ۲۱). این سایتوکاین ها باعث القای ICAM-1[1] روی سلول های بتای پانکراس می‌شوند و ICAM-1 اولین تماس بین سلول T اجرایی و سلول هدف را شروع کرده و مسئول تقویت اتصال سلول‌های T به اهدافشان است. در دیابت نوع یک به نظر می‌رسد که ICAM-1 روی تولید و گسترش سلول‌های T اختصاصی جزایر پانکراس اثر می‌گذارد، باعث مهاجرت سلول‌های T از خون به‌جزایر شده و نقش مهمی در فاز اجرایی تخریب سلول‌های بتا بازی می‌کند، از طرف دیگر این سایتوکاین‌ها قادر هستند که سلول‌های بتا را برای تخریب به‌وسیله سلول‌های T CD4+ از طریق مکانیسم وابسته به Fas نشان دار کنند (۲۲، ۲۳). همچنین نشان داده شده است که سایتوکاین‌های IL-1β، IFN-γ و TNF-α از طریق القای مکانیسم استرس شبکه اندوپلاسمی و متعاقب آن پاسخ پروتئین چین نخورده[3] باعث ایجاد آپوپتوز در سلول‌های بتا می‌شوند (۲۴).

مطالعات Augstein و همکاران که اثر داروی تایزولیدیندیون[4] را برای پیشگیری از دیابت نوع یک در موش‌های NOD[5] بررسی کردند نشان داد که این دارو باعث کاهش بیان ICAM-1 القا شده توسط سایتوکاین‌های التهابی روی سلول‌های جزایر پانکراس شده و همچنین میزان تولید IFN-γ را در سلول‌های T محیطی کاهش داد که در راستای مطالعه ما بود (۲۳).

مطالعات Hedman و همکاران نشان داد که درمان بیماران با نیکوتینامید باعث کاهش ترشح سایتوکاین IFN-γ می‌شود[2](۱۴). از طرفی مطالعات Ungerstedt و همکاران نشان داد که نیکوتینامید باعث کاهش ترشح سایتوکاین‌های IL-1β و TNF-α از سلول‌های خونی قرار گرفته در معرض اندوتوکسین می‌شود (۲۵).

[1] Intercellular Adhesion Molecule ۱و F (ICAM-1)

[2] Effector T cell

[3] Unfolded protein response

[4] Thiazolidinediones

[5] Non-obese diabetic mice (NOD)

همچنین مطالعات Reddy و همکاران نشان داد که نیکوتینامید خوراکی بیان IL-1β را در جزایر پانکراس کاهش داده و در نتیجه با کاهش نیتریک اکساید سنتتاز قابل القا در موش از دیابت پیشگیری می‌کند (۱۰). از طرفی مطالعات Chen و همکاران که اثر محافظتی نیکوتینامید را روی آسیب کبدی ناشی از جریان مجدد بعد از ایسکمی برر سی کرده بودند نشان داد که تزریق نیکوتینامید در رت‌ها باعث کاهش میزان سایتوکاین TNF-α در جریان خون آن‌ها می‌شود (۲۶). همچنین مطالعات Fukuzawa و همکاران نشان داد که نیکوتینامید در هر دو شرایط آزمایشگاهی و محیط زنده باعث کاهش تولید و آزادسازی TNF-α القا شده توسط LPS از سلول‌ها می‌شود (۱۵).

نیکوتینامید پلی ADP ریبوز پلیمراز[9] (PARP) را مهار می‌کند و تجمع اکسید نیتریک در پانکراس موش‌های NOD[1] را کاهش می‌دهد و سلول‌های بتای را در برابر نکروز ناشی از رادیکال محافظت می‌کند (۱۲). Saini و همکاران پیشنهاد کرده‌اند که نیکوتینامید فنوتیپ مرتبط با بیماری دژنراسیون ماکولار وابسته به سن را با سرکوب پروتئین‌های دراسن ، سرکوب مسیرهای التهابی و سیستم کمپلمان، مهار تولید VEGF-A[1] و همچنین با افزایش قابلیت زنده‌مانی سلول‌ها و حفظ ژن‌های RPE[1] بهبود بخشیده و می‌تواند درمان مفیدی برای این بیماری باشد (۲۷). شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد، نیکوتینامید در تمایز و سلامت نورونی، بهبود دژنراسیون نورونی در سیستم اعصاب مرکزی و بازیابی آسیب و ایسکمی نورونی نقش دارد و تغییرات سطوح آن، در ایجاد بیماری‌های عصبی آلزایمر،[6] پارکینسون و هانتینگتون دخیل می‌باشد (۱۳). مطالعات shen و همکاران نشان داد که نیکوتینامید از سمیت کبدی القا شده توسط پالمیتات با القای اتوفاژی وابسته به Sirt1 محافظت کرده و این مکمل نیکوتینامید ممکن است یک انتخاب درمانی برای بیماری کبد چرب غیرالکلی باشد (۲۸). از طرفی مطالعه namazi نشان داد که نیکوتینامید با خاصیت ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی، مهار سنتز نیتریک اکساید، افزایش سنتز سرامید، سرکوب ترانسفورماسیون القا شده با آنتی ژن در لنفوسیت و اثرات تثبیت ماست سل‌ها می‌تواند در درمان درماتیت آتوپیک مفید باشد (۲۹). از دیگر مطالعات نشان‌دهنده اثرات مفید نیکوتینامید می‌توان به مطالعات Thompson و همکاران اشاره کرد که نشان دادند نیکوتینامید باعث افزایش‌ترمیم دایمرهای پیریمیدین سیکلوبوتان، و آسیب اکسیداتیو DNA را در ملانوسیت اولیه انسانی می‌شود (۳۰). همچنین مطالعات Barton نشان داد که نیکوتینامید میزان سرطان‌های پوست غیر ملانومایی را کاهش می‌دهد (۳۱). نیکوتینامید باعث کاهش قند خون در موش‌های دیابتی درمانی شد که این تفاوت به صورت معنی‌دار بوده ($P<0.05$) و میزان قند خون در دامنه نرمال بود. همچنین نیکوتینامید باعث افزایش سطوح انسولین و پپتید-سی در موش‌های دیابتی درمانی شد که باز تفاوت به صورت معنی‌دار بود ($P<0.05$). انسولین تولید شده توسط پانکراس به‌طور گسترده (تقریباً ۵۰٪) در اولین گذر توسط کبد متابولیزه می شود، هر دو مقدار متابولیسم اولیه و پاک سازی محیطی انسولین متغیر است، بنابراین سطوح انسولین محیطی ممکن است به درستی منعکس کننده ترشح انسولین پورتال نباشد، ازآنجایی‌که پپتید-سی در مقادیر مساوی با انسولین تولید می‌شود، بنابراین می‌تواند برای ارزیابی ترشح انسولین درونزا استفاده شود (۳۲) در واقع بیوسنتز NAD از نیکوتینامید، نقشی حیاتی در عملکرد سلول‌های بتا و تنظیم ترشح انسولین توسط آن‌ها دارد (۳۳). در مطالعات بالینی دیابت، نشان داده شده است که نیکوتینامید خوراکی از عملکرد سلول‌های بتا محافظت کرده و از ایجاد تظاهر بالینی بیماری در بستگان درجه اول بیماران دیابت نوع یک که ICA[1]-مثبت هستند پیشگیری می‌کند (۳۴) و در درمان ترکیبی با انسولین می‌تواند میزان HbA1c[1] را کاهش بدهد (۳۵). HbA1c در صد هموگلوبین گلیکوزیله است که برای تشخیص و اندازه‌گیری میزان شیوع و وقوع دیابت به کار می‌رود و استفاده از این آزمایش به‌دلیل انعطاف پذیری زمانی و دادن اطلاعات بیشتر در طولانی‌مدت، نسبت به قند خون ارجحیت دارد (۳۶). همچنین در مطالعات حیوانی و کشت سلول، نیکوتینامید قند خون نرمال را در حیوانات مبتلا به دیابت القا شده با استرپتوزوتوسین حفظ کرده و توانست مسیرهای استرس اکسیداتیو را که باعث آپوپتوز می‌شوند مهار کند (۳۷). مطالعات Fukaya و همکاران نشان دادند که اثرات محافظتی

[1] Drusen proteins

[1] Vascular endothelial growth factor (VEGF)

[1] Retinal pigment epithelium (RPE)

[1] Islet-cell antibody (ICA)

[1] Hemoglobin A1c

[6] inducible nitric oxide synthase

[7] In vitro

[8] In vivo

[9] Nuclear enzyme poly ADP-ribose polymerase (PARP)

[1] Non-obese diabetic

[1] Age-related macular degeneration (AMD)

ایزونیکوتینامید (که مشتقی از نیکوتینامید است (علیه دیابت القا شده با استرپتوزوتوسین در ارتباط با پیشگیری از آسیب سلول‌های بتا می‌با شد به‌طوریکه باعث کاهش آپوپتوز در جزایر و بازسازی محتوی انسولین در پانکراس می‌شود (۳۸). در این مطالعه به نظر می‌رسد که نیکوتینامید با ایجاد اثرات محافظتی و ضد آپوپتوزی روی سلول‌های بتای پانکراس باعث افزایش انسولین و پپتید-سی سرمی شده است.

نشان داده شده است که نیکوتینامید باعث مهار فعالیت پلی-آدنوزین دی فسفات ریبوز پلی مراز (PARP) شده، بازسازی سلول‌های بتای پانکراس را در طی برداشت نسبی پانکراس تحریک کرده و با لیز سلولی جزایر القا شده توسط ماکروفاژ مقابله می‌کند، نقص در فعالیت PARP باعث کاهش فعال‌سازی NF-κB می شود و در نتیجه بیان ژن سایتوکاین‌های التهابی سرکوب می‌شود (۱۰).

Ungerstedt و همکاران نشان دادند که اثر مهار سایتوکاینی قوی و وسیع نیکوتینامید به علت خاصیت مهاری نیکوتینامید روی NF-κB است به‌طوریکه باعث مهار تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود (۲۵).

در این مطالعه نیکوتینامید با کاهش سایتوکاین‌های التهابی باعث ایجاد اثرات محافظتی و درمانی در موش‌های دیابتی شده، میزان انسولین و پپتید-سی آن‌ها افزایش یافته در نتیجه باعث کاهش میزان قند خون آن‌ها شده و در محدوده نرمال قرار گرفته است. بنابراین می‌توان گفت که نیکوتینامید می‌تواند کاندید مناسبی برای درمان بیماری دیابت باشد.

در مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود که دیگر سایتوکاین‌های مهم ازجمله IL-6، IL-10 و IL-17 موردبررسی قرار بگیرند، میزان بیان mRNA پروانسولین پانکراسی ارزیابی گردد و همچنین رنگ آمیزی H&E پانکراس به‌منظور بررسی میزان اینفیلتراسیون سلول‌های التهابی به‌جزایز پانکراس انجام شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاس خود را نسبت به دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز ابراز می‌دارند.

References

1. Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro AJ, et al. Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. Cell J 2018;20(3): 294-301.
2. Almeida PH, Silva TB, de Assis Acurcio F, Júnior AAG, Araújo VE, Diniz LM, et al. Quality of life of patients with type 1 diabetes mellitus using insulin analog glargine compared with NPH insulin: a systematic review and policy implications. Patient 2018; 11(4): 377-89.
3. Alenzi FQ. Effect of nicotinamide on experimental induced diabetes. Iran J Allergy Asthma Immunol 2009;8(1): 11-18.
4. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. Diabetologia 1996;39(9): 1005-29.
5. Welsh N, Eizirik DL, Bendtzen K, Sandler S. Interleukin-l β-Induced Nitric Oxide Production in Isolated Rat Pancreatic Islets Requires Gene Transcription and May Lead to Inhibition of the Krebs Cycle Enzyme Aconitase. Endocrinol 1991;129(6): 3167-73.
6. Raz I, Eldor R, Naparstek Y. Immune modulation for prevention of type 1 diabetes mellitus. Trends Biotechnol 2005;23(3): 128-34.
7. Walker LS.von Herrath M. CD4 T cell differentiation in type 1 diabetes. Clin. Exp. Immunol 2016;183(1): 16-29.
8. Dogan Y, Akarsu S, Ustundag B, Yilmaz E, Gurgoze MK. Serum IL-1β, IL-2, and IL-6 in insulin-dependent diabetic children. Mediators Inflamm 2006;2006: 1-6.
9. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL. Role of cytokines in the pathogenesis of autoimmune diabetes mellitus. Rev Endocr Metab Disord 2003;4(3): 291-9.
10. Reddy S, Young M, Ginn S. Immunoexpression of interleukin-1β in pancreatic islets of NOD mice during cyclophosphamide-accelerated diabetes: co-localization in macrophages and endocrine cells and its attenuation with oral nicotinamide. Histochem J 2001;33(6): 317-27.

11. Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. Acta Physiol Hung 2014;101(4): 408-20.
12. Kawasaki E, Abiru N, Eguchi K. Prevention of type 1 diabetes: from the view point of β cell damage. Diabetes Res Clin Pract 2004;66: S27-S32.
13. Fricker RA, Green EL, Jenkins SI, Griffin SM. The influence of nicotinamide on health and disease in the central nervous system. Int J Tryptophan Res 2018;11: 1-11.
14. Hedman M, Ludvigsson J, Faresjö MK. Nicotinamide reduces high secretion of IFN-γ in high-risk relatives even though it does not prevent type 1 diabetes. J Interferon Cytokine Res 2006;26(4): 207-13.
15. Fukuzawa M, Satoh J, Muto G, Muto Y, Nishimura S, Miyaguchi S, et al. Inhibitory effect of nicotinamide on in vitro and in vivo production of tumor necrosis factor-α. Immunol Lett 1997;59(1): 7-11.
16. Shetty PK, Galeffi F, Turner DA. Nicotinamide pre-treatment ameliorates NAD (H) hyperoxidation and improves neuronal function after severe hypoxia. Neurobiol Dis 2014;62: 469-78.
17. Yoshizaki T, Schenk S, Imamura T, Babendure JL, Sonoda N, Bae EJ, et al. SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;298(3): E419-E428.
18. Lee J-H, Song M-Y, Song E-K, Kim E-K, Moon WS, Han M-K, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic β-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-κB signaling pathway. Diabetes 2009;58(2): 344-51.
19. Yamada K, Nonaka K, Hanafusa T, Miyazaki A, Toyoshima H, Tarui S. Preventive and therapeutic effects of large-dose nicotinamide injections on diabetes associated with insulitis: an observation in nonobese diabetic (NOD) mice. Diabetes 1982;31(9): 749-53.
20. Choi J, Uchino H, Azuma K, Iwashita N, Tanaka Y, Mochizuki H, et al. Little evidence of transdifferentiation of bone marrow-derived cells into pancreatic beta cells. Diabetologia 2003;46(10): 1366-74.
21. Xie K, Xu B, Zhang Y, Chen M, Ji Y, Wang J, et al. A multi-method evaluation of the effects of Inflammatory cytokines (IL-1β, IFN-γ, TNF-α) on pancreatic β-cells. J Cell Physiol 2018;233(12): 9375-82.
22. Wachlin G, Augstein P, Schröder D, Kuttler B, Klöting I, Heinke P, et al. IL-1β, IFN-γ and TNF-α increase vulnerability of pancreatic beta cells to autoimmune destruction. J Autoimmun 2003;20(4): 303-12.
23. Augstein P, Dunger A, Heinke P, Wachlin G, Berg S, Hehmke B, et al. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by troglitazone is associated with modulation of ICAM-1 expression on pancreatic islet cells and IFN-γ expression in splenic T cells. Biochem Biophys Res Commun 2003;304(2): 378-84.
24. Brozzi F, Nardelli TR, Lopes M, Millard I, Barthson J, Igoillo-Esteve M, et al. Cytokines induce endoplasmic reticulum stress in human, rat and mouse beta cells via different mechanisms. Diabetologia 2015;58(10): 2307-16.
25. Ungerstedt J, Blombäck M, Söderström T. Nicotinamide is a potent inhibitor of proinflammatory cytokines. Clin Exp Immunol 2003;131(1): 48-52.
26. Chen C-F, Wang D, Hwang CP, Liu HW, Wei J, Lee RP, et al. The protective effect of niacinamide on ischemia-reperfusion-induced liver injury. J Biomed Sci 2001;8(6): 446-52.
27. Saini JS, Corneo B, Miller JD, Kiehl TR, Wang Q, Boles NC, et al. Nicotinamide ameliorates disease phenotypes in a human iPSC model of age-related macular degeneration. Cell stem cell 2017;20(5): 635-47.

28. Shen C, Dou X, Ma Y, Ma W, Li S, Song Z. Nicotinamide protects hepatocytes against palmitate-induced lipotoxicity via SIRT1-dependent autophagy induction. Nutr Res 2017;40: 40-7.
29. Namazi MR. Nicotinamide as a potential addition to the anti-atopic dermatitis armamentarium. Int Immunopharmacol 2004;4(6): 709–12.
30. Thompson BC, Surjana D, Halliday GM, Damian DL. Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in primary melanocytes. Exp Dermatol 2014;23(7): 509-11.
31. Barton MK. Nicotinamide found to reduce the rate of nonmelanoma skin cancers in high-risk patients. CA Cancer J Clin 2016;66(2): 91-2.
32. Jones A, Hattersley A. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Diabet Med 2013;30(7): 803-17.
33. Imai S-i. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt): a link between NAD biology, metabolism, and diseases. Curr Pharm Des 2009;15(1): 20-8.
34. Olmos PR, Hodgson MI, Maiz A, Manrique M, De Valdés MD, Foncea R, et al. Nicotinamide protected first-phase insulin response (FPIR) and prevented clinical disease in first-degree relatives of type-1 diabetics. Diabetes Res Clin Pract 2006;71(3): 320-33.
35. Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Suraci M, Manfrini S, Visaiii N, et al. A Two Year Observational Study of Nicotinamide and Intensive Insulin Therapy in Patients with Recent Onset Type I Diabetes Mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18(8): 749-54.
36. Rajbhandari P, Gyawali P, Mahato R, Chaudhary D, Poudel S, Deshar NK, et al. A Cross-Sectional Prospective Study of Glycated Hemo-globin (Hba1c) and Fasting Blood Glucose (Fbg) Level In both Dia-betic and Non-Diabetic Patients in Context to Nepalese General Population. MJ Diab 2017;1(1): 007.
37. Maiese K. Triple play: Promoting neurovascular longevity with nicotinamide, WNT, and erythropoietin in diabetes mellitus. Biomed Pharmacother 2008;62(4): 218-32.
38. Fukaya M, Tamura Y, Chiba Y, Tanioka T, Mao J, Inoue Y, et al. Protective effects of a nicotinamide derivative, isonicotinamide, against streptozotocin-induced β-cell damage and diabetes in mice. Biochem Biophys Res Commun 2013;442(1): 92-8.

Original Article

THE EFFECT OF NICOTINAMIDE ON SERUM INFLAMMATORY CYTOKINE LEVELS, FASTING BLOOD SUGAR, SERUM C-PEPTIDE, AND INSULIN ON EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE DIABETES IN C57BL/6 MICE

Yaser Jafari Khataylou[1], Mehdi Rasouli[2]

Received: 12 Aug, 2019; Accepted: 25 Oct, 2019

Abstract

Background & Aims: Destruction of insulin-producing beta-cells by T cells causes type-1 diabetes (T1D). Since nicotinamide has cytoprotective and anti-apoptotic effects and has been shown to play a useful role in the prevention of T1D, in this study, the effect of nicotinamide on T1D in C57BL / 6 mice was studied.

Materials & Methods: Thirty male C57BL/6 inbred strain mice were randomly divided into three groups and in two groups diabetes was induced by streptozotocin (Diabetic control and therapeutic groups). In the therapeutic group, nicotinide was injected subcutaneously 0.5 mg/g body Wt/day for 40 days, 20 days before Stz injection up to 20 days after first Stz injection and then, on the 41st day after the first injection of the drug, the levels of fasting blood glucose (FBS), C-peptide, serum insulin, and inflammatory cytokines Il-1β, TNF-α and IFN-γ were studied.

Results: The results showed that nicotinamide decreased levels of IL-1β, TNF-α, IFN-γ and increased serum insulin and C-peptide levels, which was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Nicotinamide reduced apoptosis and beta-cell destruction by reducing the number of inflammatory cytokines, and lessened the severity of the disease.

Keywords: C-peptide, Insulin, Mice, Nicotinamide, inflammatory cytokines, Type 1 diabetes

Address: Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran
Tel: +98 9143457781
Email: y.jafari@tabrizu.ac.ir

SOURCE: URMIA MED J 2019: 30(9): 730 ISSN: 1027-3727

[1] Assistant Professor, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran (Corresponding Author)
[2] Ph.D. student- Student Research Committee, Department of tissue engineering and applied cell science, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran