Alexandria University
Medical Research Institute

The Possible Antidiabetic Effects of Vitamin D Receptors Agonist in Type 2 Diabetic Rats

Thesis Submitted to Medical Research Institute

University of Alexandria

In partial fulfillment of the requirements of the degree of

Master

In

Biochemistry

By

Mennatullah Aly El-Tarawy

Bachelor of Pharmaceutical Sciences, Pharos University, 2012

Medical Research Institute
University of Alexandria

2017

P.U.A. Library
Library C
Faculty of : Ph D.m
Serial No : 213
Classification : 612.3

الملخص العربي

يعتبر داء السكري من أقدم الأمراض التي عرفتها البشرية على مر العصور والذي يؤدي إلى مضاعفات هائلة قد تودي بحياة المريض. يتم تقسيم داء السكري إلى نوعين أساسيين وهما: داء السكري من النوع الأول, وداء السكري من النوع الثاني. وتعتبر مضاعفات داء السكري من المخاطر الأساسية التي تهدد صحة المريض في القرن الواحد والعشرين ويعتبر أيضا واحد من أهم أسباب الوفاة عالميا.

داء السكري من النوع الثاني هو مجموعة من إضطرابات التمثيل الغذائي نتيجة لأسباب متعددة مما يؤدي إلى إرتفاع مستوى السكر في الدم ناتج عن خلل في إفراز أو عمل الإنسولين أو كلاهما معا والذى قد يسبب خلل طويل المدى في وظائف بعض أعضاء الجسم. كما أن مقاومة الإنسولين الناتجة عن المرض قد تؤدي إلى إختلال مستوى دلالات الدهون في الدم وهو ما يعرف بإختلال الدهون المصاحب لداء السكري من النوع الثاني.

يعتبر إختلال الدهون المصاحب لداء السكري من النوع الثاني واحدا من أهم عوامل الخطورة الرئيسية للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والسمنة. هذا الإختلال دائما ما يكون ممثلا في إرتفاع مستوى الكوليسترول والدهون الثلاثية, والكوليسترول الضار, وإنخفاض مستوى الكوليسترول المفيد في الدم.

تعتبر البروتينات المرتبطة بالعنصر المنظم للإستيرول (SREBPs) هو المنظم الأساسي لعملية تصنيع كل من الأحماض الدهنية و الكوليسترول, والدهون الثلاثية في جسم الإنسان. كما يلعب هرمون الإنسولين دورا مهما في هذه العملية التنظيمية. قد يحدث خللا في البروتينات المرتبطة بالعنصر المنظم للإستيرول من النوع 1c (SREBP-1c) في داء السكري من النوع الثاني في الكبد مما يؤدي إلى زيادة مفرطة في تصنيع الدهون حيث أن الإنسولين يتسبب في زيادة مستوى التعبير الجيني ل SREBP-1c وكذلك نشاطه.

ثبت حديثا أن فيتامين (د) ومستقبلاته لهم دورا مفيدا في صحة الإنسان بجانب دورهم الأساسي في بناء العظام والحفاظ على مستوى الكالسيوم والفوسفور في الدم. مستقبلات فيتامين (د) منتشرة في عدد من أنسجة الجسم كخلايا (بيتا) في البنكرياس والأنسجة الدهنية البيضاء والبنية وغيرهم من الأنسجة. وقد أشارت الأبحاث الحديثة في مجال البيولوجيا الجزيئية أن فيتامين (د) قد يحسن من إفراز وحساسية الإنسولين, كما أنه يحسن من مستوى دلالات الدهون في الدم.

تم تصميم هذه الدراسة لتقييم التأثيرات المحتملة المضادة لمرض السكري لأحد منبهات مستقبلات فيتامين (د), وهو عقار ألفاكالسيدول, منفردا أو مجتمعا مع العقار التقليدي لداء السكري, ميتفورمين, في الجرذان المصابة بمرض السكري من النوع الثاني.

وقد تم تغذية الجرذان بغذاء عالي الدهون لمدة 4 أسابيع متتالية. ثم تم إستحداث داء السكري عن طريق حقن الجرذان بمادة الستربتوزوتوسين (STZ) بجرعة 55 مجم / كجم من وزن الجسم.

وقد أجريت هذه الدراسة على عدد 50 من ذكور الجرذان مقسمين إلي 5 مجاميع أساسية كالتالي:

- المجموعة الأولى: المجموعة الضابطة والتي تتكون من 10 جرذان.
- المجموعة الثانية: المجموعة المصابة بداء السكري والتي تتكون من 10 جرذان ولم تتلقى أي علاج.
- المجموعة الثالثة: المجموعة المصابة بداء السكري والتي تم علاجها يوميا بعقار الميتفورمين بجرعة 200 مجم / كجم من وزن الجسم وتتكون من 10 جرذان.
- المجموعة الرابعة: المجموعة المصابة بداء السكري والتي تم علاجها يوميا بعقار الألفاكالسيدول بجرعة 0.1 ميكروجرام / كجم من وزن الجسم وتتكون من 10 جرذان.
- المجموعة الخامسة: المجموعة المصابة بداء السكري والتي تم علاجها يوميا بالعقاريين السابقين معا بنفس الجرعات المذكورة وتتكون من 10 جرذان.

وبعد 30 يوم من العلاج, تم جمع عينات الدم لتعيين معاملات توازن السكر, ودلالات مستوى الدهون في الدم. كما تم أيضا تعيين مستوى وظائف الكبد وتركيز الكالسيوم والفوسفور ومستوى 25-هيدروكسي فيتامين (د). وأيضا تم تشريح الجرذان في كل المجموعات للحصول على أنسجة الكبد والبنكرياس والأنسجة الدهنية البيضاء والبنية لتعيين التعبير الجيني للبروتينات المرتبطة بالعنصر المنظم للإستيرول من النوع 1c (SREBP-1c) في كل من نسيج الكبد والأنسجة الدهنية البيضاء والبنية, والتعبير الجيني لمستقبلات فيتامين (د) في البنكرياس و الأنسجة الدهنية البيضاء.

وقد أشارت نتائج هذا البحث أن الدمج بين عقار الميتفورمين وعقار الألفاكالسيدول أظهر إنخفاضا ذو دلالة إحصائية في مستوى كل من السكر والإنسولين ومؤشر مقاومة الإنسولين (HOMA-IR) مما يؤكد تأثير عقار الألفاكالسيدول على خلايا (بيتا) في البنكرياس. علاوة على ذلك, فقد أثر هذا الدمج بين العقارين بالإيجاب على مستوى الدهون في الدم حيث قام بخفض مستوى كل من الكوليستيرول والدهون الثلاثية.

وقد تسبب النظام الغذائي عالي الدهون بإحداث خللا في وظائف الكبد مما أدى إلى أرتفاع مستوى وظائف الكبد بينما قام الدمج بين العقارين بتأثير وقائي على الخلايا الكبدية متمثلا في إنخفاض نشاط إنزيمات الكبد. وقد تم الحفاظ على المستوى الطبيعي لكل من الكالسيوم والفوسفور عن طريق إستخدام جرعة مناسبة من عقار الألفاكالسيدول. كما أظهرت النتائج وجود إنخفاضا ذو دلالة إحصائية في مستوى 25-هيدروكسي فيتامين (د) في الجرذان المصابة بداء السكري من النوع الثاني مؤكدا أن هذا الإنخفاض مرتبط دائما بوجود عدة مشاكل صحية.

وقد أظهرت النتائج أيضا أن التعبير الجيني للبروتينات المرتبطة بالعنصر المنظم للإستيرول من النوع 1c (SREBP-1c) إنخفض إنخفاضا ذو دلالة إحصائية في الأنسجة المختلفة بإستخدام العلاجات المذكورة. وقد أثبت هذا الإنخفاض أن التأثير النافع لفيتامين (د) له علاقة وثيقة بالبروتينات المرتبطة بالعنصر المنظم للإستيرول من النوع 1c مما أدى إلى إنخفاض مستوى تصنيع الكولستيرول والدهون الثلاثية. كما وجد أن للدمج بين العقارين تأثيرا مضاعفا حيث أن كلا العقارين يؤثران على البروتين المرتبط المنظم لمادة الإستيرول من النوع 1c عن طريق نفس المسار الجزيئي.

وقد لوحظ أيضا وجود تغيرات ذو دلالة إحصائية في التعبير الجيني لمستقبلات فيتامين (د) في البنكرياس في المجموعات المعالجة المختلفة مقرونا بتحسن ملحوظ في دلالات السكر في الدم. وقد أوضح أيضا هذا التغير في التعبير الجيني لمستقبلات فيتامين (د) في الأنسجة الدهنية البيضاء أهمية فيتامين (د) ومستقبلاته في التأثير على الجينات المرتبطة بتصنيع الدهون وتكوين الخلايا والأنسجة الدهنية.

وبناء على هذه النتائج يمكن إستنتاج أن الدمج بين عقار الميتفورمين وعقار الألفاكالسيدول أدى إلى:

- إنخفاض مستوى السكر و الإنسولين ومقاومة الإنسولين في الدم, مؤكدا تأثير عقار الألفاكالسيدول على خلايا (بيتا) في البنكرياس مما أدى إلى تحفيز إفراز وحساسية الإنسولين.
- تحسن ذو دلالة إحصائية في مستوى الكوليستيرول والدهون الثلاثية في الدم مقارنة بمستوى كل منهما عند إستخدام كل عقار منفصلا بذاته.
- تغير ذو دلالة إحصائية في التعبير الجيني لكل من البروتينات المرتبطة بالعنصر المنظم للإستيرول من النوع 1c ومستقبلات فيتامين (د) مؤثرا بالإيجاب على مستوى السكر ودلالات الدهون في الدم.

وبناء على ما سبق من نتائج, فإن منبهات مستقبلات فيتامين (د) كعقار الألفاكالسيدول لها تأثير فعال سواء منفرده أو عند دمجها مع العقار التقليدي وهو الميتفورمين المستخدم في علاج داء السكري من النوع الثاني. كما أن هذه الدراسة تتطلب عمل مزيد من الأبحاث بإستخدام جرعات وأنظمة علاجية مختلفة لتعزيز نتائج هذا البحث.