مقاله اصیل پژوهشی

اثرات درمان با انسولین و اسید اسکوربیک بر سطح پلاسمایی مس در رت‌های دیابتیک شده با استرپتوزوتوسین

دکتر شهریار احمدپور[۱]- دکتر یوسف صادقی[۲]- جواد حامی[۳]- دکتر حسین حقیر[۴]

چکیده

زمینه و هدف: اختلالات متابولیسم مس (cu) از مشخصات دیابت نوع یک به حساب می‌آید. هیپرگلیسمی و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در دیات نوع یک منجر به افزایش سطح پلاسمایی مس و در نتیجه تشدید دوباره تنش اکسیداتیو می‌گردد. مطالعه حاضر با هدف تعیین اثرات آنتی‌اکسیدانی انسولین و اسید اسکوربیک بر میزان سطح پلاسمایی مس در رت‌های دیابتیک‌شده انجام شد.

روش تحقیق: این مطالعهٔ تجربی بر روی ۳۰ سر رت نژاد ویستار انجام شد. دیابت نوع یک توسط یک دوز داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (۶۰mg/kg) ایجاد شد. پس از گذشت چهار روز رت‌هایی که استرپتوزوتوسین دریافت کرده بودند، هیپرگلیسمی واضح و ثابت mg/dL ۳۵۰< را نشان دادند. پس از گذشت شش هفته، حیوانات به پنج گروه شاهد، دیابتیک، دیابتیک درمان شده با اسید اسکوربیک، دیابتیک درمان شده با انسولین و دیابتیک درمان شده با انسولین/اسیداسکوربیک تقسیم شدند؛ پس از دو هفته درمان، سطح پلاسمایی مس با روش جذب اتمی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: سنجش پلاسمایی مس در گروه دیابتیک بدون درمان نشان داد که دیابت کنترل نشده، باعث افزایش قابل توجه میزان پلاسمایی مس نسبت به گروه شاهد می‌گردد (P<۰/۰۵)؛ در حالی که در گروههای دیابتیک تحت درمان با اسید اسکوربیک، اسیداسکوربیک/ انسولین و انسولین، میزان پلاسمایی مس اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان نداد (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که درمان با انسولین و اسید اسکوربیک به صورت منفرد یا ترکیبی می‌تواند سطح پلاسمایی مس را در رت‌های دیابتیک در حد نرمال حفظ نماید.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع یک؛ انسولین؛ اسید اسکوربیک؛ سطح پلاسمایی مس؛ رت

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۵؛ شماره ۳؛ پاییز ۱۳۸۷)

دریافت: ۱۳۸۶/۸/۲۲ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۱/۳۰

[۱] نویسنده مسؤول؛ دانشجوی PhD، گروه آموزشی علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
آدرس: مشهد- بلوار وکیل آباد- مجتمع دانشگاهی پردیس- دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد- گروه علوم تشریحی- واحد تحقیقات علوم اعصاب .
تلفن: ۰۹۱۱۸۱۵۶۲۸۹ پست الکترونیکی:shah_ahmadpour@hotmail.com
[۲] استاد گروه علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۳] دانشجوی PhD، گروه آموزشی علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
[۴] دانشیار گروه آموزشی علوم تشریحی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه

اختلال در متابولیسم مس (cu) به عنوان یک ویژگی دیابت نوع یک شناخته شده است؛ به طوری که تحقیقات نشان داده است، رت‌های دیابتیک در مقایسه با گروههای شاهد دارای غلظت‌های بالای مس در پلاسما و کبد هستند (۱-۳).

افزایش سطح مس در بیماران دیابتیک با مشکلاتی همچون رتینوپاتی و پرفشاری خون همراه می‌باشد؛ به گونه‌ای که در متابولیسم مس مسؤول پیشرفت پاتولوژی‌های وابسته به دیابت نوع یک می‌باشد (۴).

مهمترین ویژگی دیابت نوع یک هیپرگلیسمی است که با تشدید تنش اکسیداتیو، تولید رادیکال‌های آزاد و گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها همراه است؛ این نوع پروتئین‌ها دارای تمایل فراوان برای اتصال با مس هستند. با اتصال مس به پروتئین‌های کلیگوزیله، واکنش‌های اکسیداسیون و احیا، فعال و منجر به تشدید بیشتر تنش اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد در دیابت می‌گردد (۴-۶). افزایش تنش اکسیداتیو مهمترین عامل در صدمه به پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA سلولی است (۷-۱۱).

Niru-Addams و همکاران نشان دادند که دیابت ناشی از استرپتوزوتوسین باعث اختلال در متابولیسم مس و سیستم دفاعی در مقابل اکسیدان‌ها می‌گردد (۱۲)؛ Walter و همکاران نیز، پیشرفت پاتولوژی‌های وابسته به دیابت را با اختلال در متابولیسم مس مرتبط دانستند (۱۳).

مطالعات انجام شده، بر نقش رادیکال‌های آزاد در ایجاد چرخهٔ گلیگوزیلاسیون پروتئین‌ها و افزایش پلاسمایی مس متعاقب آن تأکید دارد (۱۴).

دیابت منجر به کاهش ظرفیت‌های آنتی‌اکسیدانی مثل CuSoD و کاهش سطح سرمی اسید اسکوربیک می‌گردد (۱۵)؛ بنابراین با توجه به اهمیت رادیکال‌های آزاد در تشدید کمپلکاسیون‌های دیابت پیشگیری و یا خنثی‌سازی اثرات آنها در کاهش پاتولوژی‌های وابسته به تغییرات متابولیسم مس در دیابت نقش بسزایی دارد. در ارتباط با تأثیر عوامل آنتی‌اکسیدانی بر میزان مس پلاسما اطلاعات کمی وجود دارد؛ بنابراین تحقیق حاضر نیز با هدف تعیین و مقایسه اثرات انسولین و اسیداسکوربیک به صورت منفرد یا ترکیبی بر میزان تغییرات سطح پلاسمایی مس در رت‌های دیابتیک شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.

روش تحقیق

برای انجام این مطالعه تجربی از رت‌های نر نژاد ویستار با سنّ تقریبی ۸ هفته و وزن ۲۴۰-۲۶۰ گرم استفاده شد. از همهٔ حیوانات در دمای ۲۳-۲۵ درجه سانتیگراد و رطوبت ۵۰٪ نگهداری شد و دسترسی کافی به آب و غذای استاندارد تأمین گردید. مداخلات آزمایشگاهی در طی روز و بر اساس دستورالعمل تصویب شده در دانشگاه علوم پزشکی مشهد صورت پذیرفت.

با استفاده از تزریق یک واحد استرپتوزوتوسین* حل شده در نرمال سالین به مقدار ۶۰ میلیگرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی (IP) در رت‌های گروههای تجربی، دیابت ایجاد گردید. نمونه‌های گروه شاهد فقط نرمال سالین دریافت نمودند (۱۶،۱۷). چهار روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین، مقدار گلوکز خون ناشتا از طریق ورید دمی و با استفاده از دستگاه گلومتر دیجیتالی† کنترل گردید. رت‌هایی که قند خون بالاتر از ۲۵۰mg/dL داشتند، به عنوان دیابتیک در نظر گرفته شدند. (قند خون تمامی رت‌هایی که استرپتوزوتوسین دریافت کرده بودند، بالاتر از ۳۵۰ mg/dL بود.)

شش هفته پس از اثبات دیابت، حیوانات به ترتیب زیر به پنج گروه (هر گروه شامل شش رت) تقسیم‌بندی شدند: گروه اول: شاهد، گروه دوم: حیوانات دیابتیک بدون درمان، گروه سوم: حیوانات دیابتیک تحت درمان با انسولین، گروه چهارم: حیوانات دیابتیک تحت درمان با انسولین و اسید اسکوربیک و گروه پنجم: حیوانات دیابتیک تحت درمان با

* Sigma Chemical, St. Louis, MO
† BIONIME. Swiss

اسید اسکوربیک.

درمان با اسید اسکوربیک و انسولین به مدت دو هفته اجرا گردید و در طول دورهٔ درمان، قند خون حیوانات نیز کنترل می‌شد. درمان با انسولین (NPH ساخت شرکت اکسیر) به صورت زیر جلدی (SC) به میزان چهار واحد در روز صورت‌گرفت. دوز انسولین از یک مطالعه اولیه به دست آمد (۳)؛ برای اطمینان از این که دوز مورد استفاده باعث دوره‌های هیپر/هیپوگلیسمی نشود، در طول یک دوره ۷۲ ساعته، میزان قند خون هر چهار ساعت در پنج رت دیابتیک کنترل گردید.

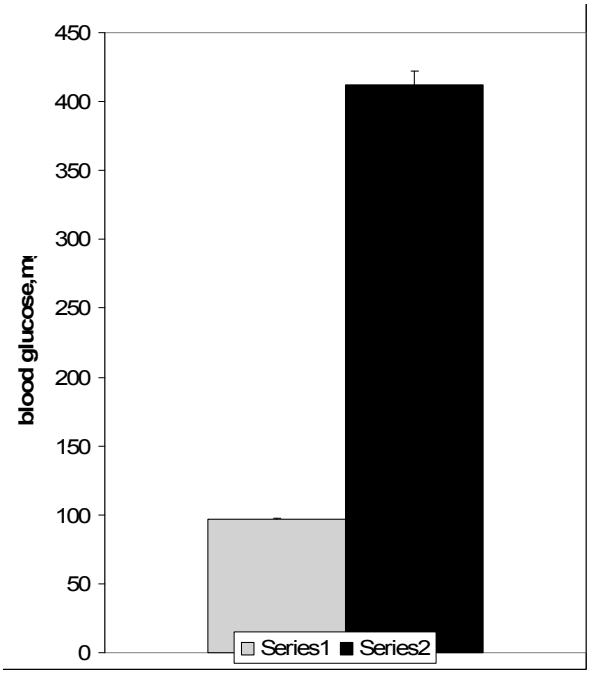
اسید اسکوربیک (شرکت داروپخش) نیز به صورت تزریق داخل صفاتی (IP) به میزان mg/kg ۸۰ به حیوانات تزریق گردید. به منظور جمع‌آوری نمونه‌ها، در پایان هفتهٔ دوم با استفاده از کلروفرم حیوانات بیهوش شدند و پس از باز کردن قفسه سینه مقدار ۳ میلی‌لیتر خون از قلب خارج و در لوله‌های هپارینیزه آماده گردید؛ سپس نمونه‌ها سانتریفوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه) و پلاسمای جدا شده در ویال‌های عاری از عناصر فلزی در دمای ۴°C نگهداری گردید. مقدار پلاسمایی مس با استفاده از روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی مدل CAT 3000 در دانشکدهٔ داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تعیین گردید. تمامی مقادیر بر اساس میکروگرم/دسی‌لیتر گزارش شد.

تمامی اطلاعات خام به دست آمده بر اساس میانگین و انحراف معیار بیان گردید و مقایسه با استفاده از آزمون t، ANOVA یک طرفه و Tukey انجام شد. اختلاف مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

چهار روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین، میزان قند خون رت‌هایی که تحت تزریق با استرپتوزوتوسین قرار گرفته بودند، نسبت به گروهی که فقط سالین دریافت کرده بودند، افزایش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵) (نمودار ۱)؛ همچنین رت‌های دیابتیک علائم دیگر دیابت همچون پرادراری و پرنوشی را نیز بروز می‌دادند و دچار کاهش وزن به مقدار ۳۴–۳۵ گرم پس از چهار هفته از القای دیابت شدند (۲۱۶/۹۳±۹/۳۶).

در طی دو هفته درمان، گروههای دیابتیک و تحت درمان با اسید اسکوربیک، نسبت به سایر گروهها دارای میزان قند خون بالاتری بودند (P<۰/۰۵)؛ از طرفی میزان قند خون در گروههای تحت درمان با انسولین و انسولین/اسید اسکوربیک در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نداد (P>۰/۰۵). اطلاعات به دست آمده از سنجش سطح پلاسمایی مس نشان داد که گروه دیابتیک بدون درمان دارای سطح پلاسمایی مس بالاتری نسبت به گروه شاهد بودند؛ در حالی که سطح پلاسمایی مس در گروههای تحت درمان با انسولین، انسولین/ اسید اسکوربیک و اسید اسکوربیک در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نداد (جدول ۱).



نمودار ۱- چهار روز پس از تزریق استروپتوزوتوسین، میزان قند خون رت‌های دیابتیک نسبت به گروه شاهد

جدول ۱- مقایسه میزان تغییرات قند خون و سطح پلاسمایی مس پس از دو هفته درمان

گروهها	BG (mg/dL) میانگین و انحراف معیار	Cu (mg/dL) میانگین و انحراف معیار
شاهد	۱۰۳±۱۰/۴۹	۷/۳۱±۰/۱۲
دیابتیک/ انسولین	۱۱۶/۵۸±۱۸/۲۸	۷/۲۱±۰/۱۱
دیابتیک انسولین، اسکوربیک اسید	۱۲۱/۹±۱۳/۷	۷/۲۹±۰/۱۸
دیابتیک/ اسکوربیک اسید	۳۸۸/۲۵±۱۸/۲۸*	۷/۲۱±۰/۱۱
دیابتیک بدون درمان	۳۹۴±۵۲/۷۴*	۹/۷۷±۱/۷۸*

P<۰/۰۵*

بحث

یافته‌های این تحقیق نشان داد که دیابت کنترل‌نشده، باعث افزایش سطح پلاسمایی مس در رت‌های دیابتیک می‌شود؛ در مطالعه Niru Addams و همکاران نیز رت‌های دیابتیک شده با استرپتوزوتوسین دارای میزان پلاسمایی مس بالاتری نسبت به گروههای شاهد بودند؛ همچنین یافته‌های ایشان نشان از اختلال در متابولیسم مس در رت‌های دیابتیک داشت؛ بدین صورت که این حیوانات قادر به تنظیم سطح پلاسمایی مس تحت شرایط تغذیه‌ای با محتوای مس بالا و یا پایین نیستند که منجر به انباشته شدن مس در بعضی بافتها می‌گردد (۱۲)؛ بر طبق یافته‌های این تحقیق درمان رت‌های دیابتیک با انسولین، اسیداسکوربیک انسولین و اسیداسکوربیک به تنهایی می‌تواند میزان پلاسمایی مس را در حد نرمال حفظ نماید و در این رابطه مقادیر مس سنجش شده در این گروهها، اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد نشان نداد.

علت عمدهٔ کمپلیکاسیون‌های وابسته به دیابت نوع یک، هیپرگلیسمی می‌باشد که از طریق افزایش تولید گونه‌های راکتیو مانند ROS باعث بروز پاتولوژی‌های متعددی می‌گردد (۱۸).

رت‌های دیابتیک تحت درمان با اسید اسکوربیک، دارای هیپرگلیسمی واضحی نسبت به گروههای تحت درمان انسولین و یا انسولین/ اسیداسکوربیک بودند و اسیداسکوربیک به تنهایی تأثیری در پایین آوردن قند خون نداشته است. اسیداسکوربیک یک آنتی‌اکسیدان قوی محلول در آب است که در بیماریهایی که همراه با افزایش تنش اکسیداتیو هستند، دارای اهمیت درمانی می‌باشد (۱۹).

مطالعات نشان داده است که با تشدید تنش اکسیداتیو در موارد دیابتیک، سرولوپلاسمین، پروتئین حامل مس، به شیوه غیر آنزیمی دچار گیکوزیلاسیون شده و قطعه قطعه می‌گردد و محتوای مس خود را آزاد می‌نماید و در نتیجه موجب افزایش میزان پلاسمای مس می‌گردد (۲۰)؛ در این حالت مس با پروتئین‌های کلیگوزیله وارد واکنش و منجر به افزایش فعالیت اکسیدانی می‌گردد؛ در مقابل سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی با کم کردن تنش اکسیداتیو، صدمات ناشی از این افزایش را می‌کاهد (۲۱).

به عقیده ما درمان با اسیداسکوربیک توانسته است با خنثی‌سازی و جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد، از افزایش پلاسمایی مس جلوگیری کند؛ هر چند در این تحقیق، به دلایل تکنیکی، محتوی سرولوپلاسمین اندازه‌گیری نشد ولی یافته‌ها، نشان‌دهنده آن است که اسیداسکوربیک از تغییرات غیرآنزیماتیک سرولوپلاسمین نیز جلوگیری کرده و از روند افزایش میزان پلاسمایی مس در گروههای دیابتیک تحت درمان با اسیداسکوربیک پیشگیری نموده است.

اخیراً نیز در این رابطه گزارش شده است که اسیداسکوربیک می‌تواند مسیرهای منتهی به عوارض دیابت مثل مسیر پلی یول و گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها را مهار نماید و پتانسیل کمپلیکاسیون‌های ناشی از هیپرگلیسمی را کاهش دهد (۲۱).

موارد مشابهی نیز در ارتباط با کاهش نشانگرهای تنش

اکسیداتیو مانند مالوندهاید در بافتهای عصبی رت‌های دیابتیک بعد از مصرف انسولین گزارش شده است (۲۳،۲۲).

یافته‌های تحقیق حاضر در گروههای دیابتیک تحت درمان با انسولین و اسیداسکوربیک نیز در این راستا می‌باشند و نشان‌دهنده اثرات حفاظتی این درمانها بر حفظ میزان پلاسمایی مس در موارد دیابتیک می‌باشند؛ دیابت و هیپرگلیسمی ناشی از آن با کاهش سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی مثل سوپراکساید دیس موتاز مس (CuSoD) و کاهش سرولوپلاسمین منجر به افزایس مس می گردد (۲۴).

در یک مطالعه اخیراً گزارش شده است که مصرف ویتامین C در رت‌های دیابتیک، باعث کاهش میزان مالوندهاید و افزایش سیستم گلوتاتیون و سوپراکسایددیس موتاز در اریتروسیت‌ها می‌گردد (۱۹).

نتایج حاصل از مطالعه حاضر در تکمیل گزارشات قبلی است و به جای استفاده از روشهای پیچیده سنجش آنزیمی میزان پلاسمایی مس که برآیند تغییرات آنزیمی است، مورد بررسی قرار گرفته است.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این تحقیق می‌توان گفت که تأثیر درمان با انسولین یا اسیداسکوربیک بر روی حفظ مقدار مس پلاسمایی در رت‌های دیابتیک یکسان است که به نوعی تأکید بر افزایش دفاعی آنتی‌اکسیدانی در پروتکل‌های درمانی آینده در بیماران دیابتیک دارد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام پذیرفته است که بدین وسیله مراتب تشکر و قدردانی اعلام می‌گردد.

منابع:

1- Lau AL, Failla ML. Urinary excretion of Zinc, Copper and Iron in the streptozotocin- diabetic rat. J Nutr. 1984; 114: 224-233.

2- Failla ML, Kiser RA. Altered tissue content and cytosol distribution of trace metals in experimental diabetes. J Nutr. 1981; 111: 1900-1909.

3- Chen ML, Failla ML. Metallothonein metabolism in the liver and kidney of streptozotocin- diabetic rat. Comp Biochem Physiol. 1988; 90: 439-445.

4- Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield. JW. Copper, Zinc, Manganese and Magnesium status and complication of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1991; 14: 1050-1056.

5- Eaton JW, Qian M. Interactions of copper with glycated proteins: possible involvement in the etiology of diabetic neuropathy. Mol Cel Biochem. 2002; 234-235; 135-142.

6- Yim MB, Yim HS, Lee CL, Kang SO, Chok PB. Protein glycation: creation of catalytic sites for free radical generation. Ann NY Acad Sci. 2001; 428: 48-53.

7- Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic poly neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2004; 27: 217-223.

8- Dincer Y, Akcay T, Alademir z, Ilkova H. Assessment of DNA bas oxidation and glutathione level in patient with type 2 diabetes. Mutat Res. 2002; 505: 75- 81.

9- Flores L, Rodela S, Abian J, Claria J, Esmaties E. F2 isoprostane is already increased at the onset of type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. Metabolism. 2004; 53: 1118-1120.

10- Konnkoglu D, Kemeli GD, Sabuneu T, Hatemi HH. Protein carbonyl content in erythrocyte membrane in type 2 diabetic patient. Horm Metab Res. 2002; 34: 367-370.

11- Aydin A, Orhan H, Sayal A, Ozata M, Sahin G, Isimer A. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effect of glycemic control. Clin Biochem. 2001; 34: 65-70.

12- Niru-Addams JY, Ucker RF, Commisso JL, Keen C. Diabetes and dietary copper alter cu metabolism and oxidant defense in the rat. J Nut Biochem. 2005; 16: 312-320.

13- Walter Jr RM, Uriu H JY, Olin KL, Oster MH, Andwalt BD, Critchfield JW, et al. Copper, zinc, manganese and magnesium status and complications of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1991; 14: 1050-1056.

14- Saari JT. Copper deficiency and cardiovascular disease: role of peroxidation Nitration and glycation .Can J Physiol Pharmacol. 2000; 78; 848-855.

15- Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. Cardiovasc Diabetol. 2005; 4 (1): 5-7.

16- Piotrowski P. Are experimental models of useful for analysis of changes in central nervous system in human diabetes. Folia Neuropathol. 2003; 41 (3): 167-174.

17- Biessels GJ, Kamal A, Urban FJA, Spruijt BM, Erkelens DW. Water maze learning and hippocampal synaptic placticity in streptozotocin- diabetic rats. Effects on insulin treatment. Brain Res. 1998; 800: 125-35.

18- Okouchi M, Okayama N, Aw YT. Deferential susceptibility of naïve and differentiated PC-12 cells to methylglyoxal-induced apoptosis: influence of cellular Redox. Cur Neurovascul Res. 2005; 2: 13-22.

19- Aksoy N, Vural H, Sabuncu T, Arslan O, Aksoy S. Beneficial effects of vitamins C and E against oxidative stress in diabetic rats. Nut Res. 2005; 25: 625- 630.

20- Islam KN, Takahashi M, Higasiyama S, Myint T, Uozumi N. Fragmentation of ceruloplasmin following non-enzymatic glycation reaction. J Biochem. 1995; 118: 1054-1060.

21- Brownlee M. Biochemistry and molecular biology of diabetic complications .Nature. 2001; 414: 813-820.

22- Ozkan Y, Yilmaz O, Ozturk AI, Ersan Y. Effects of triple antioxidant combination (vitamin E,C and ά-lipoic acid)with insulin on lipid and cholesterol levels and atty acid composition of brain tissue in experimental diabetic and nondiabetic rats. Cell Biol Int. 2005; 29: 745-760.

23- Muraich M, Morell FB, Alexander G, Blomhoff R, Barcia J, Arnal E, et al. Lutein effect on retina and hippocampus of diabetic mice. Free Rad Biol Med. 2006; 41: 979-984.

24- Kinlaski M, Sledziewski A, Telejko B, Zarzycki W, Kinalaska I. Lipid peroxidation and scavenge ring enzyme activity in streptozotocin induced diabetes. Acta Diabetol. 2000; 37: 179-183.

Title: Effects of insulin and ascorbic acid therapy on plasma cu level in streptozotocin-induced diabetic rats

Authors: Sh. Ahmadpour[1], Y. Sadeghi[2], J. Hami[3], H. Haghir[4]

Abstract

Background and Aim: Perturbations in copper (Cu) metabolism are characteristic of diabetes type I. Hyperglycemia and increased free radicals generation result in increased Cu plasma levels and leads to oxidative stress. The aim of this study was to determine the antioxidant effects of ascorbic acid on Cu plasma levels in streptozotocin (STZ) induced diabetic rats.

Materials and Methods: This study was done on 30 male wistar rats. Diabetes type I was induced in the rats by single intraperitoneal injection of streptozotocin (60 mg/kg). Four days after diabetes induction the animals showed hyperglycemia (>350mg/dL). After six weeks, the animals were divided into five groups as follows: controls, diabetics, diabetics treated with ascorbic acid, diabetics treated with insulin, and diabetics treated with insulin + ascorbic acid. Treatment was administered for two weeks and then plasma cu level was determined by atomic absorption method.

Results: The results showed that in uncontrolled diabetes Cu plasma level increased significantly compared to of its level in the control group ($P<0.05$); whereas diabetic rats treated with insulin, insulin+ ascorbic acid or ascorbic acid showed no significant difference in Cu plasma level compared to those of control group ($P>0.05$).

Conclusion: The results of this study indicate that treatment with insulin or ascorbic acid alone or in combination can preserve Cu plasma at normal level in diabetic rats.

Key Words: Diabetes type I; Insulin; Ascorbic Acid; Plasma Cu Level; Rat

[1] Corresponding Author, PhD Student; Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran shah_ahmadpour@hotmail.com
[2] Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences. Tehran, Iran
[3] PhD Student; Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran
[4] Associate Professor; Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran