

تقویت حافظه موش‌های رت نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین در اثر تغذیه با آهن و مخمر تک سلولی غنی شده با کروم زیستی

- بهجت امیری: گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، صندوق پستی: 165
- مهدی محمدزاده*: گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، صندوق پستی: 165

تاریخ دریافت: تیر 1393 تاریخ پذیرش: آبان 1393

چکیده

بیماران دیابتی مشکلاتی در کاهش حافظه را نشان می‌دهند که ناشی از اختلال متابولیسم گلوکز می‌باشد. مکمل‌های حاوی کروم زیستی ممکن است مقاومت به انسولین در دیابت نوع 2 را کاهش داده و موجب بهبود حافظه شوند. کروم زیستی می‌تواند با غنی‌سازی کروم معدنی در مخمر ایجاد شود. براساس مطالعات انجام شده آهن نه تنها نقش مهمی را در تولید میلین و همچنین نوروترانسمیترهایی سلولی دارد بلکه روی جذب کروم در بدن نیز تأثیر دارد. هدف از این تحقیق بررسی اثر آهن و کروم زیستی غنی‌شده در مخمر بر حافظه رت‌های آزمایشگاهی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (STZ) می‌باشد. در این تحقیق 49 موش رت نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی 200 ± 30 گرم با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (50 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن رت) دیابتی شدند. ساخت کروم زیستی با غنی‌سازی این ماده در مخمر تک سلولی انجام گرفته و تغذیه با غلظت‌های مختلف مخمر با حل کردن مقدار مشخصی مخمر غنی شده در غذای رت‌ها در مدت 4 هفته صورت پذیرفت. در پایان دوره وزن رت‌ها نسبت به نمونه‌های شاهد، مقایسه و سنجش یادگیری با استفاده از ماز شعاعی هشت بازویی انجام شد. نتایج نشان داد کروم زیستی به تنهایی و در ترکیب با آهن در درمان دیابت براساس شاخص وزن رت‌های تحت آزمایش مؤثر بوده و موجب بهبودی حافظه رت‌های دیابتی تیمار شده نسبت به گروه شاهد دیابتی می‌شوند ($p < 0/05$).

کلمات کلیدی: دیابت، حافظه، کروم زیستی، مخمر غنی‌شده

مقدمه

برای رمزگذاری حافظه و همچنین در ثبت حافظه اهمیت دارد و در فرآیندی که به واسطه آن حافظه از کوتاه مدت به بلند مدت تبدیل می‌شود نیز نقش مؤثر دارد (West و همکاران، 1990). بررسی‌های به عمل آمده روی موش‌های مبتلا به دیابت نشان داده است که دیابت روی ناحیه هیپوکامپ در مغز تأثیر گذاشته و سبب ضعف حافظه می‌شود (Ekstrom، 1990). در شرایطی که متابولیسم گلوکز با توجه به مقاومت به انسولین مختل شود منجر به ضعف حافظه می‌شود (Clodfelderet و

دیابت شایع‌ترین بیماری اندوکراین سال‌های اخیر جوامع بشری است که موجب عوارض درازمدت چشمی، عروقی، عصبی و اختلالات متابولیسمی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها می‌شود (Sachon، 1992). دیابت هم‌چنین سبب بروز مشکلاتی در بخشی از مغز و کاهش حافظه نیز می‌گردد. هیپوکامپ قسمت دراز شده قشر مغز و داخلی‌ترین بخش لب گیجگاهی است که قسمتی از سیستم لیمبیک را تشکیل می‌دهد (Ekstrom، 1990). این بخش



بهبود حافظه موش‌های دیابتی شده مؤثر باشد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق 49 موش 6 هفته‌ای رت سفید نر نژاد ویستار با وزن 30 ± 200 از خانه حیوانات دانشکده علوم دانشگاه ارومیه تهیه و به‌منظور سازگاری با محیط جدید به‌مدت 10 روز جدا شدند. در ابتدای تحقیق پس از 12 ساعت ناشتایی دیابت قندی در رت‌ها با یک-بار تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) به‌میزان 50 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایجاد شد (Gajdosik و همکاران، 1999). از بافر سیترات 0/1 مولار با $pH=4/6$ به‌عنوان حلال استرپتوزوتوسین استفاده شد. علائم دیابت مانند پرنوشی، پرادراری و کاهش وزن بدن پس از گذشت 6 روز مشاهده شد. جهت اطمینان از دیابتی شدن رت‌ها میزان قند آن‌ها از طریق خون‌گیری دمی ولانست زدن از دم حیوان به‌کمک دستگاه گلوکومتر کنترل شد. بدین ترتیب موش‌هایی که قند خون آن‌ها بین 300-200 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، دیابتی در نظر گرفته شدند. دمای اتاق نگه‌داری و رطوبت به‌ترتیب 24-20 درجه سانتی‌گراد و 25 تا 30 درصد بود. آزمایش در یک دوره 28 روزه و قفس‌های مجزا با طول دوره نوری طبیعی (12 ساعت نور و 12 ساعت تاریکی) انجام پذیرفت. در طول دوره آزمایش آب و غذا به‌طور آزادانه در دسترس حیوان قرار می‌گرفت.

مخمر *Saccharomyces cerevisiae* مورد استفاده در این تحقیق از پژوهشکده آرتمیا و جانوران آبی تهیه شد.

به‌منظور پرورش و غنی‌سازی مخمر با کروم ابتدا در یک ارلن حجم 700 میلی‌لیتر آب و 35 گرم گلوکز 5 درصد و 14 گرم Yeast extract و 7 گرم K_2HPO_4 1 درصد اضافه شد. pH با استفاده از اسیداستیک در 6 تنظیم و به‌مدت 15 دقیقه در

همکاران، 2004). براساس مطالعات صورت گرفته این فرضیه ارائه شده است که مکمل کروم ممکن است مقاومت به انسولین در دیابت نوع 2 را کاهش دهد و در نتیجه حافظه را نیز بهبود بخشد (Preusset و همکاران، 2008). کروم ماده مغذی ضروری مورد نیاز برای متابولیسم گلوکز و چربی است (Anderson، 2003) و با تأثیر بر سیگنال‌های داخل سلولی حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد (Vincent، 2000). نقش بیولوژیکی (آلی) کروم به‌عنوان قسمتی از ماده تحمل‌کننده گلوکز مورد نیاز، از مدت‌ها قبل مشخص شده است. پیش از این مشخص شده بود که کروم طبیعی موجود در مخمر می‌تواند موجب تنظیم سطح قند خون (کاهش قند خون) و کاهش گلوکز ناشتا و همچنین موجب بهبود تحمل گلوکز، کاهش کلسترول و تری-گلیسریدهای خون، کاهش سطح کلسترول بد (LDL) و افزایش سطح کلسترول خوب (HDL) در افراد دیابتی شود که این کار را با افزایش حساسیت سلول‌ها به انسولین انجام می‌دهد (Underwood، 1977). کروم به‌صورت طبیعی به مقدار کم در گوشت، سبزیجات و میوه‌ها یافت می‌شود (Anderson، 1994). مخمرها شناخته شده‌ترین منبع غذایی این عنصرند (Rabinowitz و همکاران، 1983) که می‌توانند به‌صورت طبیعی کروم معدنی (غیر زیستی) را به‌شکل آلی (زیستی) تبدیل و در خود انباشته کنند (Esmaili و همکاران، 2012).

در تحقیق حاضر تأثیر کروم زیستی غنی‌شده در *Saccharomyces cerevisiae* در چندین چیره مختلف ترکیبی با آهن بر موش‌های دیابتی شده مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به این‌که تولید کروم زیستی توسط مخمرهای تک‌سلولی از سهل‌ترین روش‌هاست امکان بهبود اختلال حافظه در تغذیه با این تیمارها در کنار تغذیه با مقادیر بالاتری از آهن (خسروی و همکاران، 1385) مورد بررسی قرار گرفت. این تحقیق خواهد توانست به این سؤال پاسخ دهد که آیا کروم می‌تواند در



نمونه دستگاه طیفسنج اتمی مطابق دستور العمل کارخانه سازنده آن تنظیم و طول موج اندازه‌گیری عنصر مورد نظر روی دستگاه انتخاب شد. ابتدا دستگاه را با محلول استاندارد که حاوی صفر میلی‌گرم در لیتر از عنصر مورد نظر می‌باشد روی صفر تنظیم گردید و سپس شدت جذب هر کدام از محلول‌های استاندارد اندازه‌گیری شد. با همین روش شدت جذب نور محلول خاکستر اندازه‌گیری شد. اگر شدت جذب محلول خاکستر تهیه شده خیلی بالا باشد مقدار معینی از آن را با آب مقطر رقیق کرده و اندازه‌گیری تکرار می‌شد. منحنی استاندارد بهترین خطی است که بر تمام نقاط به دست آمده منطبق می‌باشد. از روی شدت جذب محلول خاکستر میزان مواد معدنی موجود در نمونه به شرح زیر محاسبه گردید. اگر غلظت محلول خاکستر رقیق شده از روی منحنی استاندارد برابر M (ppm) وزن مورد استفاده برابر با W (گرم) و حجم خاکستر رقیق شده تا 100 میلی‌لیتر برابر با V (میلی‌لیتر) باشد، بنابراین: $M/W * V =$ درصد ماده معدنی در نمونه $ppm = W * 104 / M * V$ جهت اندازه‌گیری‌ها از دستگاه جذب اتمی مدل 670 ساخت کمپانی Shimatzo ژاپن برای اندازه‌گیری عنصر استفاده گردید. از کوره الکتریکی مجهز به سیستم برنامه‌ریزی دمایی مدل FM-20P ساخت شرکت ایران خودساز برای سوزاندن خاکستر و توزین نمونه‌ها با ترازوی Sartorius مدل P124S ساخت کشور آلمان صورت گرفت (Eaton و همکاران، 1998).

تیمارهای تغذیه‌ای: پس از

حصول اطمینان از غنی‌سازی، تیمارهای مختلف تغذیه‌ای در 7 گروه شامل گروه اول تیمار شاهد غیر دیابتی، گروه دوم تیمار شاهد دیابتی، گروه سوم دوز 1 میکروگرم کروم (0/1) گرم مخمر در روز برای هر موش، گروه چهارم 5 میکروگرم کروم (0/5) گرم مخمر در روز برای هر موش، گروه پنجم 200 میکروگرم

دمای 121 درجه سانتی‌گراد در اتوکلاو قرار داده شد بعد از مدت گذرانده شده و خنک شدن، در ارلن مورد نظر 1 گرم مخمر به همراه 0/11/011 گرم $CrCl_3$ برای غنی‌سازی به آن اضافه گردید و به مدت 48 ساعت در دمای 1 ± 27 درجه سانتی‌گراد در شیکر قرار داده شد. مخمر کشت داده شده با سانتی‌فیوژ در دور 3500 و مدت 10 دقیقه جدا شده و دو بار با سرم فیزیولوژی شستشو داده شده و تا زمان غذادهی در دمای 20- نگه‌داری شدند (EFSA، 2009؛ Aoki و همکاران، 2002).

به منظور بررسی میزان کروم غنی‌شده در مخمر نمونه برداری و اندازه‌گیری توسط جذب اتمی انجام شد. بدین منظور مقدار 5 گرم از مخمر در درون یک بوته چینی و در کوره الکتریکی با دمای 600 درجه سانتی‌گراد سوزانده شد. به بوته محتوی خاکستر حدود 5 میلی‌لیتر اسیدکلریدریک غلیظ افزوده و مخلوط به مدت 5 دقیقه روی هات‌پلایت در زیر هود جوشانده شد. در این فاصله برای ثابت نگاه داشتن حجم در صورت نیاز اسید اضافه شد. محلول داخل بوته چینی در یک بشر ریخته و سپس بوته را با آب مقطر شستشو داده و به بشر منتقل شد. حجم آن را به حدود 15 میلی‌لیتر رسانده و مدت 10 دقیقه روی شعله گاز جوشانده شد و سپس آن را سرد کرده و از روی پشم شیشه به داخل بالن ژوژه 10 میلی‌لیتری صاف گردید. باقی‌مانده داخل بشر را با آب مقطر شسته و به بالن ژوژه منتقل شد، سپس آن را سرد نموده به حجم رسانده شد. از محلول خاکستر برای اندازه‌گیری مواد معدنی استفاده شد. با رقیق کردن محلول ذخیره محلول‌هایی با غلظت متفاوت از عنصر مورد نظر تهیه شد. غلظت‌های مورد استفاده باید در محدوده وسعت عمل دستگاه به صورت خطی و متناسب با مقدار عنصر مورد نظر در عصاره نمونه باشد (Eaton و همکاران، 1998). در نهایت برای اندازه‌گیری



های رفتاری در اتاق بسته بود تا قادر به دیدن آزمایشگاه نباشد و در کمال آرامش رفتار طبیعی را از خود بروز دهد. حیوان در تمام تمرین‌ها یک جهت ثابت (مثلاً مقابل علامت قابل دید سبز) قرار می‌گیرد تا در تمام این تمرین‌ها شرایط برای تمام حیوانات مورد آزمایش مساوی باشد. چندین علامت قابل دید مانند پوسترها و کاغذهای رنگی با اشکال و رنگهای مختلف روی دیوار قرار گرفت این علایم حیوان را برای پیدا کردن غذا کمک خواهند کرد. روز اول شامل آشنایی و سازگاری رت‌ها با دستگاه می‌باشد روز دوم غذا در یک بازوی مشخص قرار داده می‌شد به‌منظور فراهم آوردن انگیزه لازم برای جستجو کردن، غذای حیوان از قبل تا 85 درصد کاهش می‌یابد. حیوان به‌دلیل کنجکاوی شروع به گشتن در ماز می‌کند. وقتی حیوان غذا را در انتهای یکی از بازوها پیدا کرد به رت اجازه داده می‌شود که کمی غذا بخورد و سپس به قفس برگردانده می‌شود. از این به بعد حیوان می‌داند که باید در ماز به دنبال غذا بگردد. در روز سوم حیوان باید قادر باشد که حداکثر در 5 دقیقه به یاد آورد که در تمرین قبلی در کدام بازو غذا پیدا کرده است و به‌سمت آن برود. بین تمرین‌ها و رت‌های مختلف، ماز باید از مدفوع و اثر ادرار پاک شود (Task، 2004).

نتایج

میزان رشد تحت تیمارهای مختلف: نتایج بررسی تأثیر کروم زیستی بر وزن موش‌های شاهد در مقایسه با نمونه‌های دیابتی شده در جدول 1 ارائه شده است.

آهن، گروه ششم تیمار ترکیبی 1 میکروگرم کروم (0/1) گرم مخمر در روز برای هر موش) و 200 میکروگرم آهن، گروه هفتم تیمار ترکیبی 5 میکروگرم کروم (0/5) گرم مخمر در روز برای هر موش) و 200 میکروگرم آهن مرتب شدند (EFSA، 2009). آهن مورد استفاده در این تحقیق از قرص‌های انسانی آهن تأمین و به-همراه مخمر مورد نیاز در هر روز برای هر موش در سرم فیزیولوژی حل و روزانه روی غذای خشک اسپری شدند. در طول مدت آزمایش به گروه شاهد سالم و شاهد دیابتی غذای معمولی استاندارد شامل غذای پلت استاندارد (شرکت پارس کرج) و آب تصفیه شهری داده شد (Krishna و همکاران، 2004).

در ابتدا و پس از اتمام دوره آزمایش وزن موش‌ها به‌دقت با استفاده از ترازوی 0/001 سنجیده شد. به‌منظور سنجش تست یادگیری از دستگاه رفتاری که یک مدل از رادیال ماز ساخته شده از چوب بود استفاده شد. این سیستم شامل 8 بازو است که کاملاً یکسان بوده و به‌صورت شعاعی از یک صفحه مرکزی کوچک دایره‌ای شکل منشعب می‌شوند. این طرح تضمین می‌کند که بعد از اینکه حیوان برای یافتن غذا به انتهای یکی از بازوها می‌رود برای اینکه به بازوی دیگر برود مجبور است که به صفحه مرکزی برگردد در نتیجه حیوان همیشه 8 گزینه ممکن را جهت حرکت دارد. در این سیستم یک بازوی ثابت با یک ظرف مخفی همیشه محتوی غذاست. هنگام تست رفتاری، رفتار حیوان به‌وسیله یک دوربین دیجیتالی در بالای رادیال ماز و سوار شده روی سقف، فیلم برداری شده و پس از اتمام تست‌های رفتاری، فیلم به کامپیوتر منتقل و مشاهده شد و اطلاعات مورد نیاز یادداشت گردید. در طی انجام تست-

جدول 1: تأثیر کروم زیستی بر وزن موش‌های دیابتی شده در 4 هفته

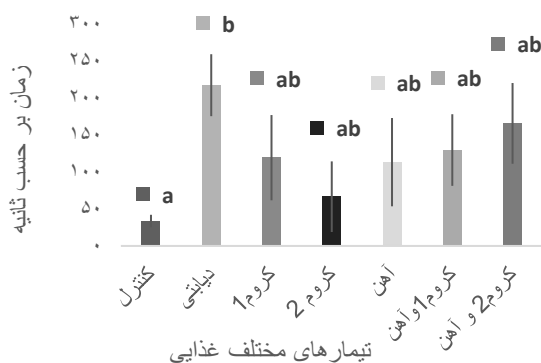
تیمار 1	تیمار 2	تیمار 3	تیمار 4	تیمار 5	تیمار 6
شاهد	دیابتی	کروم 1	کروم 2	آهن 1	آهن+کروم



215/13±2/9 Efg	230/8±8/1 g	212/14±0/3 Def	204/10±8/0 cdef	196/10±6/4 bcde	196/18±4/4 bcde	هفته اول
184/6±66/43 abc	180/9±66/01 Ab	178/18±33/93 Ab	/10±00/00 170 a	166/5±67/78 a	194/22±8/5 bcd	هفته چهارم

اعداد در ستون یا ردیف با حروف لاتین یکسان فاقد اختلاف آماری می‌باشند ($P>0/05$). در نمودار فوق کروم 1 برابر 1 میکروگرم و کروم 2 برابر 5 میکروگرم کروم می‌باشد.

نمونه‌ها (7 موش در هر گروه) و بالا بودن انحراف از استاندارد میانگین می‌باشد.



شکل 1: مقایسه میانگین زمان پیداکردن غذا در گروه‌های مختلف

نتایج به صورت میانگین \pm میانگین خطای استاندارد بیان شده است. حروف لاتین یکسان نشان‌دهنده عدم اختلاف آماری هستند ($P>0/05$).

بحث

مطالعات نشان داده است که قند خون بالا روی اعصاب افراد مبتلا به دیابت تأثیرگذار بوده و در صورت عدم کنترل بر تمام اعضای بدن و از جمله حافظه تأثیرگذار خواهد بود (Henry و Chao، 2010). این مطالعات همچنین نشان داده است که از نظر رفتاری و الکتروفیزیولوژیکی، دیابت باعث اختلال در یادگیری و حافظه می‌شود (Hardy و Selkoe، 2002). دانشمندان با بررسی هیپوکامپ که غالباً بر اثر دیابت آتروفی می‌شود دریافته‌اند که اختلالاتی بر اثر دیابت در این بخش ایجاد می‌شود که سبب ضعف حافظه می‌گردد (Maher و Schubert، 2009). اهمیت کروم سه ظرفیتی در بیماری‌های متابولیکی و مقاومت به انسولین و در ارتباط با قند خون به صورت گسترده بررسی شده است. در خصوص اثرات مثبت کروم روی بهبود

بررسی نتایج نشان می‌دهد که هیچ اختلاف معنی‌داری بین موش‌های تیمار 1 شاهد (ابتدای آزمایش و انتهای دوره) وجود ندارد ($P>0/05$) که نشان‌دهنده شرایط مناسب آزمایش است. این بررسی همچنین نشان داد که دیابتی شدن توسط استرپتوزوتوسین با موفقیت در تیمار 2 موجب اختلاف معنی‌دار بین تیمارهای آزمایشی شده است ($P<0/05$). استفاده از کروم زیستی در این آزمایش نشان داد که نتوانسته تأثیر معنی‌داری روی جلوگیری از کاهش وزن در تیمارهای آزمایشی داشته باشد. اگرچه این اختلاف در بین تیمارهای تغذیه شده با مقادیر کروم و آهن معنی‌دار نبود لیکن در برخی تیمارها مانند هفته چهارم تیمار 5 و 6 (آهن و آهن با کروم 1) افزایش وزن قابل توجهی نسبت به دیگر موش‌های دیابتی شده مشاهده می‌شود.

داده‌های تست یادگیری: بررسی میزان یادگیری و تست حافظه براساس سیستم ماز شعاعی در تیمارهای مختلف انجام شده و نتایج در شکل 1 ارائه شده است. این بررسی نشان داد که در تیمار شاهد شامل موش‌های سالم میانگین زمان پیدا نمودن غذا به صورت معنی‌داری از تیمار شاهد دیابتی بهتر بوده و این اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($P<0/05$). آنالیز آماری دیگر تیمارها اگرچه هیچ اختلاف آماری بین تیمارهای غذایی با دیگر نمونه‌ها و تیمارهای شاهد نشان نداد اما این اختلاف در زمان پیدا نمودن غذا بسیار مشهود بوده و نشان‌دهنده تأثیر مثبت تیمارهای غذایی مختلف شامل کروم و آهن بر بهبود حافظه موش‌های دیابتی می‌باشد. نبود اختلاف معنی‌دار عمدتاً به دلیل کم بودن تعداد



حیوانات دیابتی گردید به طوری که مقایسه نتایج در پایان روز 28 ام نشان داد که کروم در دوز 5 میکروگرم کروم (0/5 گرم مخمر) نسبت به 1 میکروگرم کروم (0/1 گرم مخمر) مؤثرتر بوده است. نتایج حاضر در تأیید مطالعات sahin و همکاران (2007) نیز نشان داد، که کروم بسته به دوز آن مقاومت به انسولین را در دیابت نوع 2 کاهش می‌دهد و در نتیجه حافظه را از طریق تأثیر بر افزایش بیان انتقال‌دهنده‌های گلوکز مغزی GLUTs و کاهش نسبت گلوکز به انسولین بهبود می‌بخشد.

منابع

1. خسروی، ح.؛ امینی، م.؛ حقیقی، س. و خسروی، ا.، 1385. مقایسه میزان آهن دریافتی در افراد مبتلا به تست تحمل. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان. دوره 57، شماره 14، صفحات 39 تا 44.
2. مؤمنی، ز.؛ رسولی، م.؛ فریدونی، م. و رستمی، س.، 1390. مقایسه اثرات دیابت نوع 1 و 2 بر تراکم نوروئی هیپوکامپ در رت‌های نر نژاد ویستار. مجله دیابت و لیپید ایران. دوره 10، شماره 4، صفحات 339 تا 346.
3. Aoki, H.; Miyamoto, N.; Furuya, Y.; Mankura, M.; Endo, Y. and Fujimoto, K.; 2002. Incorporation and accumulation of docosahexaenoic acid from the medium by *Pichia methanolic* HA-32. *Biosci. Biotech. Bioch.* pp: 2632-2638.
4. Anderson, R.A., 2003. Chromium and insulin resistance. *Nutr Res Rev.* PP: 267-275.
5. Anderson, R.A., 1994. Stress effects on chromium nutrition of humans and farm animals. In: *Biotechnology in the feed industry*, Proceedings of Alltech's 10th Annual Symposium, Lyons P., Jacques K. A. (Eds). Nottingham University Press. PP: 267-274.
6. Chao, E.C and Henry, R.R., 2010. SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov.* Vol. 9, pp. 551–559.
7. Cooksey, R.C.; Jouihan, H.A.; Ajioka, R.S.; Hazel, M.W.; Jones, D.L.; Kushner, J.P. and McClain, D.A., 2004. Oxidative stress beta cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology.* pp: 5305–5312.
8. Eaton, B.; Andrew, D.; Lenore, S.; Arnold, E. and Mary Ann, H., 1998. Standard methods for the examination of water and wastewater. Washington, DC. American Public Health Association. 185 p.
9. European Food Safety Authority (EFSA). 2009. Scientific Statement of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on the inability to assess the safety of chromium-enriched yeast added for

دیابت نوع 2 نتایج حاصل از تحقیقات Mcleod و همکاران (1999) نشان داد که کروم روی فعالیت سیستم عصبی تأثیر می‌گذارد. Vicent (2000) هم نشان داد که مکمل کروم بیماران مبتلا به دیابت 2 را از طریق افزایش عمل انسولین به جای تحریک ترشح انسولین بهبود می‌بخشد. در واقع کروم موجب افزایش اتصال انسولین به سلول‌ها و افزایش تعداد گیرنده‌ها و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود و هم‌چنین کروم می‌تواند به گیرنده انسولین متصل شود و تیروزین کیناز را فعال کند. بنابراین کروم در مسیر سیگنالینگ داخل سلولی نقش دارد.

تحقیقات Clodfelder و همکاران (2008) و Preus و همکاران (2004) نشان داد که ناتوانی در یادگیری ناشی از اختلال در متابولیسم گلوکز و عمل انسولین در دیابت نوع 2 را می‌توان با مکمل کروم از طریق بازسازی بافت ذخایر کروم مغزی و افزایش متابولیسم گلوکز مغزی بهبود بخشید. در مغز انتقال‌دهنده‌های گلوکز GLUT-1 و GLUT-3 به‌طور گسترده بیان می‌شوند، که این انتقال‌دهنده‌ها گلوکز را برای فسفریله شدن و شرکت در فرآیند آبخار متابولیسم اکسیداتیو مغزی و تولید ATP حمل می‌کنند، تحقیقات sahin و همکاران (2007) نیز نشان داد که در رت‌های دیابتی میزان بیان GLUTs کاهش می‌یابد که مکمل کروم بسته به دوز آن مقاومت به انسولین را در دیابت نوع 2 کاهش می‌دهد و در نتیجه می‌تواند حافظه را از طریق تأثیر بر افزایش بیان انتقال‌دهنده‌های گلوکز مغزی GLUTs و کاهش نسبت گلوکز به انسولین بهبود بخشد.

در تحقیق حاضر تأثیر دو دوز متفاوت مخمر غنی‌شده با کروم روی حافظه موش‌های دیابتی بررسی شد. مخمر غنی‌شده با کروم در دوزهای 1 میکروگرم کروم (0/1 گرم مخمر) و 5 میکروگرم کروم (0/5 گرم مخمر) موجب بهبود حافظه در



- supplements in carbohydrates and lipid metabolism in diabetic men. *Diabetes Care*. pp: 319-325.
26. **Sacho, C.; Grimald, A.; Digny, J.P.; Pillon, B.; Dubois, B. and Thervet, F., 1992.** Cognitive function, insulin-dependent diabetes and hypoglycaemia. *J Intern Med*. pp: 471-475.
 27. **Sahin, K.; Orhan, C.; Mehmet, G.; Tuzcu, M.; Krejpcio, Z.; Hayirli, O.; Sahin, N. and Staniek, H., 2010.** The Effects of Chromium Complex and Level on Glucose Metabolism and Memory Acquisition in Rats Fed High-Fat Diet: the fat-fed, Streptozotocin-treated rat. *Metab Clin Exp*. pp: 1019-1030.
 28. **Underwood, J.E., 2004.** Assessment of spatial memory using the radial arm maze and moris water maze. pp: 12-18.
 29. **Task, U., 2004.** Trace elements in human and animal nutrition. Academic Press, Newyork. pp: 58-73.
 30. **Vincent, J.B and Nutr, J., 2000.** The biochemistry of chromium. *J Nutr*. pp: 715-718.
 31. **Goodle, H. and AnnMed, C.R., 1990.** Troatogenic effect of alcohol on brain development. pp: 319-325.
 10. **Esmaeili, S.; khosravi, K.; Darani, K.; pourahmad, R. and komeili, R., 2012.** An experimental Design for production of selenium-Enriched yeast. *World Applied sciences Journal*. PP: 31-37.
 11. **Ekstrom, A. and Arturo, M., 1990.** Banzan effects of GABA in the hippocampal formation: Functional interaction with histamin. *Behavioral Brain Research*. pp: 133-143.
 12. **Gasparini, L.; Netzer, W.J.; Greengard, P. and Xu, H., 2002.** Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends PharmacolSci*. pp: 288-293.
 13. **Gajdosik, A.; Gajdosikova, A.; Štefek, M.; Navarova, J. and Hozova, R., 1999.** Streptozotocin-Induced Experimental Diabetes in Male Wistar Rats. *Gen PhysiolBiophys*, 18, Focus Issue. pp: 54-62.
 14. **Gijs, W.D.; Henk, J.G.; Sebastiaan, T. and Nanne, K., 2014.** Chromium does not belong in the diabetes treatment arsenal. Baishideng Publishing Group Co. Limited. All rights reserved. pp: 160-163.
 15. **Hardy, J. and Selkoe, D.J., 2002.** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. pp: 353-356.
 16. **Jovalt, L.Y.; Tang, S.S.; Wang, X.Y.; Liu, L.P.; Long, Y. and Hu, M., 2010.** Type 1 diabetes exaggerates feature of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. *Exp Neurol*. pp: 422-431.
 17. **Maher, P.A and Schubert, D.R., 2009.** Metabolic links between diabetes and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. pp: 617-630.
 18. **McClain, D.A.; Abraham, D.; Rogers, J.; Brady, R.; Gault, P.; Ajioka, R. and Kushner, J.P., 2006.** High prevalence of abnormal glucose: homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia*. pp: 1661-1669.
 19. **McLeod, M.N.; Gaynes, B.N. and Golden, R.N., 1999.** Chromium potentiation of antidepressant pharmacotherapy for dysthymic disorder in 5 patients. *J ClinPsychiatry*. pp: 237-240.
 20. **Moos, T. and Morgan, E.H., 2004.** The metabolism of neuronal iron and its pathogenic role in neurological disease. Review. *Ann NY Acad sci*. pp: 1012-1026.
 21. **Krishna Murthy, B.; Nammi, S.; Kota, M.K.; Krishna, N. and Annpurna, A., 2004.** Evaluation of the anti hyperglycemic activity of Datura metal seed in normal and alloxan induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol*. pp: 95-98.
 22. **Liu, Y.W.; Zhu, X.; Li, W.; Lu, Q.; Wang, J.Y. and Wei, Y.Q., 2013.** Ginsenoside Re attenuates diabetes associated cognitive deficits in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. pp: 93-98.
 23. **Preuss, H.G.; Echard, B.; Perricone, N.V.; Bagchi, D.; Yasmin, T. and Stohs, S.J., 2008.** Comparing metabolic effects of six different commercial trivalent chromium compounds. *Inorg Biochem*. pp: 1986-1990.
 24. **Parsaeyan, N and Mozaffari-Khosravi, H., 2013.** Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose, Hemoglobin A1C, Lipid Profile and Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetic Patients. Faculty of medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran. pp: 174-184.
 25. **Rabinowitz, M.B.; Gonick, H.C.; Levin, S.R. and Davidson, M.B., 1983.** Effects of Chromium and yeast

