

The Effect of Buspirone Hydrochloride on Serum Insulin, Glucose and Lipids in Diabetic Adult Male Rats

Seyed Ebrahim Hosseini^{1†}, Saeed Khatamsaz², Sharareh Mohagheghzadeh¹

¹Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

²Department of Biology, Kazeran Branch, Islamic Azad University Kazeran, Iran

Received: 22 Jan, 2014

Accepted: 27 Feb, 2014

Abstract

Background & Objectives: Buspirone is an efficient inhibitor of serotonin reabsorption and useful medicine in the treatment of anxiety disorders and compared with benzodiazepines has less physical dependence. The purpose of the study was to evaluate the effect of buspirone on serum levels of insulin, glucose and lipids in the diabetic rats.

Material and Methods: In this experimental study, 35 adult male rats were divided into 5 groups of with 7 rats in each group. Diabetes induced by injection of Streptozotocin in Experimental and sham groups. Different doses of buspirone including 5, 10 and 15mg/kg were injected to experimental groups intraperitoneally for 7 days. The animals of control and sham groups received only distilled water by phlebotomizing of animals hearts serum sample were concentrations of insulin, glucose and lipids were measured. Results were compared with sham and control groups obtained were evaluated by using the Tukey test, T, ANOVA and Duncan.

Results: Statistical analysis showed that buspirone causes a significant increase in insulin in experimental recipient groups and a significant glucose reduction in the experimental group at the value of, $P=0/0005$ but doses not affect the plasma concentrations of lipids significantly.

Conclusions: Buspirone by inhibiting the specific receptors increasing the could lead to insulin release serotonin may be caused to release the insulin. Additionally 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazine as active metabolite of buspirone may have some role in increasing insulin release facilitate the release of insulin, which could be led to lower glucose in blood.

Keyword: Buspirone, Insulin, Glucose, Lipid, Diabetic Rats

***Corresponding author:**

E-mail: ebrahim.hossini@yahoo.com

مقاله پژوهشی

اثر داروی بوسپیرون هیدروکلراید بر میزان سرمی انسولین، گلوکز و لیپیدهای خون در موش های صحرایی نر بالغ دیابتی شده

سیدابراهیم حسینی^{۱*}، سعید خاتم ساز^۲، شراره محقق زاده^۱

^۱گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
^۲گروه زیست شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

دریافت: ۹۲/۱۱/۲ پذیرش: ۹۲/۱۲/۸

چکیده

زمینه و اهداف: داروی بوسپیرون یک مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین در درمان اختلالات اضطرابی بسیار مؤثر است و در مقایسه با بنزودیازپین ها وابستگی فیزیکی کمتری ایجاد می کند. هدف این تحقیق بررسی اثر داروی بوسپیرون بر میزان سرمی هورمون انسولین، گلوکز و لیپیدهای خون در موش های صحرایی بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی ۳۵ سر موش های صحرایی نر بالغ، به ۵ گروه ۷ تایی تقسیم و در قالب گروه های کنترل (فاقد تیمار)، شاهد (تیمار حلال دارو) و تجربی بررسی گردیدند. گروه های تجربی و شاهد توسط داروی استرپتوزوسین دیابتی شدند. داروی بوسپیرون با مقادیر ۵ و ۱۵۱۰ mg/kg و به گروه های تجربی به مدت ۷ روز به صورت درون صفاقی تزریق گردید. در پایان با خون گیری از قلب حیوانات و تهیه سرم غلظت هورمون انسولین، گلوکز و لیپیدهای خون اندازه گیری گردید. نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون های تجزیه واریانس یک طرفه و توکی ارزیابی شدند.

یافته ها: آنالیز داده ها نشان داد که مصرف بوسپیرون باعث افزایش معنادار انسولین در گروه های تجربی دریافت کننده مقدار حداکثر (در سطح $P=0/005$)، متوسط و حداقل (در سطح $P=0/005$) و کاهش معنی دار گلوکز، در گروه های تجربی (در سطح $P=0/005$) می شود اما در میانگین غلظت پلاسمایی لیپیدها اختلاف معناداری نشان داده نشد.

نتیجه گیری: بوسپیرون احتمالاً از طریق متابولیت فعال خود یا 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazine و هم چنین مهارگیرنده های HT_{1A-5} و افزایش سروتونین، باعث تسهیل آزادسازی انسولین و کاهش گلوکز خون می شود.

کلید واژه ها: بوسپیرون، انسولین، گلوکز، لیپید، موش دیابتی

ایمیل نویسنده رابط: ebrahim.hossini@yahoo.com

مقدمه

می دهند ولی به علت وابستگی نباید به مدت طولانی مصرف شوند و لذا در درمان اختلال اضطراب عمومی افراد مسن، بیشتر از بوسپیرون که دارای اثرات محدودتری در ایجاد وابستگی می باشد استفاده می شود (۳). بوسپیرون هیدرو کلراید با نام تجاری بوسپار برای تسکین حالات عصبی، اضطراب، تنش های روانی و سندرم پیش قاعدگی استفاده می شود (۴). داروی بوسپیرون هیدروکلراید در درمان اختلالات اضطرابی بسیار مؤثر است و در مقایسه با بنزودیازپین وابستگی فیزیکی کمتری ایجاد می کند (۵). مکانیسم

اختلال اضطراب شایع ترین اختلالی است که همزمان با اختلالات روانی دیگر یافت می شود و با پرکاری سیستم های نورآدرنژیک همراه است (۱). برای درمان اختلال اضطراب فراگیر اغلب از داروهای ضد افسردگی، بنزودیازپین ها و بوسپیرون استفاده می شود و در مقایسه با بنزودیازپین ها، داروهای مهارکننده بازجذب اختصاصی سروتونین (SSRI) از جمله بوسپیرون دارای اثرات ضد اضطرابی و ضد افسردگی بدون ویژگی اعتیادآوری هستند (۲). بنزو دیازپین ها علائم اضطرابی را به سرعت کاهش

(۱۰). پس از گذشت ۷۲ ساعت از تزریق دارو، ضمن خون‌گیری از ناحیه دم موش‌ها، با استفاده از نوار گلوکویاب و دستگاه GLUCODR مدل SUPER SENSOR ساخت کره جنوبی، میزان قندخون نمونه‌ها اندازه‌گیری شد و جهت اطمینان بیشتر مبنی بر دیابتی بودن موش‌ها، یک هفته بعد از تزریق، خون‌گیری تکرار گردید و موش‌های با قندخون 300 mg/dl در سرم خون به عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شدند. در این مطالعه گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و گروه شاهد نیز تحت تجویز ۱ میلی لیتر آب مقطر به صورت تزریق درون صفاقی قرار گرفتند. گروه‌های تجربی نیز به ترتیب 15 mg/kg و 5 mg/kg داروی بوسپیرون تهیه شده از شرکت داروسازی Human ایتالیا را به ازای هر موش و به صورت درون صفاقی در هر روز و برای مدت ۷ روز دریافت داشتند. کلیه تجویزها در ساعت ۹ تا ۱۰ صبح انجام گردید و در آخرین روز انجام آزمایشات و بعد از بی‌هوش نمودن موش‌ها به کمک کتامین، با شکافتن قفسه سینه آن‌ها و با کمک سرنگ انسولینی از درون قلب آن‌ها خون‌گیری به عمل آمد. پس از سانتریفیوژ نمودن نمونه‌های خونی با استفاده از روش‌های معمول آزمایشگاهی میزان تری گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL هورمون انسولین و گلوکز موجود در سرم خون اندازه‌گیری گردیدند. در نهایت داده‌ها با استفاده از آزمون آماری تجزیه واریانس یک طرفه و تست پیگیری توکی و توسط نرم‌افزار SPSS-18 تجزیه و تحلیل شدند. هم چنین مرز اختلاف معناداری داده‌ها در سطح $P=0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از آنالیز داده‌های این مطالعه نشان داد که بین میانگین غلظت تری‌گلیسرید TG، کلسترول، LDL و HDL موش‌های صحرایی نر بالغ دیابتی شده در گروه‌های مختلف تفاوت معناداری وجود ندارد (جدول ۱). هم چنین نتایج این مطالعه نشان داد که بین میانگین هورمون انسولین موش‌های صحرایی نر بالغ دیابتی شده در گروه‌های شاهد، تجربی ۱ و تجربی ۲ نسبت به گروه کنترل (در سطح $P=0/0005$) و در گروه تجربی ۳ نسبت به گروه کنترل (در سطح $P=0/005$) کاهش معنادار و نسبت به گروه شاهد در دوزهای حداقل و حداکثر (در سطح $P=0/05$) و در دوز حداکثر (در سطح $P=0/005$) افزایش معنادار وجود دارد. نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) به همراه آزمون پیگیری توکی نشان می‌دهد که بین میانگین گلوکز خون موش‌های صحرایی نر بالغ دیابتی شده در گروه‌های شاهد و تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری (در سطح $P=0/0005$) وجود دارد. هم چنین میزان گلوکز خون در گروه‌های تجربی نسبت به گروه شاهد کاهش معناداری (در سطح $P=0/05$) نشان می‌دهد. به علاوه نتایج بیان‌گر آن است که وزن بدن در گروه‌های شاهد و تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری (در سطح $P=0/0005$) و تنها در گروه تجربی حداقل نسبت به گروه شاهد افزایش معناداری (در سطح $P=0/05$) نشان می‌دهد (جدول ۲).

اثر بوسپیرون تاکنون به خوبی شناخته نشده است اما تحقیقات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که این دارو تمایل بالایی برای گیرنده های HT_{1A-5} سروتونین دارد (۶). بوسپیرون و جپیرون آگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های سروتونینی از طریق تنظیم کاهشی گیرنده‌های HT_{1A-5} یا HT_{2A-5} در درمان افسردگی موثر هستند (۷). بوسپیرون در درمان کودکان با اختلال بیش فعالی اثر درمانی اندکی دارد (۸). بوسپیرون آزادسازی نورآدرنالین را به وسیله بلوکه کردن اتورسپتورهای α_2 انجام می‌دهد و از طریق مهار بازجذب سروتونین و یا نورآدرنالین باعث ترشح هورمون آزاد کننده هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و نهایتاً موجب ترشح کورتیزول می‌شود (۸). بوسپیرون دارویی است که تمایل زیادی به گیرنده‌های سروتونینی HT_{1A-5} و تمایل نسبی به گیرنده‌های HT_{2A-5} و دارای اثرات نسبی بر تولید و ترشح دوپامین و بر گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک می‌باشد (۹). دیابت یک اختلال متابولیسمی است و ازجمله بیماری‌های شایع در جهان می‌باشد که ابتلا به آن به شدت رو به افزایش است (۱۰). در بیماری دیابت به دلیل افزایش میزان لیپیدهای خون، بیماری‌های قلبی عروقی و آترواسکلروز افزایش می‌یابند و چاقی خطر ابتلا به دیابت، سرطان، اختلال در متابولیسم چربی‌ها و کبد چرب را افزایش می‌دهد (۱۱). دیابت باعث افزایش فشارخون می‌گردد و درمان با بوسپیرون باعث کاهش فشارخون در موش‌های صحرایی دیابتی شده می‌گردد (۱۲). دیابت ناشی از استرپتوزوسین از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو باعث اختلالات قلبی عروقی می‌شود و درمان با بوسپیرون مانع بروز این اختلالات می‌گردد (۱۳). با توجه به آن که انتشار و شیوع اختلالات اضطرابی در بیماران دیابتی بسیار شایع است که خود می‌تواند، هیپرگلیسمی ناشی از دیابت را تحریک نماید (۱۴)، این مطالعه با هدف بررسی اثر داروی بوسپیرون بر میزان سرمی انسولین، قند و چربی‌های خون در موش‌های صحرایی نر بالغ دیابتی شده انجام گردید.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۹۲ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس انجام گردید. در این پژوهش از ۳۵ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی $180-200$ گرم که از خانه پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شده بودند، استفاده شد. میانگین سن حیوانات در زمان انجام آزمایشات حدود ۹۰ روز بود و حیوانات در شرایط دمایی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنائی قرار گرفتند. نمونه‌ها در طول دوره آزمایش به آب و مواد غذایی به مقدار کافی دسترسی داشتند. پروتکل انجام این پروژه تحقیقاتی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه (تحت شماره ۱۳۳۵۴) به تصویب رسید. در این مطالعه نمونه‌ها به ۵ گروه ۷ تایی شامل گروه‌های کنترل، شاهد دیابتی و ۳ گروه تجربی دیابتی تقسیم شدند. در این پژوهش برای دیابتی کردن موش‌ها از تزریق درون صفاقی 60 mg/kg داروی استرپتوزوسین تهیه شده از شرکت up John آمریکا استفاده شد

جدول ۱: مقایسه سطح سرمی چربی‌های خون در گروه‌های تیمار شده با بوسپیرون نسبت به گروه کنترل و شاهد در موش‌های دیابتی شده (خطای معیار میانگین $\pm$ میانگین)

گروه‌های مختلف	تری‌گلیسرید (mg/ml)	کلسترول (mg/ml)	LDL (mg/ml)	HDL (mg/ml)
کنترل	۹۱/۱۴ $\pm$ ۱۲/۰۷	۶۱/۱۴ $\pm$ ۵/۴۶	۵/۴۳ $\pm$ ۰/۷۲	۲۹/۲۹ $\pm$ ۱/۷۳
شاهد	۱۴۳/۶۷ $\pm$ ۴۰/۶۵	۶۵/۰۰ $\pm$ ۲/۱۳	۸/۰۰ $\pm$ ۱/۲۴	۲۵/۵۰ $\pm$ ۰/۶۷
تجربی ۱	۱۵۲/۰۰ $\pm$ ۴۴/۹۸	۵۰/۴۳ $\pm$ ۳/۸۵	۵/۸۶ $\pm$ ۰/۷۴	۲۴/۱۴ $\pm$ ۱/۸۳
تجربی ۲	۱۶۶/۸۳ $\pm$ ۲۹/۹۰	۵۴/۱۷ $\pm$ ۱/۹۶	۶/۰۰ $\pm$ ۰/۵۸	۲۷/۱۷ $\pm$ ۱/۰۱
تجربی ۳	۱۴۹/۳۳ $\pm$ ۲۴/۳۹	۵۱/۱۷ $\pm$ ۲/۸۲	۵/۱۷ $\pm$ ۰/۶۰	۲۴/۳۳ $\pm$ ۰/۵۶

جدول ۲: مقایسه وزن بدن و سطح سرمی انسولین و گلوکز خون در گروه‌های تیمار شده با بوسپیرون نسبت به گروه کنترل و شاهد در موش‌های دیابتی شده (خطای معیار میانگین $\pm$ میانگین)

گروه‌های مختلف	گلوکز (mg/ml)	انسولین (ng/ml)	وزن بدن (gr)
کنترل	۱۱۱/۱۴ $\pm$ ۸/۶۹	۲/۹۳ $\pm$ ۰/۱۵	۲۰۳/۵۷ $\pm$ ۱/۰۹
شاهد	۵۱۰/۰۰ $\pm$ ۱۰/۲۲ **	۱/۶۹ $\pm$ ۰/۱۶ **	۱۶۳/۵۰ $\pm$ ۲/۰۱ *
تجربی ۱	۲۷۰/۳۷ $\pm$ ۱۴/۹۶ ***	۱/۹۰ $\pm$ ۰/۰۹ ***	۱۹۰/۱۲ $\pm$ ۱/۲۷ $^{##}$
تجربی ۲	۲۷۶/۶۸ $\pm$ ۱۲/۲۷ ***	۱/۹۶ $\pm$ ۰/۱۱ ***	۱۷۲/۸۳ $\pm$ ۲/۰۹ *
تجربی ۳	۲۵۷/۲۴ $\pm$ ۱۷/۳۵ ***	۲/۱۸ $\pm$ ۰/۱۲ $^{###}$	۱۴۷/۱۷ $\pm$ ۲/۰۱ *

** نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح $P=۰/۰۰۵$ نسبت به گروه کنترل

* نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح $P=۰/۰۰۵$ نسبت به گروه کنترل

$^{#}$ نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح $P=۰/۰۰۵$ نسبت به گروه شاهد

$^{###}$ نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح $P=۰/۰۰۵$ نسبت به گروه شاهد

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که داروی استرپتوزوسین باعث کاهش انسولین و افزایش قند می‌گردد و داروی بوسپیرون باعث افزایش انسولین و کاهش قندخون می‌شود و بر فاکتورهای لیپیدی خون تأثیر معناداری در موش‌های صحرایی دیابتی شده ندارد. نشان داده شده است که بوسپیرون و متابولیت اصلی آن یعنی PP-1 باعث تسهیل ترشح انسولین می‌شود (۱۵). بوسپیرون از طریق بالانس فعالیت گیرنده‌های α_2 و β آدرنرژیک در سلولهای چربی می‌تواند منجر به کنترل و تجزیه لیپیدها و گرمازی (کاتابولیسم) شود (۱۶). نتایج حاصل از یک بررسی نشان داد استرپتوزوسین در موش‌های صحرایی باعث افزایش قند، کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و کاهش HDL خون می‌شود و درمان با بوسپیرون باعث کاهش معنادار قند، کلسترول تام، LDL و افزایش HDL می‌گردد (۱۲). از آنجا که نتایج این بررسی نشان داد که بوسپیرون، میزان انسولین خون را بالا می‌برد و با توجه به آن که با افزایش میزان انسولین قندخون کاهش می‌یابد (۱۷)، لذا کاهش قندخون در مطالعه حاضر قابل پیش‌بینی است. مطالعات اخیر بیان‌گر این موضوع هستند که داروی بوسپیرون از طریق رسپتورهای سروتونرژیک و مستقل از انسولین در کاهش گلوکز خون نقش دارد (۱۸). در بررسی‌ها مشخص شده که عوامل محرک سیستم سروتونینی که به صورت تحریک مستقیم گیرنده‌های HT₃-5 ظاهر می‌کند، ترشح انسولین را افزایش داده و سطح خونی گلوکز را کاهش می‌دهد و احتمالاً به همین دلیل داروی بوسپیرون به عنوان محرک سیستم سروتونینی دیابت را بهبود بخشد (۱۹). نشان داده شده است که سلول‌های بتای پانکراس دارای گیرنده‌های سروتونینی هستند و داروهای آنتی سایکوتیکی نظیر بوسپیرون که

دارای اثر تنظیم‌کنندگی در عملکرد این گیرنده‌ها می‌باشند، در هومئوستازی قندخون دخالت می‌نمایند (۲۰). مطالعات نشان داده‌اند که داروی بوسپیرون از طریق سیستم سروتونین می‌تواند در متابولیسم گلوکز و لیپیدها درگیر باشد (۲۱). نتایج حاصل از یک مطالعه نشان دهنده آن است که داروی بوسپیرون از طریق تحریک سیستم‌های عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک باعث تحریک ترشح انسولین می‌گردد (۲۲). همچنین نشان داده شده است که پایانه‌های سروتونرژیک در پانکراس بر روی ترشحات برون‌ریز و درون‌ریز پانکراس اثر می‌گذارند (۲۳) و لذا بوسپیرون به عنوان یک مهارکننده بازجذب اختصاصی سروتونین و احتمالاً از طریق افزایش سروتونین باعث افزایش ترشح انسولین و کاهش گلوکز شده است. همچنین تحقیقات دیگر نشان داده‌اند که یکی از متابولیت‌های فعال بوسپیرون (2-Pyrimidinyl)-piperazine یا (pp1) در اثرات ضد اضطرابی، تسهیل ترشح انسولین در نتیجه مصرف گلوکز و مهار افزایش قند خون ناشی از مصرف گلوکز توسط بوسپیرون نقش دارد (۲۴). تحقیقات نشان داده‌اند که PP-1 با مهارگیرنده‌های α_2 که در سلول‌های β پانکراس به وفور دیده می‌شوند باعث تولید و آزادسازی انسولین می‌شود (۲۵). یک سری دیگر از تحقیقات بیان‌گر این موضوع هستند که سلول‌های بتای پانکراس قادر به ترشح سروتونین هستند که این خود بیان‌گر یک فرم از تنظیم خودکار این سلول‌ها می‌باشد (۲۶). یافته‌های دانشمندان نشان می‌دهد که داروی بوسپیرون هیدروکلراید با تأثیر بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و از طریق تحریک ترشح هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (ACTH) و نهایتاً ترشح کورتیزول در متابولیسم چربی‌ها موثر است (۲۷). بوسپیرون هیدروکلراید منجر به افزایش سطح وابسته به دوز پرولاکتین که هیدرولیز کننده استرهای کلسترول می‌باشد می‌شود (۲۸). همچنین درمان با آگونست‌های سروتونین باعث مهار سنتز کلسترول می‌شود (۲۹).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهد که داروی بوسپیرون باعث افزایش میزان سرمی انسولین و کاهش میزان قندخون در موش‌های دیابتی شده می‌شود که این اثرات را احتمالاً از طریق متابولیت فعال خود یا (2-Pyrimidinyl)-piperazine و همچنین مهار گیرنده‌های HT_{1A}-5 و از طریق مسیرهای عصبی سروتونرژیک و نورآدرنرژیک اعمال می‌نماید و لذا با انجام تحقیقات بیشتر می‌توان از این دارو در جهت کاهش اختلالات اضطرابی در بیماران دیابتی استفاده نمود.

References

- Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML. High Occurrence of Mood and Anxiety Disorders Among Older Adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2010; **12**: 489-496.
- Simon P, Gurdiala B, Bizot A, Espiard J, Schiavi P, Costentin J. 5-HT_{1A} receptor agonists prevent in rats the yawning and penile erections induced by direct dopamine agonist. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; **108**(1-2): 47-50.
- Majercsik E, Haller J. Interaction between anxieties. Social support, health status and buspirone efficacy in elderly patients. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; **3**: 1161-1169.
- Bambino TH, Husuh Aj. Direct inhibitory effect of glucocorticoids upon testicular LH receptor and steroidogenesis in vivo and in vitro. *Endocrinology* 2006; **108**(6): 2142-2148.
- Cheng SC, Suzuki K, Sadee W, Harding BW. Effects of buspirone, canrenone and canrenoate- K on cytochrome P 450, and 11 beta- and - 18hydroxylation in bovine and human adrenal cortical mitochondria. *Endocrinology* 2002; **6**: 1097-10106.
- Zuideveld KP, Rusic-Pavletic J, Mass HJ, Peletier LA, Vander Graaf PH, Danhof M. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling Of Buspirone And Its Mefabolite 1-(2-Pyrimidyl)-Piperazine In Rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; **303**(3): 1130-1375.
- Eslamishahr Babaki Mahin, Rosita Davari Ashtiani, Katayoon Razjooyan, Homayoon Amini. Comparing the Effects of Buspirone and Methylphenidat in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology* 2009; **15**(3): 223-230.
- Guorini S, Tagliavini S, Bazzani E, Ferrari W, Bertolini A. Early treatment with ACTH-(1-24) in a rat. *Crit care Med* 2005; **18**: 862-865.
- Velosa J F, Riddle M.A. Pharmacologic treatment of anxiety in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinic of North America* 2006; **9**: 119-133.
- Casey L, Nicholas FT. Progressive Resistance Exercise Improves Glycemic Control in People with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review. *Australian Journal of Physiotherapy* 2009; **55**(4): 237-246.
- Choi K, Kim YB. Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Korean J Intern Med* 2010; **25**(2): 119-129.
- Suchi R, Pratik T, Shraddha B, Bhoomika P. Evaluation of Buspirone on Streptozotocin Induced Type 1 Diabetes and Its Associated Complications. *Bio Med Research International* 2014; **20**(1): 123-130.
- Thampi P, Rao HV, Mitter SK. The 5HT_{1a} receptor agonist 8-OH DPAT induces protection from lipofuscin accumulation and oxidative stress in the retinal pigment epithelium. *Plos One* 2012; **7**(4): 344-354.
- Ojha SK, Nandave M, Sharma C. Effect of buspirone on blood sugar levels in humans. *Indian Journal of Pharmaceuticed Sciences* 2007; **69**(3): 414-417.
- Martinez JA, Bueno L. Buspirone inhibits corticotrop in-real sing factor and stress-induced cecal motor response in rats by acting through 5-HT_{1A} receptors. *Eur J pharmacol* 2005; **202**(3): 379-383.
- Nazian SJ, Landon G.S. Opioid inhibition of adrenergic and dopaminergic but not serotegic stimulation of luteinizing hormone relasing from immortalized hyphotalamic neurons. *Mol Cell* 2005; **6**: 642-648.
- Rezaei E, Hosseini SE, Mehrabani D. Effect of pomegranate juice on insulin and glucose in diabetic and non-diabetic male rats. *Journal of Birjand University of Medical Sciences* 2013; **20**(3): 244-251.
- Ojha S.K, Nandave M, Sharma. Effect of Buspirone: An Anxioltic Drug on Blood Glucose in Humans. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2006; **5**: 58-62.
- Heimes K, Feistel B, Verspohl EJ. Impact of the 5-HT₃ receptor channel system for insulin secretion and interaction of ginger extracts. *Eur J Pharmacol* 2009; **624**: 58-65.
- Starrenburg CJ. Bogers JPAM, "How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins". *European Psychiatry* 2009; **24**(3) 164-170.
- Watanabe H, Akasaka D, Ogasawara H, Sato K, Miyake M. Peripheral serotonin enhances lipid metabolism by accelerating bile acidturnover. *Endocrinology* 2010; **151**: 4776-4786.
- Rodriguez-Diaz R, Abdulreda MH, Formoso AL, Gans I, Ricordi C, et.al. Innervation patterns of autonomic axons in the human endocrinepancreas. *Cell Metab* 2011; **14**: 45-54.
- Niebergall-Roth E, Singer MV. Central and peripheral neural control of pancreatic exocrine secretion. *J Physiol Pharmacol* 2001; **52**: 523-538.

24. Sugimoto Y, Takashima A, Nozomu N. Effects of the erotonegic Anxiolytic Buspirone on Plasma Glucose and Glucose-Induced Hyperglycemia in Mice. *J Pharmacol Sci* 2003; **93**: 446-450 (In Japanese).
25. Gillbert M.A. Serotmin agonist mimics the phase shifiting effects oflight on the melatonin thyhmin in rats. *Endocrinology* 2006; **21**: 737 (1-2), 301-307.
26. Deeney JT, Bra"nstro"m R, Corkey BE, Larsson O, Berggren PO. 3Hserotoninas a marker of oscillatory insulin secretion in clonal beta-cells (INS-1). *FEBS Lett* 2007; **581**: 4080-4084.
27. Broadbear JH, Pierce BN, Clarke IJ, Canny BJ. Role of sex and sex steroids in mediating pituitary-adrenal responses to acute buspirone treatment in sheep. *J Neuroendocrinol* 2005; **17**(12): 804-810.
28. Torre Daria, La Alberto. Harmacological causes of hyperprolactinemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; **3**(5): 929-951.
29. Sjögren B, Hamblin MW, Svenningsson P. Cholesterol depletion reduces serotonin binding and signaling via human 5-HT (7(a)). *Receptors* 2006; **15**: 1-10.