بسم الله الرحمن الرحيم

مدیریت تحصیلات تکمیلی
پردیس خودگردان
گروه زیست شناسی وژنتیک

پایان نامه کارشناسی ارشد

تاثیر عصاره هیدروالکلی برگ گیاه جغجغه بربیان ژن پیروات کیناز در موش های صحرایی دیابتی(نوع۱)

اساتید راهنما :
دکتر صدیقه اسمعیل زاده بهابادی
دکتر حمیدرضا میری

اساتید مشاور:
دکتر محمدرضا حاجی نژاد
فاطمه دهمرده قلعه نو

تهیه و تدوین :
شهناز کمالی جوان

مهر ۱۳۹۳

تقدیم به :

روح ملکوتی پدرم

مادر مهربانم

دریای بیکران فداکاری و مهر، که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر

برادرم

که از نگاهش صلابت از رفتارش محبت و از صبرش ایستادگی آموختم

خواهرانم

که آفتاب مهرشان در آستانه قلبم همچنان پا برجاست و هرگز غروب نخواهد کرد.

سپاس و تشکر

سپاس و ستایش مر خدای را جل جلاله که آثار قدرت او بر چهره روز روشن ، تابان است و انوار حکمت او در دل شب تار،در فشان. آفریدگاری که خویشتن را بر ما شناساند و در های علم را بر ما گشود و عمری فرصتی عطا فرمود تا بدان، بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت بیازماید.

با تواضع تمام از استاد راهنمای گرانقدرم دکتر صدیقه اسمعیل زاده بهابادی که از هیچ کمکی در این عرصه از من دریغ ننمودند و زحمت راهنمایی این رساله را بر عهده گرفتند و همچنین از استاد فرهیخته ام آقای دکتر حمید رضا میری که زحمت راهنمای دوم من را بر عهده داشتند کمال تشکر را دارم.

همچنین از اساتید مشاورم آقای دکتر محمد رضا حاجی نژاد و خانم دهمرده تشکر و قدردانی می کنم.

همچنین از آقای دکتر محسن نجیمی که دلسوزانه زحمت داوری این رساله را متقبل شدند کمال تشکر را دارم.

و در آخر از دوستان عزیزم که حضورشان قوت قلبی بود برای گذر از این مرحله از زندگیم قدردانی می نمایم.

شهناز کمالی جوان

۱۳۹۳

چکیده :

دیابت بیماری مزمنی است که به دلیل کاهش ترشح انسولین ناشی از اختلال در عملکرد سلول بتا در پانکراس یا افزایش مقاومت به انسولین ایجاد می شود. دیابت نوع یک از بیماریهای چند عاملی بوده و بیش از ۲۰ ژن و لوکوس در ارتباط با این بیماری شناسایی شده اند . اخیرا مطالعات پیوستگی وسیع ژنومی شناخت ما را از عوامل ژنتیکی که در بروز و پیشرفت دیابت نقش دارند افزایش داده است و مسیرهای پیچیده متابولیسمی که در این بیماری موثرند را آشکارتر کرده اند. آنزیم پیروات کیناز آخرین واکنش در مسیر گلیکولیز را کاتالیزمی کند. درطی این واکنش انتقال گروه فسفریل از فسفواینول پیروات به ADP انجام شده و پیروات و ATP تولید می- شوند. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره هیدرو الکلی برگ گیاه جغجغه بر میزان گلوکز خون و بیان ژن پیرووات کیناز در موش‌های صحرایی نر دیابتی می‌باشد . بدین منظور تعداد ۴۵ موش صحرایی نر به طور تصادفی در سه گروه ۱۵ تایی شاهد سالم و شاهد دیابتی و دیابتی تحت تیمارتجویز عصاره برگ گیاه جغجغه تقسیم شدند. القا دیابت نوع ۱ در موش های صحرایی نربه وزن (۳۰۰-۱۵۰ گرم)با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین به میزان(mg/kg ۶۰) صورت پذیرفت. به موش های دیابتی تحت تیماربه صورت روزانه (mg/kg ۳۰۰) به مدت ۳۰ روزعصاره هیدروالکلی برگ گیاه جغجغه از طریق گاواژ خورانده شد. گروه شاهد سالم وشاهد دیابتی در این مدت آب مقطر دریافت کردند. سپس در روز قبل از تجویز عصاره و روز های ۱۵ و ۳۰ بعد از تجویز عصاره میزان گلوکز خون اندازه گیری شد و بیان ژن پیروات کیناز بافت کبدی با استفاده از روش Real- time PCR اندازه گیری شد. نتایج نشان داد که در گروه دیابتی تحت تیمار در روز ۱۵ مقدار گلوگز خون نسبت به گروه شاهد دیابتی کاهش یافت. بررسی بیان ژن پیروات کیناز نیز نشان داد میزان بیان ژن در گروه دیابتی تحت تیمار در روز ۱۵ به طور معنی‌داری نسبت به شاهد دیابتی افزایش یافت، سپس در پایان روز ۳۰ بیان آن مقداری کاهش یافت ولی همچنان از گروه شاهد دیابتی بیشتر بود. نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد تجویز عصاره هیدروالکلی برگ گیاه جغجغه توانست در مدت ۱۵ روز احتمالاً از طریق افزایش بیان ژن پیروات کیناز باعث کاهش گلوکز خون شود.

واژگان کلیدی : دیابت شیرین- پیروات کیناز- جغجغه

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه و کلیات ۱

۱-۱- مقدمه ۲

۱-۲- کلیات تحقیق ۴

۱-۳- دیابت ۴

۱-۳-۱- انواع دیابت ۴

۱-۱-۳-۱- دیابت وابسته به انسولین ۴

۱-۳-۲- دیابت غیر وابسته به انسولین ۵

۱-۲-۳-۱- اشکال تک ژنی دیابت غیر وابسته به انسولین ۵

۱-۴-۱- درمان دیابت ۱۰

۱-۵- گیاه جغجغه ۱۲

۱-۵-۱- خانواده فاباسه یا لگومینوزه ۱۲

۱-۵-۲- خواص دارویی گیاه جغجغه ۱۴

۱-۶- آنزیم پیروات کیناز ۱۴

۱-۷- اهداف تحقیق ۱۷

فصل دوم: مروری بر تحقیقات انجام گرفته ۱۸

۲-۱- مروری بر تحقیقات انجام گرفته ۱۹

فصل سوم: مواد و روش ها ۲۵

۳-۱- مواد و روشها ۲۶

۳-۱-۱- تهیه عصاره هیدروالکلی برگ گیاه جغجغه ۲۸

۳-۱-۲- حیوانات آزمایشگاهی ۲۹

۳-۱-۳- نحوه گروهبندی ۲۹

۳-۱-۴- روش القای دیابت تجربی ۳۰

۳-۱-۵- اندازه گیری قند و وزن موشها ۳۰

۳-۱-۲- مراحل انجام تشریح ۳۱

۳-۲- بررسی بیان ژن ۳۲

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

۳-۲-۱- طراحی پرایمرها ۳۲
۳-۲-۲- توالی کامل ژن پیروات کیناز از پایگاه اطلاعاتی NCBI ۳۳
۳-۲-۳- آماده سازی پرایمر ۳۵
۳-۲-۴- استخراج RNA از نمونه های تازه کبد توسط کیت ۳۵
۳-۲-۵- بررسی کمیت و کیفیت RNA استخراج شده ۳۷
۳-۲-۶- سنتز cDNA ۳۸
۳-۲-۷- آماده سازی RNA ۳۸
۳-۲-۸- سنتز cDNA توسط کیت Thermo SCIENTIFIC ۳۸
۳-۲-۹:- واکنش های PCR ۴۰
۳-۲-۹-۱- PCR شیب دمائی ۴۰
۳-۲-۹-۲- PCR معمولی ۴۲
۳-۲-۱۰- الکتروفورز ۴۳
۳-۲-۱۰-۱- مواد مورد نیاز جهت تهیه ژل الکتروفورز ۴۴
۳-۲-۱۰-۱-۱- آگارز (Invitrogen) ۴۴
۳-۲-۱۰-۱-۲- اتیدیوم بروماید ۴۴
۳-۲-۱۰-۱-۳- لودینگ بافر ۴۵
۳-۲-۱۰-۱-۴- طرز تهیه محلول Tris-HCL ۴۵
۳-۲-۱۰-۱-۵- بافر الکتروفورز (۵ X) TBE آ در حجم ۱ لیتر ۴۵
۳-۲-۱۰-۱-۶- شناساگرهای اندازه DNA ۴۷
۳-۲-۱۰-۱-۷.: طریقه ساخت و روش انجام الکتروفورز با ژل آگاروز (ژل افقی) ۴۷
۳-۲-۱۱ - واکنش Real- time PCR ۴۸
۳-۲-۱۲- Threshold و مقدار CT: ۵۱
۳-۳- آنالیز بیان ژن ۵۱
۳-۳-۱- تجزیه و تحلیل داده ها ۵۲
فصل چهارم: نتایج و بحث ۵۳
۴-۱- جمع آوری نمونه ۵۴

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

۴-۱-۱- بررسی نتایج وزن موشهای مورد مطالعه ۵۵
۴-۱-۲- بررسی نتایج گلوکز ناشتای سرم موشهای مورد مطالعه ۵۶
۴-۲- نتایج استخراج RNA ۵۷
۴-۲-۱- نتایج تعیین غلظت و کیفیت RNA توسط اسپکتروفتومتری ۵۸
۴-۳- نتایج ساخت cDNA ۵۸
۴-۴- نتایج PCR شیب دمایی ۵۸
۴-۵- نتایج منحنی استاندارد ۶۰
۴-۵-۱- منحنی استاندارد ژن TBP ۶۰
۴-۵-۲- منحنی استاندارد ژن PK ۶۲
۴-۶- نتایج RT- PCR ژن TBP و ژنPKL ۶۳
۴-۶-۱- نتایج واکنشReal Time PCR ۶۳
۴-۶-۲- تکثیر ژنTBP ۶۴
۴-۷- نتایج آنالیز منحنی ذوب ۶۴
۴-۷-۱- منحنی ذوب ژن TBP ۶۵
۴-۷-۲- بررسی اختصاصیت محصول Real Time- PCR ژن TBP ۶۶
۴-۷-۳- منحنی تغییرات ذوب بر حسب دمای ژن PK ۶۶
۴-۷-۳-۱- تکثیر ژن PKL ۶۷
۴-۷-۳-۲- منحنی ذوب ژن PKL ۶۷
۴-۷-۳-۳- بررسی اختصاصیت محصول Real Time PCR ژن PKL ۶۸
۴-۸- نتایج آنالیز به دست آمده از بیان ژن PKL ۶۹
۴-۸-۱- نتایج آماری به دست آمده از بیان ژن PK ۷۱
۴-۹- بحث ۷۴
۴-۱۰- پیشنهادات ۷۸
فهرست منابع ۷۹
منابع ۸۰

فهرست جداول

عنوان **صفحه**

جدول ۱-۳- تجهیزات و دستگاه های مورد استفاده ۲۷

جدول ۲-۳ پرایمرهای طراحی شده ۳۲

جدول ۳ -۳ : مواد لازم برای PCR ۴۱

جدول ۴ -۳- برنامه PCR شیب دمایی برای تکثیر قطعه حاصل از پرایمر TBP ۴۱

جدول ۵-۳- برنامه PCR شیب دمایی برای تکثیر قطعه حاصل از پرایمر Pyruvate Kinase ... ۴۱

جدول ۶-۳- طریقه ساخت بافر (۵ X) ŤBE ۴۶

جدول ۷ -۳- مواد و میزان مورد نیاز برای یک واکنش در Real- time PCR ۴۹

جدول ۸ -۳- مراحل ، دما و زمان مربوطه در یک واکنش Real- time PCR برای ژنTBP ... ۵۰

جدول ۹-۳- مراحل ، دما و زمان مربوطه در یک واکنش Real- time PCR برای ژن pyruvate kinase ۵۰

جدول ۱-۴- آزمون آماری ANOVA برای مقایسه میانگین بین گروه ها ۷۱

جدول ۲-۴- تست آماری برای آزمون واریانس‌ها ۷۲

جدول ۳-۴- تست آماریANOVA ۷۲

جدول۴-۴- تست آماری TUKEY ۷۳

فهرست اشکال

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱- جایگاه و نحوه عملکرد دارو های ضد دیابتی رایج ۱۱

شکل ۱-۳- نحوه گاواژ دادن عصاره ۲۹

شکل ۲-۳- تشریح موشها ۳۱

شکل ۳-۳- نتایج BLAST توالی کامل ژن پیروات کیناز و توالی کامل mRNA ژن پیروات کیناز از پایگاه اطلاعاتی NCBI با شماره بازیابی EC.2.7.1.11. ..... ۳۵

شکل ۲-۴- استخراج از بافت تازه ۵۷

شکل ۳-۴: نتیجه انجام PCR برای تایید ساخت cDNA روی ژل ۱/۵ در صد ۵۸

شکل ۴-۴- ژل الکتروفورز محصول ژن TBP ۵۹

شکل ۵-۴- نتایج شیب دمایی PCR برای ژن *PK* ۵۹

شکل ۶-۴- منحنی استاندارد ژن TBP ۶۱

شکل ۷-۴- منحنی استاندارد ژن PK ۶۲

شکل ۸-۴- ژل الکتروفورز محصول ژن TBP ۶۳

شکل ۹-۴- منحنی لگاریتمی تکثیر ژن TBP ۶۴

شکل ۱۰-۴- منحنی ذوب محصول ژن TBP ۶۵

شکل ۱۱-۴- ژل الکتروفورز محصول ژن TBP ۶۶

شکل ۱۲-۴- منحنی لگاریتمی تکثیر ژن PKL ۶۷

شکل ۱۳-۴- منحنی ذوب محصول ژن PKL ۶۸

شکل ۱۴-۴- ژل الکتروفورز محصول ژن PKL ۶۹

فهرست نمودارها

عنوان **صفحه**

نمودار ۱-۴- فراوانی گروه های مختلف نمونه های مورد مطالعه ۵۴

نمودار ۲-۴- اثر مصرف عصاره هیدروالکلی برگ گیاه جغجغه بر وزن موشهای صحرایی ۵۵

نمودار ۳-۴- اثر مصرف عصاره هیدروالکلی برگ گیاه جغجغه بر گلوکز ناشتای موشهای صحرایی ۵۶

نمودار ۴-۴- مقایسه میانگین بیان ژن پیروات کیناز در گروه های شاهد سالم، شاهد دیابتی و دیابتی تحت تیمار در روز های صفر(قبل از عصاره)، روز ۱۵ و ۳۰ ..... ۶۹

نمودار ۵-۴- مقایسه میانگین بیان ژن در گروه های شاهد سالم، شاهد دیابتی و دیابتی تحت تیمار ۷۰

فصل اول

مقدمه و کلیات

۱-۱- مقدمه

دیابت یک بیماری متابولیک همراه با افزایش قندخون است که ممکن است به دلیل کاهش ترشح انسولین از غده ی لوزالمعده، یا مقاومت به انسولین و یا هر دو همراه با افزایش تولید گلوکز از کبد باشد .تخمین زده می شود که تا ۱۵ سال دیگر، حدود ۳۸۰ میلیون بیمار دیابتی در دنیا وجود داشته باشد. امروزه حدود ۵ ٪ از مرگ و میرها به دلیل این بیماری است که ممکن است در ۱۰سال آینده ۵۰ ٪ افزایش یابد (Edeghate *et al*., 2006). در کشور ما نیز نزدیک به ۳/۶ میلیون بیمار دیابتی و حدود ۷/۷ میلیون فرد به اختلال تحمل گلوکز (افزایش قند خون ناشتا یا دو ساعت بعد از غذا یا هر دو به مقدار بیش از حد طبیعی ولی نه در حد دیابت) مبتلا هستند. اگرچه درمان های دقیق و منظم به ویژه انسولین درمانی می تواند افزایش قند خون را کنترل و تا حدودی از بروز عوارض بکاهد، ولی اغلب این بیماران همواره از این بیماری مزمن و طولانی که در بسیاری موارد کنترل نمی شود و با عوارض دیابتی همراه است، رنج می برند. کنترل دیابت به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که کاملا وابسته به مصرف انسولین است مشکل و با وجود مصرف دفعات مکرر و روزانه ی انسولین، در بیشتر آنها کنترل مطلوب وجود ندارد. در صد مبتلایان به دیابت در کشورهای توسعه یافته بیشتر است ولی بیشتر افراد دیابتی در کشورهای در حال توسعه زندگی می کنند و سرعت رشد بیماری در این کشورها به خصوص خاور میانه، افریقا و آسیا بیشتر است. مدتهای مدیدی، نحوه اثر افزایش قند خون بر پیدایش عوارض دیابت مورد سؤال بود. عوارض ناشی از دیابت در ۲۵٪ موارد، نارسایی کلیه و در ۵۰٪ موارد قطع عضو و نابینایی است (Tehranipour *et al*., 2008).

عوارض دیابت عبارتند از: آسیب رسیدن به رگهای خونی به‌ویژه در قلب و پاها، اختلال دید به‌دلیل آسیب شبکیه چشم (رتینوپاتی)، آسیبهای کلیوی که سرانجام ممکن است به نارسایی کلیه بینجامد (نفروپاتی)، آسیبهای اعصاب محیطی که باعث از بین رفتن حس درد و... به‌ویژه در پاها می‌شود (نوروپاتی). عواملی که با پیدایش و پیشرفت عوارض دیابت در ارتباط هستند، عبارتند از: کنترل نامناسب قند خون، کلسترول بالا، فشار خون بالا، استعمال دخانیات، بی‌اطلاعی فرد در مورد عوارض احتمالی دیابت. ناتوانی و مرگ و میر ناشی از این بیماری علاوه برتحمیل هزینه های سنگین اقتصادی بر خانواده و سیستم بهداشت دولت ها، بیماران و خانواده های آنها را از لحاظ جسمی و روانی دچار آسیب های جدی می کند. مشاهدات نشان می دهد که دیابت نوع ۱ یک بیماری چند عاملی است که در آن عوامل محیطی و ژنتیکی به همراه یکدیگر در بروز بیماری دخیل هستند. عوامل محیطی شناخته شده شامل: رژیم غذایی، عفونتهای ویروسی در دوران بچگی و برخی داروهای خاص هستند. گیاهان دارویی از قدیم به منظور کنترل قند خون، کاهش عوارض، افزایش کیفیت و طول زندگی در افراد دیابتی به کار گرفته شده است. با توجه به این که گیاهان دارویی نسبت به داروهای شیمیایی اثر جانبی کمتری دارند، بنابراین پژوهشگران به دنبال یافتن ترکیبهای گیاهی برای درمان و یا پیشگیری از این بیماری هستند. گیاه جغجغه (*Prosopis farcta*) گیاهی با خواص ضد التهاب و ضد دیابتی است. پیروات‌کیناز (*PK*) یک میانجی کلیدی گلیکولیز است و یک آنزیم محدود کننده سرعت است که کاتالیز آخرین مرحله از گلیکولیز می-باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره هیدروالکلی برگ گیاه جغجغه بر میزان بیان ژن پیروات کیناز و کاهش سطح گلوکز خون در موش‌های صحرایی نر دیابتی می‌باشد.

۲-۱- کلیات تحقیق

۳-۱- دیابت

دیابت قندی یکی از شایع‌ترین و پیچیده‌ترین مشکلات جوامع امروزی است که مشکلات اقتصادی و اجتماعی فراوانی ایجاد نموده است. افزایش درازمدت (مزمن) گلوکز در بیماری دیابت، علت اصلی اختلالات ثانویه میکروآنژیوپاتی و ماکروآنژیوپاتی، ضعف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، ایجاد فشار اسمزی و همچنین اختلال متابولیسم و پروفایل لیپیدها می‌باشد. اختلالات فوق منجر به بروز عوارض کوتاه مدت و درازمدت می‌شوند. عوارض مذکور سبب آسیب به عملکرد فیزیکی و فیزیولوژیکی ارگان‌های مختلف بدن شده و سلامتی انسان را تهدید میکند. در این میان، عوارض دیررس دیابت قندی از جمله نفروپاتی، رتینوپاتی، عوارض قلبی عروقی، نوروپاتی، زخم پوستی، افزایش فشارخون و افزایش وزن شایع‌تر بوده و تحقیقات بیشتری در مورد آنها صورت گرفته است. از جمله مکانیزم‌های پاتولوژیک دخیل در بروز عوارض متعدد ناشی از ازدیاد قندخون، گلیکه شدن پروتئین‌ها یا پیوند خود بخود گلوکز به پروتئین‌های بدن می‌باشد. فرآیند گلیکه شدن پروتئین‌ها، عامل القاء تغییر شکل فضایی پروتئین‌های متصل به گلوکز بوده و موجب تغییر ساختار و در نتیجه اختلال عملکرد آنها می‌شود (Bathaie *et al.*, 2001). دیابت شامل گروهی از اختلالات متابولیک است که با هیپرگلیسمی، خود را نشان می‌دهد.

۱-۳-۱- انواع دیابت

۱-۱-۳-۱- دیابت وابسته به انسولین

دیابت وابسته به انسولین یا دیابت نوع ۱ به علت عدم تولید و ترشح انسولین و معمولا در کودکان و نوجوانان بروز می کند و دیابت نوجوانی هم خوانده می شود.این نوع دیابت به دلیل تخریب سلولهای β پانکراس و در نتیجه کاهش شدید یا از بین رفتن کامل ترشح انسولین بروز می کند.

دیابت نوع ۱ پیشرفت سریعی داشته و افراد مبتلا به صورت منظم نیاز به تزریق انسولین دارند. عوامل ژنتیکی و محیطی همچون عوامل ویروسی می توانند در ایجاد بیماری موثر باشند(Bastaki, 2005). به نظر می رسد در صد شیوع دیابت نوع ۱ بر عکس دیابت نوع ۲ در حال افزایش نباشد(Stevens, 2010)، و در افراد با نژاد آسیایی و آفریقایی شایع تر است (Bastaki, 2005).

۲-۳-۱- دیابت غیر وابسته به انسولین

۱-۲-۳-۱- اشکال تک ژنی دیابت غیر وابسته به انسولین

در دیابت غیر وابسته به انسولین در مراحل اولیه بیماری نقص شدیدی در ترشح انسولین مشاهده نمی شود و شروع بیماری معمولا در نتیجه نقص در عمل انسولین (مقاومت به انسولین) است. اشکال تک ژنی دیابت غیر وابسته به انسولیناز انواع کمیاب دیابت و از آنجایی که در بروز آنها تنها یک ژن دخالت دارد از لحاظ عوامل پدیدآورنده و ژنتیکی شناخته شده می باشند (Kahn, *et al*., 1996) از نمونه های تک ژنی این نوع دیابت می توان به دیابت سن بلوغ جوانان(MODY)[1] اشاره کرد که معمولا در کودکان، نوجوانان و جوانان بروز می کند و بصورت اتوزومی غالب به ارث می رسد. جهش در شش ژن مختلف را عامل شش نوع MODY دانسته اند. شیوع دقیق آنها مشخص نیست اما ۲ تا ۵ در صد از بیماران با دیابت نوع ۲ ممکن است در حقیقت MODY داشته باشند (Bastaki, 2005). از انواع دیگر دیابت های تک ژنی می توان به دیابت هایی با نقص در گیرنده انسولین اشاره کرد (Kahn, *et al*., 1996).

[1] maturity – onset diabetees of the young

۲-۲-۳-۱: اشکال چند ژنی دیابت غیر وابسته به انسولین

دیابت نوع ۲ از اشکال چند ژنی دیابت غیر وابسته به انسولین می باشد و به علت شیوع بسیار بالا معمولا مترادف با دیابت غیر وابسته به انسولین بکار برده می شود (Kahn, *et al*.,1996). از انواع دیگر این نوع دیابت، دیابت دوره بارداری است که با افزایش گلوکز خون در خلال ماههای دوم و سوم بارداری قابل تشخیص و موقتی می باشد و تقریبا در ۴ در صد از بارداری ها اتفاق می افتد (Bastaki, 2005).

۴-۱: دیابت نوع ۱

بیماری دیابت نوع ۱ یک بیماری خود ایمنی است. بیماری خودایمنی هنگامی به وجود می‌آید که دستگاه ایمنی بدن به بخشی از بدن آسیب برساند. در بیماران دیابتی دستگاه ایمنی به سلولهای بتای جزایر لانگرهانس لوزالمعده که انسولین تولید می کنند یورش می‌برد و به آن ها آسیب می‌رساند . در نتیجه، لوزا لمعده انسولین نمی‌سازد یا مقدار تولید آن بسیار پایین است. از این رو بیماران دیابت نوع یک برای زنده ماندن به دریافت روزانه ی انسولین وابسته هستند. دانشمندان هنوز به درستی نمی دانند که چه چیزی باعث می شود دستگاه ایمنی به سلول های بتا یورش برد. در واقع بیماران مبتلا به دیابت تیپ I آلل‌های HLA[1] خاصی را از راه توارث کسب کرده‌اند که به صورت سیستم HLA در چهار محل (A/B/C/D) روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ قرار گرفته است و در بیماران مبتلا به دیابت تیپ I شیوع الل های B8 وB15که در تعادل با DR3 و DR4هستند بیشتر است . حدود ۹۰٪ بیماران سفید پوست مبتلا به دیابت تیپ I از لحاظ الل‌های DR3,DR4 مثبت هستند (زرگری، ۱۳۷۵). آنالیز مولکولی با استفاده از واکنش PCR نشان داد که آمینو اسید شماره ۵۷ با بیماری در ارتباط است به این ترتیب که زمانی که در این موقعیت آمینواسید آپارتیک اسید قرار داشته باشد وضعیت مقاوم به دیابت ایجاد می شود ولی زمانی که هر

[1] Human lymphocyte antibodies

آمینو اسید دیگری در جایگاه قرار گیرد استعداد ابتلا افزایش پیدا می کند. لوکوس بعدی که شناسایی شد مربوط به ژن انسولین بر روی کروموزوم 11p15 است در ناحیه فرادست ژن انسولین یک ناحیه VNTR معروف به INSVNTR قرار دارد که از یک ناحیه تکراری 14bp تشکیل شده است. وضعیت این VNTR باعث تاخیر در بروز بیماری می شود. فرض بر این است که افزایش تعداد تکرارها باعث افزایش بیان ژن انسولین در غده تیموس جنین می شود. افزایش بیان انسولین باعث می شود تا سیستم ایمنی در آینده بر علیه این پروتئین پاسخ ایمنی بروز ندهد ولی بیان کم انسولین سبب می شود که با افزایش سن سیستم ایمنی به سلولهای β تهاجم کنند و آنها را به عنوان سلولهای بیگانه شناسایی کند. دیابت نوع ۱ از بیماری های چند عاملی بوده و بیش از ۲۰ ژن و لوکوس در ارتباط با این بیماری شناسایی شده اند حدود ۳۰ تا ۴۰ در صد دوقلوهای تک تخمکی MZ پیشنهاد کننده نقش عوامل محیطی در کنار نقش ژنتیک می باشد. فرضیات مغلوب، غالب و چند عاملی و نیز فرضیه استعداد در خصوص این بیماری مطرح شده اند. از آنجا که هنوز ساز و کار وراثت بیماری ناشناخته است محاسبه میزان خطر ابتلا در مشاوره ژنتیک تجربی می باشد احتمال ابتلا فرزندان مادران مبتلا کمتر از فرزندان پدران مبتلا است (به ترتیب ۱/۳٪ در مقابل ۶ ٪). در بیشتر موارد دیابت نوع ۱، برای ابتلای به بیماری، فرد می‌بایست عوامل خطر را از هر دو والد به ارث ببرد. بیمار مبتلا به دیابت نوع I برای زنده ماندن به انسولین متکی است به همین دلیل به آن دیابت وابسته به انسولین می‌گوییم (رجبیان، ۱۳۷۰). دیابت نوع I به دو دسته نوع A و B تقسیم می‌شود و با علامت اختصاری IDDM[1] نشان داده می‌شود که به آن دیابت شیرین نوجوانی هم می‌گویند. در دیابت نوع I_A لوزالمعده دچار تخریب (اتوایمیون) خود ایمنی سلول‌های بتا می‌شود و مقدار انسولین کاهش می‌یابد نوع A ۹۰ در صد موارد را تشکیل می دهد، اما در افراد مبتلا به دیابت نوع I_B نشانی از تخریب سلول‌های بتا لوزالمعده نمی‌بینیم ولی با

[1]-(Insulin Dependent Diabestes mellitus)

مکانیسم‌های ناشناخته‌ای کاهش انسولین را نشان می‌دهند. نوع B ۱۰ در صد موارد را تشکیل می دهد (متزو، ۱۳۷۰). با وجود این آن ها عامل های ژنتیکی و عامل های محیطی، مانند ویروس ها، را در این کار درگیر می‌دانند. نزدیک ۵ تا ۱۰ درصد دیابتی های شناسایی شده در ایالات متحده امریکا به دیابت نوع یک دچار هستند این نوع از دیابت بیشتر در بچه ها و افراد جوان دیده می شود ، اما می تواند در بزرگسالی نیز به وجود آید.

نشانه‌های دیابت نوع یک به طور معمول در زمان کوتاهی بروز پیدا می کند. به طور طبیعی وقتی غذای حاوی نشاسته یا قندهای ساده هضم و از طریق روده به داخل خون جذب می شوند افزایش قند خون با آزادسازی هورمون انسولین به بدن کمک می کند تا این منابع انرژی را برای استفاده های بعدی ذخیره کند. در دیابت نوع ۱ تولید انسولین از پانکراس که به انتقال قند خون به درون سلولها کمک می کند متوقف می شود. وجود مقدار زیادی گلوکز در خون می‌تواند به بخش‌های گوناگون بدن، به‌ویژه قلب، رگ‌های خونی، کلیه‌ها، دستگاه عصبی، دستگاه تناسلی و پوست آسیب برساند. مولکول‌های گلوکز به مولکول‌های بافت‌های گوناگون پیوند می‌شوندو ساختار و کارکرد آن‌ها را دگرگون می‌کنند. چنین مولکول‌هایی دیگر نمی‌توانند کار خود را به‌خوبی انجام دهند و سرانجام کار بافت یا اندامی که این مولکول‌ها دگرگون‌شده در آن‌جا وجود دارند، به‌خوبی انجام نمی‌شود. (Leroith and Taylor, 2000). خصوصیات عمدهٔ بالینی وبیوشیمیایی که مربوط به این امر می باشند، عبارتند از:

- اتیولوژی اتوایمیون
- تخریب سلول B جزایر
- فقدان کامل انسولین
- کاهش وزن
- کتوز
- وابستگی به انسولین خارجی برای حفظ حیات

•فقدان عوارض بافتی در زمان تشخیص

فقدان انسولین، تأثیرات عمده ای بر متابولیسم چربی و پروتئین دارد. تجزیه چربی آدیپوسیت ها (شکستن تری گلیسر ید به اسیدهای چرب غیر استریفیه و گلیسرول) مهار نمی شود و اسیدهای چرب توسط کبد برداشته شده و به اجسام کتونی تبدیل می شوند . کتونوری(همراه با هیپرگلیسمی) نشاندهندۀ کمبود شدید انسولین است چون لیپولیز با مقادیر پلاسمایی نسبتاً کم انسولین مهار می شود. سنتز پروتئین کاهش می یابد و شکسته شدن پروتئینهای ساختمانی در کاهش وزن بدن دخیل است. (افخمی اردکانی، و شجاع الدینی اردکانی، ۱۳۸۶).

در صورت ابتلا به دیابت نوع ۱ و در نتیجه عدم رعایت رژیم غذایی، عدم فعالیت بدنی و کافی نبودن میزان انسولین دریافتی و یا به واسطه بیماری یا استرس قند خون بالامی رود و علائم زیر به‌وجود می‌آیند:

- تشنگی شدید (پرنوشی)
- افزایش حجم ادرار (پرادراری) وشب ادراری
- افزایش اشتها (پرخوری)

سایر علائم دیابت نوع ۱ عبارتند از: خستگی شدید، تهوع،عفونت های مکرر،بهبود کند زخمها،کما و غیره.افزایش کلسترول و فشارخون ممکن است در زمان تشخیص دیده شود(NDEP, 2011).۲۲ در صد موارد دیابت بدون عوارض، ۵۸ در صد با فشار خون و ۲۰ در صد با عوارض میکرووواسکولار[1] و ماکرووواسکولار[2] همراه می- باشند(Stevens, 2010).

[1] Micro Vascular
[2] Macro Vascular