دانشکده علوم پایه
گروه زیست شناسی

پایان نامه جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد

رشته زیست شناسی علوم جانوری – گرایش فیزیولوژی جانوری

عنوان:

بررسی مقایسه ای اثرات دیابت نوع یک و نوع دو بر تراکم نورونی هیپوکامپ در رت های نر نژاد ویستار

استاد راهنما:
دکتر مرتضی بهنام رسولی

استاد مشاور:
دکتر مسعود فریدونی

نگارنده:
زینب مومنی

تیرماه ۱۳۸۹

بسم الله الرحمن الرحيم

تقدیم به وجود پرمهر مادر عزیزم

او که از سلاله درختان و از تبار باران است

او که پنجره های زیبایی را به رویم گشود

و تقدیم به پدر عزیزم

که در خزان بی مهری طبیعت

بهار را به من هدیه کرد

و عاشقانه سرود آغاز را با من زمزمه نمود

و برادر مهربانم

که وجودش برایم سراسر مهر است و امید

تقدیر و تشکر

بدین وسیله بر خود لازم می دانم مراتب سپاس و قدردانی خود را از زحمات بی دریغ استاد ارجمند جناب آقای دکتر مرتضی بهنام رسولی که با دقت نظر و سعه صدر مرا در به ثمر رساندن این پایان نامه یاری رساندند به جا آورم.

همچنین از راهنمایی ها و مشاوره های ارزنده استاد محترم جناب آقای دکتر مسعود فریدونی صمیمانه سپاسگزارم.

از همراه و دوست عزیزم، خواهر مهربانم، خانم ساره رستمی به خاطر تمامی کمک ها، دلسوزی ها و محبت های بی دریغش نهایت تشکر را دارم.

همچنین از سایر دوستان و عزیزانی که هر یک به نوعی مرا در انجام این پایان نامه یاری رساندند قدردانی می کنم.

فهرست مطالب

مقدمه **۱**

فصل اول

۱- کلیات **۲**

۱-۱ تاریخچه دیابت ۲

۱-۱-۱ تعریف دیابت ۴

۱-۱-۲ انواع دیابت ۶

۱-۱-۲-۱ دیابت نوع یک ۶

۱-۱-۲-۲ دیابت نوع دو ۷

۱-۱-۲-۳ دیابت نوع ۱/۵ ..... ۸

۱-۱-۲-۴ دیابت حاملگی ۸

۱-۱-۲-۵ دیابت MODY ۹

۱-۱-۲-۶ برخی دیگر از اشکال خاص دیابت ۹

۱-۱-۳ پری دیابت ۱۰

۱-۱-۳-۱ روش های تشخیص دیابت ۱۱

۱-۱-۴ مدل های تجربی ایجاد دیابت ۱۱

۱-۱-۴-۱ آلوکسان ۱۲

۱-۱-۴-۲ استروپتوزوتوسین ۱۳

۱-۱-۴-۳ دیابت نوع دو ناشی از تغذیه ۱۳

۱-۱-۴-۳-۱ فروکتوز ۱۳

۱-۱-۵ دیابت و عوارض آن ۱۴

۱-۱-۵-۱ عوارض عروقی ۱۴

۱-۱-۵-۲ رتینوپاتی ۱۶
۱-۱-۵-۳ نفروپاتی ۱۶
۱-۱-۵-۴ نوروپاتی ۱۷
۱-۲ مقاومت به انسولین و بیماری های نورودژنراتیو ۱۸
۱-۲-۱ دیابت و زوال عقل دمنتیا ۱۹
الف) هیپرگلیسمی ۲۰
ب) اختلالات عروقی ۲۱
ج) هیپرانسولینومی ۲۱
د) گلوکوکورتیکوئیدها ۲۱
ه) التهاب ۲۱
۱-۲-۱-۱ دیابت و آلزایمر ۲۲
۱-۳ دیابت و تاثیر بر مغز ۲۵
۱-۳-۱ مکانیسم های آسیب های عصبی ایجاد شده در دیابت ۲۶
الف) هیپرگلیسمی ۲۶
ب) استرس اکسیداتیو ۲۶
ج) نقص در پپتید C و انسولین ۲۸
د) کمبود فاکتورهای رشد شبه انسولینی ۲۹
۱-۳-۲ دیابت و هیپوکامپ ۳۰
۱-۳-۲-۱ کاهش نوروژنز ۳۲
۱-۳-۲-۲ آتروفی هیپوکامپی ۳۲
۱-۳-۲-۳ بازآرایی انشعابات دندریتی ۳۳
۱-۳-۲-۴ تغییرات آستروگلیایی ۳۳
۱-۳-۲-۵ تغییر در گیرنده ها ۳۴
۱-۳-۲-۵-۱ گیرنده های گلوتاماتی ۳۴

۱-۳-۲-۵-۲ گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی ۳۵
۱-۳-۲-۵-۳ گیرنده های انسولین/ فاکتورهای رشد شبه انسولینی ۳۵
۱-۳-۲-۵-۴ گیرنده های دوپامینی ۳۶
۱-۳-۲-۵-۵ گیرنده های محصولات نهایی گلیکوزیلاسون پیشرفته ۳۶
۱-۳-۲-۶ تغییرات بیان ژنی ۳۶
۱-۳-۲-۶-۱ نیتریک اکساید سنتتاز ۳۶
۱-۳-۲-۶-۲ آپولیپوپروتئین E ۳۷
۱-۳-۲-۶-۳ فاکتور رونویسی NF-kB ۳۷
۱-۳-۲-۶-۴ فاکتور رشد عصبی ۳۷

فصل دوم

۲- مواد و روش ها ۳۸
۲-۱ مواد ۳۸
۲-۱-۱ حیوانات آزمایشگاهی ۳۸
۲-۲ روش ها ۳۸
۲-۲-۱ روش کار ۳۸
۲-۲-۲ اندازه گیری قند خون ۴۰
۲-۲-۳ روش انجام تست تحمل گلوکز ۴۰
۲-۲-۴ روش محاسبه فاکتور FIRI (Fasting Insulin Resistance Index) ۴۱
۲-۲-۵ خون گیری و اندازه گیری برخی از فاکتورهای بیوشیمیایی ۴۱
۲-۲-۶ مطالعات هیستولوژیک ۴۱
۲-۲-۷ روش پرفیوژن داخل قلبی ۴۲
۲-۲-۶-۱ مراحل گردش بافت ۴۲
۲-۲-۶-۱-۱ آبگیری ۴۳

۲-۲-۶-۱-۲ الکل گیری و شفاف کردن ۴۳
۲-۲-۶-۱-۳ آغشتگی با پارافین ۴۳
۲-۲-۶-۱-۴ قالب گیری ۴۴
۲-۲-۶-۲ برش برداری ۴۴
۲-۲-۶-۳ رنگ آمیزی ۴۴
۲-۲-۶-۴ مونتاژ کردن ۴۵
۲-۲-۶-۵ عکس برداری ۴۵
۲-۲-۶-۶ تکنیک های استریولوژیکی ۴۶
۲-۲-۶-۶-۱ دایسکتور یا شمارش در فضای سه بعدی ۴۶
۲-۲-۷ روش انجام آنالیزهای آماری ۴۸

فصل سوم

۳- نتایج ۴۹
۳-۱ نتایج مربوط به تست تحمل گلوکز در دو گروه کنترل و دیابتی نوع دو ۴۹
۳-۲ نتایج مربوط به بررسی فاکتور FIRI در دو گروه کنترل و دیابتی نوع دو ۵۱
۳-۳ نتایج مربوط به بررسی میزان وزن بدن در گروه کنترل و گروه های دیابتی ۵۱
۳-۴ نتایج مربوط به بررسی میزان گلوکز سرم در گروه کنترل و گروه های دیابتی ۵۲
۳-۵ نتایج مربوط به اندازه گیری برخی از فاکتورهای بیوشیمیایی خون ۵۴
۳-۵-۱ مقایسه فاکتورهای بیوشیمیایی خون در گروه های کنترل و دیابتی ۵۴
۳-۶ نتایج حاصل از مطالعات هیستولوژیک هیپکامپ ۵۷
۳-۶-۱ نتایج حاصل از محاسبه تراکم نورونی ناحیه CA1 هیپوکامپ ۵۷
۳-۶-۲ نتایج حاصل از محاسبه تراکم نورونی ناحیه CA3 هیپوکامپ ۵۸
۳-۶-۳ نتایج حاصل از محاسبه تراکم نورونی در کل مقطع هیپوکامپ ۵۹

فصل چهارم

۴- بحث ۶۲

۴-۱ شواهد مربوط بر دیابتی شدن رت ها ۶۲

۴-۲ مقایسه اثرات دیابت نوع یک و دو بر تراکم نورونی نواحی CA1 و CA3 هیپوکامپ ۶۳

۴-۳ مقایسه اثرات دیابت نوع یک و دو بر تراکم نورونی در کل ناحیه هیپوکامپ ۶۵

۴-۳-۱ هیپرگلیسمی، استرس اکسیداتیو و کاهش تراکم نورونی ۶۵

۴-۳-۲ دیگر عوامل دخیل در مرگ نورونی گروه های تجربی ۶۶

۴-۴ علل عدم کاهش معنی دار تراکم نورونی در گروه مقاوم به انسولین ۶۷

نتیجه گیری کلی ۶۷

پیشنهادات ۶۸

فصل پنجم

منابع ۶۹-۷۶

فصل ششم

ضمایم ۷۷-۸۱

چکیده

دیابت نوعی اختلال متابولیک است که با هیپرگلیسمی که از نقص در عملکرد انسولین، ترشح آن و یا هر دو ناشی می شود همراه است. هیپرگلیسمی مزمن منجر به تغییرات نوروفیزیولوژیکی، ساختاری و مولکولی در نواحی مختلف مغز به ویژه هیپوکامپ می شود. هدف از مطالعه حاضر، بررسی مقایسه ای اثرات دیابت نوع یک و دو بر دانسیته نورونی نواحی CA1 و CA3 و نیز کل ناحیه هیپوکامپ در رت بوده است.

بدین منظور رتهای نر نژاد ویستار به سه گروه ۶ تایی شامل کنترل، دیابت یک و دیابت دو تقسیم شدند. دیابت نوع یک با تزریق زیر پوستی آلوکسان با دوز mg/kg ۱۳۵ وزن بدن ایجاد شد. برای ایجاد دیابت نوع دو آب حاوی فروکتوز ۱۰٪ به مدت ۸ هفته به حیوان داده شد. دو ماه پس از مشاهده علائم القای هر دو نوع دیابت، مغز رتها خارج و پس از رنگ آمیزی، وضعیت دانسیته نورونی در آنها به وسیله تکنیکهای استریولوژیکی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج نشان داد که دانسیته نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ در هر دو گروه تجربی کاهش معنی داری با گروه کنترل داشته است در حالیکه دانسیته نورونی ناحیه CA3 تنها در گروه دیابت نوع یک کاهش معنی داری با گروه کنترل نشان داد. در کل ناحیه هیپوکامپ نیز در مقایسه با گروه کنترل، دانسیته نورونی در هیپوکامپ گروه های تجربی کاهش یافت که این کاهش در گروه دیابتی نوع یک معنی دار بود.

کاهش چشمگیر دانسیته نورونی در ناحیه CA1 در مقایسه با CA3 می تواند بدلیل آسیب پذیرتر بودن این ناحیه به شرایط پاتولوژیک باشد. کاهش چشمگیر دانسیته نورونی کل هیپوکامپ در دیابت نوع یک را نیز می توان به سرعت وقوع هیپرگلیسمی و یا فقدان سریع انسولین در دسترس نسبت داد که در دیابت نوع یک به مراتب سریعتر ار دیابت نوع دو رخ می دهد در حالیکه که بروز تغییرات نورونی قابل ملاحظه در دیابت نوع دو تا حد زیادی وابسته به طول دوره ابتلا به دیابت و نیز افزایش سن می باشد.

کلمات کلیدی: دیابت نوع یک، دیابت نوع دو، دانسیته نورونی، هیپوکامپ، رت

مقدمه

دیابت نوعی اختلال متابولیک است که با هیپرگلیسمی ناشی از نقص در عملکرد انسولین، ترشح آن و یا هر دو همراه است. هیپرگلیسمی مزمن با اختلال در عملکرد و آسیب هایی پایدار در اندام های گوناگون مانند چشم ها، کلیه ها، قلب، رگ های خونی و بویژه اعصاب همراه است. نوروپاتی، متداول ترین عارضه عصبی دیابت است که علاوه بر اعصاب محیطی، منجر به تغییراتی در سیستم عصبی مرکزی می شود. اختلالات شناختی امروزه یکی از مهم ترین معضلات جامعه بشری و از شایع ترین عوارض بیماریهایی مانند دیابت و آلزایمر است که می تواند به نوعی گویای مرگ نورونی در ساختارهای دخیل به ویژه هیپوکامپ باشد.

هیپوکامپ یکی از حساس ترین نواحی مغزی است که در مقابل فاکتورهای مضر و آسیب رسان مانند ایسکمی، استرس و به ویژه دیابت بسیار آسیب پذیر بوده و در طی آن دستخوش تغییرات نوروفیزیولوژیکی، ساختاری و مولکولی بسیاری می شود. به نظر می رسد که ناحیه CA1 حساس ترین ناحیه هیپوکامپ و اولین مکانی است که تحت تاثیر شرایط پاتولوژیک از جمله دیابت قرار می گیرد. در عین حال، ناحیه CA3 که نقش مهمی را در عملکردهای شناختی ایفا می کند تحت تاثیر اثرات مخرب ناشی از دیابت قرار می گیرد.

اگرچه مطالعات فراوانی در زمینه اثرات دیابت نوع یک و دیابت نوع دو بر تغییرات تراکم نورونی نواحی مختلف هیپوکامپ صورت گرفته است، اما تاکنون در این زمینه بررسی مقایسه ای اثرات دیابت نوع یک و دو صورت نگرفته است.

با توجه به مطالعات انجام شده، فرضیه هایی مطرح می شوند مبنی بر اینکه دیابت نوع یک و نوع دو موجب تغییرات ساختاری در هیپوکامپ می شوند و با توجه به مکانیسم های متفاوت هیپرگلیسمی ناشی از دیابت نوع یک و دو، این تغییرات در هر یک از انواع دیابت متفاوت بوده و همچنین هیپرگلیسمی ناشی از دیابت نوع یک منجر به بروز تغییرات ساختاری بیشتری در هیپوکامپ می شود. بدین منظور بررسی مقایسه ای و همزمان اثرات دیابت نوع یک و دو بر تراکم نورونی نواحی CA1، CA3 و نیز کل ناحیه هیپوکامپ با استفاده از مطالعات بافت شناسی و تکنیک های استریولوژیکی انجام شد.

۱- کلیات

۱-۱ تاریخچه دیابت

اولین مدارک تاریخی در مورد بیماری دیابت به ۱۵۰۰ سال پیش از میلاد مسیح باز می گردد که در لوحه ای در اهرام ثلاثه مصر توسط یک باستان شناس انگلیسی کشف شد. در این لوحه، بیماری های مختلفی شرح داده شده که یکی از آنها دیابت می باشد. این لوحه تمام علائم بیماری را به طور دقیق شرح داده و ذکر کرده است که این بیماران زیاد آب می نوشند، بیش از حد ادرار می کنند، آب بدنشان تحلیل می رود و طول عمر کوتاه تری نسبت به سایر افراد دارند. پس از این سند، قدیمی ترین نوشته ای که در مورد این بیماری وجود دارد مربوط به یونان است. آری تیاس[1] در قرن دوم میلادی نام این بیماری را دیابت گذاشت. دیابت در زبان یونانی به معنی سیفون است یعنی آبی که از بالا می آید و از پایین خارج می شود که نشان دهنده مصرف زیاد آب و ادرار بیش از حد افراد دیابتی بود. پس از آن، دو دانشمند هندی با چشیدن ادرار دریافتند که ادرار مبتلایان به این بیماری شیرین است. این دو پزشک برای نخستین بار تشخیص دادند که بیماران دیابتی دو نوع هستند یک نوع چاقند و نوع دیگر لاغر. پس از پزشکان هندی، پزشکان چینی در مورد بیماری قند مطالعات زیادی انجام دادند و دریافتند که در افراد دیابتی، عفونت های پوستی بسیار شایع است. در تاریخ دیابت، پس از پزشکان چینی، بیشترین تحقیقات متعلق به پزشکان ایرانی است. احمد خوینی بخاری در بخش های مختلف کتاب خود (الهدایه) به ویژه در فصول مربوط به کلیه و تشنگی در مورد این بیماری سخن به میان آورده است. ابوعلی سینا نیز در بخش های مختلف کتاب خود قانون به این بیماری اشاره کرده است. او نخستین کسی بود که در مورد دو عارضه بسیار مشهور دیابت یعنی ناتوانی های جنسی و گانگرن توضیح داده و استفاده از گیاهان مختلفی را برای کاستن شدت بیماری پیشنهاد کرده است. در قرن ۱۶ میلادی، یک پزشک سوئیسی که بر روی ادرار بیماران قندی کار می کرد پس از جوشاندن آن متوجه وجود ماده سفید رنگی در ادرار این افراد شد. در قرن ۱۷ میلادی، توماس ویلیس[2] پزشک انگلیسی، با جوشاندن ادرار افراد دیابتی، متوجه شیرین بودن این ماده سفید شد و این حقیقت هزار ساله را که ادرار بیماران دیابتی شیرین است با انجام دوباره این آزمایش به اثبات رساند. در قرن ۱۸، پزشک

1. Aretaes
2. Thomas Willis

و دانشمند انگلیسی به نام متیو دابهن[1] برای نخستین بار شرح داد که نه تنها ادرار افراد دیابتی بلکه سرم آنها نیز شیرین است و بدین ترتیب توجه پزشکان را به بررسی خون افراد دیابتی معطوف کرد. در همین زمان، جان روله[2]، لغت ملیتوس[3] را که از زبان یونانی گرفته شده و به معنی شیرین است به کلمه دیابت اضافه کرد. این دانشمند چند درمان را برای این بیماری پیشنهاد کرد که شامل رژیم غذایی غنی از پروتئین و کربوهیدرات اندک و داروهای پایین آورنده اشتها بود که هیچ یک از آنها درمان موثری نبودند و تنها در بهبود شرایط بیماری تاثیر غیر مستقیمی اعمال می کردند. در اواخر قرن ۱۸ توجه دانشمندان به این مسئله معطوف شد که کدام بخش از بدن سبب این بیماری می شود. سال ها بود که کلیه از مرکز توجه پزشکان دور شده بود و در اوایل قرن ۱۹ تمام توجه ها به کبد معطوف گردید. در این زمان، به دنبال تحقیقات کلود برنارد[4] دانشمند شهیر فرانسوی، کبد به عنوان مرکز تجمع قند در بدن شناسایی شد. در نیمه قرن ۱۹ توجه برخی از دانشمندان به لوزالمعده معطوف گردید. در اواخر قرن ۱۹، اسکار مینکوسکی[5] و جوزف وان مرینگ[6] با جدا کردن این غده از بدن سگ متوجه ظهور علائم دیابت در حیوان شدند. قدم بعدی، یافتن ماده ای بود که در پانکراس ساخته می شود و وجود یا عدم وجود آن منجر به بیماری می شود، تا اینکه پزشک آلمانی پال لانگرهانس[7] متوجه مجموعه ای از سلول ها در غده پانکراس شد و مطرح کرد که این سلول ها احتمالا ماده ای تولید می کنند که کمبود آن موجب این بیماری می شود. بعدها این ماده انسولین نامیده شد که از لغت لاتین اینسولا[8] به معنی جزیره گرفته شده است. پس از آن، دانشمندان به فکر تهیه عصاره سلول های پانکراس و خالص سازی انسولین افتادند. در سال ۱۹۲۱ فردریک بنتینگ[9]،

---

1. Mathew Dobhon
2. John Roleh
3. Mellitus
4. Claude Bernald
5. Oscar Minkowski
6. Josef Von Mering
7. Paul Langerhans
8. Insula
9. Fredrig Banting

پزشک کانادایی به همراه چالز بست[1]، پس از تهیه عصاره پانکراس از سگ، آنرا به سگ دیگری که پانکراس آن را برداشته بودند تزریق کردند و متوجه کاهش قابل توجه قند خون و ادرار حیوان شدند (۱).

۱-۱-۱ تعریف دیابت

دیابت، یک اختلال متابولیکی است که به وسیله هیپرگلیسمی[2] که از نقص در ترشح انسولین، عملکرد آن یا هر دو ناشی می شود شناسایی میشود. هیپرگلیسمی مزمن با آسیب های دراز مدت و اختلال در عملکرد ارگان های متعددی به ویژه چشم ها، کلیه ها، اعصاب، قلب و رگ های خونی همراه است. پروسه های پاتولوژیک متعددی در ایجاد دیابت دخیل اند. این پروسه ها تخریب خود ایمن سول های بتا پانکراس و متعاقبا نقص در انسولین و نیز مقاومت به انسولین را شامل می شوند. اختلال در متابولیسم کربوهیدرات ها، چربی ها و پروتئین ها به دلیل اختلال در عملکرد انسولین بر بافت های هدف خود می باشد. این اختلال از ترشح ناکافی آن و یا کاهش پاسخ های بافتی به عملکرد آن ناشی می شود. ترشح ناکافی انسولین و نیز اختلال در عملکرد آن معمولا هر دو در یک بیمار دیده می شود و تعیین اینکه کدامیک از این اختلالات مسئول ایجاد هیپرگلیسمی است را دشوار می کند. علائم وجود هیپرگلیسمی شامل افزایش دفع ادرار، عطش بیش از حد، کاهش وزن، در برخی موارد اشتهای زیاد و تاربینی می باشد. اختلال در رشد و افزایش حساسیت به برخی عفونت های خاص نیز ممکن است با هیپرگلیسمی همراه باشند.

عوارض درازمدت دیابت، رتینوپاتی[3] و در موارد حاد، از دست دادن بینایی، نفروپاتی[4] ، نوروپاتی محیطی[5] همراه با با زخم های پا، قطع عضوی از بدن و نوروپاتی اوتونوم[6] که منجر به اختلالات معده ای-روده ای، قلبی-عروقی، دستگاه تناسلی و اختلالات جنسی می شود را شامل می گردد. افراد دیابتی همچنین با افزایش خطر ابتلا به آترواسکلروز[7] همراهند.

1. Charls Best
2. Hyperglycemia
3. Retinopathy
4. Nephropathy
5. Peripheral Neuropathy
6. Autonomic Neuropathy
7. Arthrosclerosis

علاوه بر این ها، فشار خون بالا و اختلال در متابولیسم لیپوپروتئین ها نیز در افراد دیابتی بسیار شایع است.

دیابت را با توجه به میزان شیوع آن عمدتا به دو گروه عمده تقسیم می کنند. در یک گروه، دیابت نوع یک قرار دارد که بدلیل کمبود مطلق ترشح انسولین ایجاد می شود. افرادی با این تیپ از دیابت معمولا به وسیله پروسه های پاتولوژیکی خودایمن که در جزایر پانکراس آنها رخ می دهد و یا با مارکرهای ژنتیکی شناسایی می شوند.

در گروه دیگر، دیابت نوع دو قرار دارد که بسیار شایع تر از گروه اول بوده و علت آن ترکیبی از مقاومت به عملکرد انسولین و ترشح ناکافی انسولین برای جبران آن را شامل می شود. در این نوع از دیابت نیز میزان هیپرگلیسمی به اندازه ای است که منجر به تغییرات عملکردی و پاتولوژیک در بافت های مختلف می شود ولی عوارض کلینیکی آن تا مدت ها پنهان باقی می ماند. در این مرحله، که مرحله بدون عوارض نامیده می شود، اختلال در متابولیسم کربوهیدرات ها با اندازه گیری میزان گلوکز پلاسما در حالت ناشتا قابل تشخیص است.

پروسه های ایجاد کننده بیماری دیابت ممکن است در بدن فرد وجود داشته باشند اما برای ایجاد هیپرگلیسمی کافی نباشند. چنین حالتی ممکن است منجر به افزایش میزان گلوکز ناشتا[1](IGF) و یا عدم تحمل گلوکز[2] (IGT) شود. این افراد می توانند با کنترل قند خون گلیسمیک[3] شامل کاهش وزن، افزایش فعلیت های بدنی و عوامل پایین آورنده قند خون، چنین شرایطی را کنترل کنند، بنابراین این افراد به انسولین نیازی ندارند ولی افراد با تخریب وسیع سلول های بتا و بنابراین ترشح انسولین بسیار ضعیف به انسولین نیاز دارند. در تمام این موارد، این میزان اختلالات متابولیک است که درجه هیپرگلیسمی را تعیین کرده و بنابراین بر راهکارهای درمانی تاثیر می گذارد (۲ و ۳).

1. Impaired Fasting Glucose
2. Impaired Glucose Tolerance
3. Glycemic Control

۱-۱-۲ انواع دیابت

تشخیص یکی از انواع دیابت برای بیمار معمولا به شرایط فرد در زمان تشخیص بستگی دارد و بسیاری از افراد کاملا متعلق به یکی از گروه ها نیستند.

۱-۱-۲-۱ دیابت نوع یک[1]

این شکل از دیابت که تنها ۱۰-۵ درصد بیماران دیابتی را به خود اختصاص می دهد دیابت وابسته به انسولین، دیابت تیپ۱ و دیابت نوجوانی نیز نامیده می شود که از تخریب خود ایمن سلول های بتا پانکراس ناشی می شود. مارکرهای تخریب ایمنی سلول های بتا شامل اوتوآنتی بادی های جزایر لانگرهانس، اوتوآنتی بادی های انسولین، اوتوآنتی بادی های گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز و نیز اوتوآنتی بادی های تیروزین فسفریلاز می باشند. بیشتر این آنتی بادی ها در۹۰-۸۵ درصد بیماران دیابتی نوع یک یافت شده اند. در دیابت نوع یک، سرعت تخریب سلول های بتا بسیار متغیر است به این صورت که در نوزادان و کودکان، سرعت تخریب زیاد و در بزرگسالان کمتر است. تخریب خودایمن سلول های بتا می تواند به استعداد ژنتیکی فرد و فاکتورهای محیطی نیز وابسته باشد. به صورت طبیعی در بدن متابولیسم اکسیداتیو گلوکز منجر به تولید رادیکال های فعال اکسیژن می‌شود که این رادیکال ها به وسیله کاتالاز و سوپراکسید دسموتاز غیرسمی می‌شوند. هیپرگلیسمی منجر به تولید مقدار زیادی رادیکال های اکسیژن در سلول های بتا شده که آنزیم های موجود در این سلول ها قادر به غیرفعال کردن همه این رادیکال ها نیستند در نتیجه این رادیکال ها سبب آسیب به سلول های بتا و نقص در ترشح انسولین می‌شوند. از دیگر مواردی که در ترشح انسولین اختلال ایجاد می‌کند افزایش لیپید است. در حضور گلوکز، اکسیداسیون اسیدهای چرب در سلول های بتا مهار شده و جمع شدن آسیل کوآ با زنجیره طویل اتفاق می‌افتد که این آسیل کوآ ها می‌توانند مراحل ترشح انسولین را به وسیله باز کردن کانال پتاسیم سلول های بتا مهار کنند. همچنین اسیدهای چرب یا تری گلیسیریدها سنتز سرامید یا نیتریک اکساید (NO) را القا می‌کنند که هر دو در مرگ برنامه ریزی شده[2] سلول های بتا نقش دارند (۲، ۴، ۵).

1. Type 1 Diabetes
2. Programmed cell death

برخی از اشکال دیابت نوع یک علل شناخته شده ای ندارند. در برخی از این افراد، کاهش دائمی انسولین وجود دارد ولی شواهدی دال بر وجود حالت خودایمنی وجود ندارد. این شکل از دیابت نوع یک که دیابت ایدیوپاتیک[1] نامیده می شود کاملا ارثی است (۲).

۱-۱-۲-۲ دیابت نوع دو[2]

این شکل از دیابت که ۹۵-۹۰ درصد بیماران دیابتی را شامل می شود، دیابت غیر وابسته به انسولین، دیابت تیپ۲ و دیابت بزرگسالی نیز نامیده می شود و از مقاومت به انسولین[3] و کاهش نسبی (و نه مطلق) ترشح آن ایجاد می شود. این افراد برای درمان به انسولین نیازی ندارند. علل متعددی برای این شکل از دیابت وجود دارد. بیشتر این افراد، افراد چاقی هستند و چاقی به نوبه خود مقاومت به انسولین را ایجاد یا آنرا تشدید می کند. این تیپ از دیابت معمولا تا سال ها بدون تشخیص باقی می ماند چرا که هیپرگلیسمی تدریجا گسترش می یابد و در مراحل اولیه بیماری آنقدر شدید نیست تا موجب ظهور علائم بیماری شود. مقاومت به انسولین با کاهش وزن و درمان های فارماکولوژیکی بهبود می یابد اما هیچ گاه به شرایط نرمال باز نمی گردد. درصد ابتلا به این نوع دیابت، با افزایش سن، چاقی، کاهش فعالیت های بدنی و نیز در زنانی با سابقه دیابت حاملگی و افرادی با فشار خون بالا افزایش می یابد. همچنین استعداد ژنتیکی فرد نیز می تواند در این امر دخیل باشد. کاهش پاسخ دهی بافتهای محیطی مانند عضلات اسکلتی، چربی و کبد به انسولین (مقاومت به انسولین) فاکتور مهمی در ایجاد دیابت نوع ۲ می باشد که معمولاً منجر به ایجاد یک افزایش انسولین جبرانی می‌گردد ولی به دلیل وجود مقاومت انسولینی در بافتها، این میزان بالای انسولین نیز قادر به متعادل کردن گلوکز خون نمی باشد. اساس مولکولی مقاومت بخوبی شناخته نشده است ولی ممکن است تعداد گیرنده های انسولین در بافتهای هدف کاهش یافته و یا اینکه پیام دهی در مراحل متفاوت بعد از اتصال گیرنده و هورمون، اختلالاتی را داشته باشد.

از نظر برخی دانشمندان کاهش تولید و جابجایی انتقال دهنده گلوکز (GLUT4) در سلولهای چربی و سلولهای عضلانی نیز ممکن است روی دهد (۲).

1. Idiopathic Diabetes
2. Type 2 Diabetes
3. Insulin Resistance

۱-۱-۲-۳ دیابت نوع ۱/۵

در برخی موارد بیمارانی دیده می شوند که علائم آنها با انواع شایع دیابت هم خوانی ندارد. این گروه از بیماران، برخی از علائم دیابت نوع یک و برخی از علائم دیابت نوع دو را نشان می دهند و اطلاق هر یک از این دو نوع به این بیماران دشوار است. در بیماران دیابتی نوع ۱/۵ در آغاز بیماری تمام مشخصات دیابت نوع دو دیده می شود و حتی این بیماران به داروهای خوراکی نیز پاسخ می دهند، اما در آزمایش خونی که از این افراد گرفته می شود آنتی بادی های دیابت نوع یک که نشان دهنده تخریب خودایمن سلول های بتا می باشد مثبت است. این نوع دیابت معمولا در سنین ۳۵ تا ۴۵ سالگی آغاز می شود (۱).

۱-۱-۲-۴ دیابت حاملگی[1]

این نوع دیابت، عدم تحمل کربوهیدرات هاست که منجر به هیپرگلیسمی با شدت های مختلف در دوران بارداری می شود. فاکتورهای متعددی در ایجاد دیابت حاملگی دخیل اند. یکی از مهم ترین آنها افزایش مقاومت به انسولین است. مقاومت به انسولین در اواسط بارداری و به ویژه سه ماه آخر بارداری افزایش می یابد. این حالت ممکن است به دلیل افزایش بافت های چربی مادری و نیز تاثیر هورمون های جفتی باشد. زنانی که دیابت بارداری را تجربه می کنند احتمال ابتلای آنها به دیابت نوع دو پس از بارداری افزایش می یابد. (۲ و ۳).

1. Gestational Diabetes

۱-۱-۲-۵ دیابت MODY[1]

نوع دیگری از دیابت که دیابت Mody یا دیابت جوانان نیز نام دارد به علت نارسایی ژنتیکی در برخی از ژن های سازنده انسولین ایجاد می شود. این نوع دیابت که به صورت اتوزومال غالب[2] به ارث می رسد ۳ تا ۵ درصد افراد دیابتی را به خود اختصاص می دهد و معمولا در سنین قبل از ۲۵ سالگی آغاز می شود. محققین این بیماری را به ۶ نوع تقسیم کرده اند که نوع اول بسیار شبیه به دیابت نوع دو و نوع ششم آن که خاصیت بسیار سریع از بین بردن سلول های سازنده انسولین را داراست شباهت زیادی به دیابت نوع یک دارد (۳).

۱-۱-۲-۶ برخی دیگر از اشکال خاص دیابت

نقص در عملکرد انسولین می تواند به دلیل جهش در ژن های سازنده گیرنده های انسولین باشد که منجر به تغییر در عملکرد این گیرنده ها و ایجاد مقاومت به انسولین می شود.

همچنین برخی داروها و مواد شیمیایی نیز می توانند موجب اختلال در ترشح انسولین شوند. ممکن است این داروها مستقیما دیابت را ایجاد نکنند ولی در افرادی که به انسولین مقاوم اند شرایط را حادتر کنند.

علاوه بر این، برخی آنتی بادی های سیستم ایمنی می توانند به گیرنده های انسولین باند شده و از اتصال انسولین به گیرنده هایش در بافت های هدف جلوگیری کنند.

در برخی موارد نیز این آنتی بادی ها مانند آگونیست انسولین عمل کرده و در نتیجه هیپوگلیسمی را ایجاد می کنند. در جدول ۱-۱ به برخی از این اشکال خاص دیابت اشاره شده است. (۲ و ۳).

1. Maturity-Onset Diabetes of the Young
2. Dominant Autosomal

جدول ۱-۱ برخی از اشکال خاص دیابت (۳).

Other Specific Types of Diabetes

Genetic defects of beta-cell function
- Chromosome 20, HNF4α (MODY1)
- Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
- Chromosome 12, HNF1α (MODY3)
- Chromosome 13, IPF-1 (MODY4)
- Mitochondrial DNA 3243 mutation

Genetic defects in insulin action
- Type A insulin resistance
- Leprechaunism
- Rabson-Mendenhall syndrome
- Lipoatrophic diabetes

Diseases of the exocrine pancreas
- Fibrocalculous pancreatopathy
- Pancreatitis
- Trauma / pancreatectomy
- Neoplasia
- Cystic fibrosis
- Haemochromatosis

Endocrinopathies
- Cushing's syndrome
- Acromegaly
- Phaeochromocytoma
- Glucagonoma
- Hyperthyroidism
- Somatostatinoma

Drug- or Chemical-induced Diabetes
- Nicotinic acid
- Glucocorticoids
- Thyroid hormone
- Alpha-adrenergic agonists
- Beta-adrenergic agonists
- Thiazides
- Dilantin
- Pentamidine
- Vacor
- Interferon-alpha therapy

Infections
- Congenital rubella
- Cytomegalovirus

Uncommon forms of immune-mediated diabetes
- Insulin autoimmune syndrome (antibodies to insulin)
- Anti-insulin receptor antibodies
- "Stiff Man" syndrome

Other Genetic Syndromes Sometimes Associated with Diabetes
- Down's syndrome
- Friedreich's ataxia
- Huntington's chorea
- Klinefelter's syndrome
- Lawrence-Moon-Biedel syndrome
- Myotonic dystrophy
- Porphyria
- Prader-Willi syndrome
- Turner's syndrome
- Wolfram's syndrome

۱-۱-۳ پری دیابت[1]

میزان گلوکز در برخی افراد از افراد دیابتی پایین تر و از افراد غیر دیابتی بسیار بالاتر است. میزان گلوکز پلاسمای ناشتای این افراد از ۱۰۰ mg/dl بیشتر ولی از ۱۲۶ mg/dl کمتر است. تست تحمل گلوکز دهانی[2] (OGTT) این افراد نیز قند خون بالای ۱۴۰ و کمتر از ۲۰۰ را نشان می دهد. چنین افرادی به پری دیابت مبتلا هستند و خطر ابتلا به دیابت و بیماری های قلبی-عروقی در آنها بسیار بالاست (۲).

1. Pre Diabetes
2. Oral Glucose Tolerance test