

سُبْحَانَكَ يَا قُدُّوسُ



دانشگاه تبریز

دانشکده علوم طبیعی

گروه علوم جانوری

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (M.Sc)

در رشته زیست‌شناسی گرایش فیزیولوژی جانوری

عنوان

تأثیر ورزش متوسط منظم بر $TNF-\alpha$ در کلیه‌ی رت‌های دیابتی نر

استاد راهنما

دکتر فرزاد شیخ‌زاده حصارى

استادان مشاور

دکتر ناصر احمدی اصل

دکتر پیمان زارع

پژوهشگر

شهلا بابایی شورگل

شهریور ۱۳۹۲

نام خانوادگی دانشجو: بابایی شورگل	نام: شهبلا
عنوان پایان نامه: تاثیر ورزش متوسط منظم بر میزان TNF- α در کلیه‌ی رت‌های نر دیابتی	
استاد راهنما: دکتر فرزام شیخزاده	
استادان مشاور: دکتر ناصر احمدی اصل، دکتر پیمان زارع	
مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد رشته: فیزیولوژی گرایش: جانوری دانشگاه: تبریز	
دانشکده: علوم طبیعی	تاریخ فارغ التحصیلی: شهریور ۱۳۹۲
تعداد صفحه: ۷۶	
واژه‌های کلیدی: دیابت، ورزش، TNF- α ، کلیه	
<p>چکیده:</p> <p>زمینه و اهداف: بیماری دیابت یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی در سیستم اندوکراین می‌باشد که به وسیله‌ی هیپرگلیسمی تشخیص داده می‌شود و در نتیجه‌ی نقص در ترشح و یا عملکرد انسولین و یا هر دو ایجاد می‌گردد. TNF-α با مقادیر کم در بافت‌های سالم عاملی جهت پیشگیری از آپوپتوز است. اما در بیماری دیابت به نظر می‌رسد مقادیر این عامل پیش التهابی افزایش یافته و به عنوان عامل مخرب بافتی عمل کند. نارسایی‌های کلیوی حاصل از دیابت نوع ۱ سبب مشکلات زیادی در این بیماران می‌شود و ورزش با کاهش قند خون و عوارض جانبی دیابت می‌تواند به عنوان عامل کمک کننده، سبب بهبود وضعیت این بیماران گردد. بدین منظور در این تحقیق نقش TNF-α در تخریب بافت‌های کلیوی در بیماری دیابت و اثر ورزش بر سطح TNF-α در بافت کلیه را مورد بررسی قرار گرفت.</p> <p>مواد و روش‌ها: رت‌ها با وزن 250 ± 50 به صورت تصادفی در ۶ گروه ده تایی قرار گرفتند. گروه‌های آزمایشی شامل: ۱- گروه‌های ساکن (سالم و دیابتی)، ۲- گروه‌های با ورزش بلند مدت (سالم و دیابتی)، ۳- گروه‌های با ورزش کوتاه مدت (سالم و دیابتی) در نظر گرفته شدند. القای دیابت نوع ۱ با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین انجام شد. میزان پروتئین TNF-α بعد از اتمام دوره ورزش در بافت هموزن کلیه‌ها توسط الیزا سنجش گردید.</p> <p>نتایج: مقادیر پروتئین TNF-α در بافت کلیه در رت‌های تمامی گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نشان نداد.</p> <p>بحث: عدم تغییر عامل التهابی TNF-α در بافت کلیه در رت‌های دیابتی نوع ۱ نشان داد در طی ۸ هفته ابتلا به دیابت، TNF-α کلیوی در آسیب احتمالی بافت کلیه در رت‌های دیابتی نقش ندارد. همچنین مطالعه‌ی حاضر نشان داد ورزش منظم تاثیر سوئی از جهت ایجاد عوامل التهابی در بافت کلیه‌ی رت‌های سالم و دیابتی ندارد.</p>	

شکر و قدردانی

سپاس خدای را که هستی بخش است و جان آفرین، هم او که در دل هر زره ای خورشید نهاد، هم او که عقل و سببش را زیور انسان ساخت تا با کاش در عظمت بارگاهش، به مفهوم حقیقت تعالی یابد

بر خود لازم می دانم از استاد محترم، جناب آقای دکتر فرزام شیخ زاده، استادار بنهای این پیمان نامه که بارها بنهایی های ارزشمند خویش تدوین و محارث این پژوهش را میسر ساختند شکر و قدردانی نمایم.

از مساعدت های بی ثباته ی جناب آقای دکتر ناصر احمدی و پیمان زارع تقدیر و شکر می نمایم

از استادان دانشمند و پرمایه ام جناب آقای دکتر بانان خجسته و سرکار خانم دکتر حاجی که از محضر پر فیض تدریستان، بهره برده ام قدردانی می نمایم.

در پایان از کلیه کسانی که به نحوی مراد انجام این تحقیق یاری نمودند قدردانی می نمایم و موفقیت روز افزون همه ی این عزیزان را از خداوند متعال خواستارم.

تقدیم به

مقدس ترین واژه مادر لغت نامه دلم، مادر مهربانم که زندگیم را دیون مهر و عطفوت اومی دانم.

به استوارترین تکیه گاهم، دستان پر مهر پدرم

به همسرم، نشانه لطف الهی، اسطوره زندگیم، پناه محبتگیم و امید بودنم

برادر و خواهرم به بمنفران مهربان زندگیم که باهم آغاز کردیم، در کنار هم آموختیم و به امید هم به آینده چشم می دوزیم. قلمم لبریز از عشق به شاست و خوشبختی

تان منتهای آرزویم.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	چکیده
فصل اول: بررسی منابع	
۲	۱-۱: مقدمه
۴	۲-۱: دیابت قندی
۴	۱-۲-۱: طبقه بندی بیماری دیابت
۵	۱-۱-۲-۱: دیابت نوع ۱
۵	۲-۱-۲-۱: دیابت نوع ۲
۶	۳-۱-۲-۱: دیابت بارداری
۷	۴-۱-۲-۱: دیگر فرم‌های دیابت
۸	۳-۱: عوارض بیماری دیابت
۹	۱-۳-۱: عوارض ماکروواسکولار
۱۱	۲-۳-۱: عوارض میکروواسکولار
۱۱	۱-۲-۳-۱: رتینوپاتی دیابتی
۱۲	۲-۲-۳-۱: نوروپاتی دیابتی
۱۳	۳-۲-۳-۱: نوروپاتی دیابتی
۱۴	۴-۱: مکانیسم‌های پاتوژنیک درگیر در نوروپاتی
۱۴	۱-۴-۱: مسیر polyol
۱۵	۲-۴-۱: فعال شدن پروتئین کیناز C
۱۵	۳-۴-۱: محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGE)
۱۷	۴-۴-۱: مسیر استرس اکسی داتیو

۱۸ ۵-۴-۱: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)
۱۸ ۶-۴-۱: مسیر TGF- β
۱۹ ۷-۴-۱: فعال شدن فاکتور هسته ای- kB
۱۹ ۸-۴-۱: تجمع گلیکوژن
۲۰ ۹-۴-۱: نقش سایتوکین ها و کموکین ها در نوروباتی دیابتی
۲۰ ۱-۹-۴-۱: سایتوکین ها
۲۱ ۱-۱-۹-۴-۱: سایتوکین های دخیل در ترمیم بافت
۲۱ ۲-۱-۹-۴-۱: سایتوکین های دخیل در ایجاد سلول های خونی
۲۲ ۳-۱-۹-۴-۱: سایتوکین های ضد التهابی
۲۲ ۴-۱-۹-۴-۱: سایتوکین های التهابی
۲۲ ۵-۱: TNF- α
۲۲ ۱-۵-۱: کشف TNF- α
۲۳ ۲-۵-۱: ماهیت ساختاری TNF- α
۲۳ ۳-۵-۱: سلول های سازنده ی TNF- α
۲۴ ۴-۵-۱: محرک های تولید TNF- α
۲۴ ۵-۵-۱: عملکردهای TNF- α
۲۶ ۶-۵-۱: ژن TNF- α
۲۶ ۷-۵-۱: مسیر مولکولی انتقال پیام توسط TNF- α
۲۷ ۱-۷-۵-۱: TNF-R1
۲۸ ۲-۷-۵-۱: TNF-R2
۳۰ ۸-۵-۱: TNF- α و نوروباتی دیابتی
۳۲ ۶-۱: اثرات فیزیولوژیک ورزش در دیابت
۳۳ ۷-۱: اثرات سودمند ورزش در دیابت

فصل دوم: مواد و روش کار

۳۶	۱-۲: حیوانات مورد مطالعه و شرایط آزمایش
۳۶	۲-۲: پروتکل تحقیق
۳۷	۳-۲: روش القای دیابت در گروه‌های دیابتی
۳۷	۴-۲: پروتکل ورزش
۳۹	۵-۲: نمونه برداری
۳۹	۶-۲: سنجش الایزا
۴۱	۷-۲: آنالیز آماری

فصل سوم: نتایج

۴۳	۱-۳: مقایسه‌ی نتایج مقادیر TNF- α در بافت کلیه گروه‌های دیابتی ساکن و کنترل ساکن
۴۳	۲-۳: مقایسه‌ی نتایج مقادیر TNF- α در بافت کلیه رت‌های سالم با فعالیت ورزشی کوتاه مدت و بلند مدت
۴۴	۳-۳: مقایسه‌ی نتایج مقادیر TNF- α در بافت کلیه رت‌های دیابتی با فعالیت ورزشی کوتاه مدت و بلند مدت
۴۵	۴-۳: مقایسه‌ی نتایج مقادیر TNF- α در بافت کلیه رت‌های کنترل دیابتی و رت‌های سالم با فعالیت ورزشی کوتاه مدت و بلند مدت
۴۵	۵-۳: مقایسه‌ی نتایج مقادیر TNF- α در بافت کلیه رت‌های کنترل ساکن و رت‌های دیابتی با فعالیت ورزشی کوتاه مدت و بلند مدت

فصل چهارم: بحث

۴۵	۱-۴: تغییر مقادیر TNF- α در بافت کلیه
۴۹	۲-۴: اثر تمرین ورزشی بر روی مقادیر TNF- α در کلیه
۵۳	نتیجه‌گیری
۵۴	پیشنهادات
۵۶	منابع
۷۲	واژه نامه

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱: مسیر مولکولی انتقال پیام توسط TNF- α در کلیه ۲۹
- شکل ۱-۲: ورزش تردمیل گروه‌های تیمار ۳۸
- شکل ۲-۲: سنجش پروتئین توسط کیت الایزا ۴۰
- شکل ۳-۲: سنجش optical Density نمونه‌ها با دستگاه Microplate reader در طول موج ۴۵۰ nm ۴۱

فهرست نمودارها

- نمودار ۱-۳: میانگین مقادیر پروتئین TNF- α در بافت کلیه گروه‌های (SC) و (SD) ۴۳
- نمودار ۲-۳: میانگین مقادیر پروتئین TNF- α در بافت کلیه گروه‌های (SC)، (H15E)، (H60E) ۴۴
- نمودار ۳-۳: میانگین مقادیر پروتئین TNF- α در بافت کلیه گروه‌های (SD)، (D15E)، (D60E) ۴۴
- نمودار ۴-۳: میانگین مقادیر پروتئین TNF- α در بافت کلیه گروه‌های (SD)، (H15E)، (H60E) ۴۵
- نمودار ۵-۳: میانگین مقادیر پروتئین TNF- α در بافت کلیه گروه‌های (SC)، (D15E)، (D60E) ۴۶

فصل اول:

بررسی منابع

۱-۱: مقدمه

شیوع بیماری دیابت نوع یک در جامعه رو به افزایش می‌باشد به طوری که بروز سالانه دیابت نوع ۱ در ایران ۳/۷ مورد در هر هزار نفر برآورد شده است و در سراسر جهان از ۱ تا ۳۵ مورد در صد هزار نفر جمعیت زیر ۱۴ سال متغیر است [۱]. در بیماری دیابت، کلیه‌ها از اولین بافت‌هایی هستند که مورد آسیب واقع می‌شوند و نارسایی کلیوی به عنوان عامل مرگ و میر ناشی از دیابت بعد از انفارکتوس میوکارد در مقام دوم قرار دارد [۲]. تحقیقات نشان داده است که ارتباط مثبتی بین بیومارکرهای التهابی و نفروپاتی دیابتی که شایعترین علت نارسایی مرحله‌ی انتهایی بیماری‌های کلیوی^۱ (ESRD) می‌باشد، وجود دارد. از جمله بیومارکرهای التهابی سایتوکین‌ها، از قبیل $TNF-\alpha$ را می‌توان نام برد، که در پیدایش و پیشرفت تغییرات گلومرولی ایجاد شده در نفروپاتی دیابتی موثر هستند [۳] و مطالعات متعددی افزایش سطح سرمی آنها را در بیماران دیابتی ثابت کرده است [۴،۵]. $TNF-\alpha$ یک پروتئین غشا گذر با ویژگی تنظیم ایمنی و پیش التهابی است و اساساً توسط ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های توموری، سلول‌های T و فیبروبلاست‌ها تولید می‌شود [۶]. در کلیه‌ی طبیعی مقادیر $TNF-\alpha$ ناچیز است با این حال در طی بیماری دیابت ماکروفاژهای مستقر در کلیه افزایش یافته و فاکتورهای پیش التهابی تولید می‌کنند و افزایش ترشح $TNF-\alpha$ از سلول‌های تک هسته‌ای در دیابت نوع ۱ و افزایش بیان آن در سلول‌های اپیتلیال گلومرولی و همچنین سلول‌های توبولی و مزانژیال بعد از تحریک در طی التهاب دیابتی ثابت شده است [۷-۱۱]. $TNF-\alpha$ علاوه بر اینکه سبب تنگی عروق گلومرولی، احتباس سدیم، هیپرتروفی کلیه [۱۰،۱۲]، فعال ساختن پیامبرهای ثانویه، فاکتورهای رونویسی [۱۳] و افزایش نفوذپذیری اندوتلیال و در نتیجه دفع آلبومین ادرار می‌شود [۱۴]، کاسپاز ۸ را نیز فعال می‌کند که فعال شدن کاسپاز ۸ منجر به فعال شدن کاسپاز ۹ شده و

¹. End Stage Renal Disease

کاسپاز ۹ در آپوپتوز کلیه‌ی رت‌های دیابتی درگیر است [۱۵]. مجموعه فوق‌الذکر به اهمیت TNF- α در بروز نروپاتی دیابتی اشاره دارد. یکی از راه‌های پیشگیری از این عوارض انجام فعالیت‌های فیزیکی به شکل منظم است. ورزش علاوه بر اینکه با کاهش استرس اکسیداتیو [۱۶،۱۷،۱۸]، بیان ژن تنظیم‌گر آپوپتوزیس^۱ [۱۹] و افزایش بیان ژن‌های مولد فاکتور رشد اپیدرمی^۲ [۲۰]، حساسیت انسولینی بافت‌های محیطی و القای هیپوگلیسمی [۲۱،۲۲] می‌تواند سبب بهبود نسبی نروپاتی در افراد دیابتی گردد احتمالاً از طریق کاهش مقادیر بافتی TNF- α در کلیه نیز منجر به کاهش آسیب نروپاتی دیابتی می‌شود. بنابراین در این تحقیق با در نظر داشتن اهمیت TNF- α در نروپاتی دیابتی و تاثیر ورزش و فواید ورزش در افراد سالم و دیابتی بر آن شدیم تا با انجام این مطالعه اثر دوره‌های مختلف ورزش را بر روی میزان TNF- α از طریق روش الیزا تعیین کنیم .

این رساله در چهار فصل تدوین شده که فصل اول به معرفی کلیاتی راجع به دیابت و عوارض آن به خصوص نروپاتی پرداخته است. در فصل دوم چگونگی انجام مراحل عملی آزمایش شرح داده شده است. در فصل سوم به بیان نتایج حاصل از رساله پرداخته شده و در فصل چهارم نتایج حاصل با یافته‌های سایرین مقایسه شده و پیشنهادات آورده شده است.

¹ . Apoptosis Regulatory Gen

² . Epidermal Growth Factor

۱-۲: دیابت

کلمه‌ی دیابت به وسیله یک پزشک یونانی به نام Aeretaeus در قرن اول میلادی به کار برده شد. در قرن هفتم، Willis اعلام کرد که ادرار دیابتی‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای شیرین است. وجود قند در ادرار دیابتی‌ها در سال ۱۷۵۵ توسط Dobson ثابت شد [۲۳]. دیابت یک بیماری متابولیک همراه با افزایش قند خون است که ممکن است به دلیل کاهش ترشح انسولین از غده‌ی لوزالمعده، یا مقاومت به انسولین و یا هر دو همراه با افزایش تولید گلوکز از کبد باشد [۲۴]. هیپرگلیسمی مزمن مجموعه‌ای از عوارض را به دنبال دارد که منجر به آسیب ارگان‌های مختلف و اختلال در عملکرد آنها می‌شود. افراد مبتلا به این بیماری طول عمر کمتری دارند و به طور متوسط امید به زندگی آنها ۱۰-۷ سال از جمعیت عمومی کمتر است [۲۵]. امروزه حدود ۵٪ از مرگ و میرها به دلیل این بیماری است که ممکن است در ۱۰ سال آینده به ۵۰٪ افزایش یابد [۲۶]. سازمان بهداشت جهانی تخمین زده است حدود ۱۷۱ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به این بیماری هستند که این میزان تا سال ۲۰۳۰ به ۳۶۶ میلیون نفر افزایش می‌یابد [۲۷، ۲۸]. این افزایش شیوع دیابت به علت افزایش سن جمعیت در کشورهای مختلف، افزایش رشد جمعیت به ویژه در بین جوامعی که از نظر نژادی استعداد بیشتری به دیابت دارند و افزایش شیوع چاقی به علت کم تحرکی، مصرف بیشتر قندهای ساده و غذاهای با کالری بالا است. در کشور ما نیز نزدیک به ۳/۷ 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 [۲۹].

۱-۲-۱: طبقه بندی بیماری دیابت

به طور کلی بیماری دیابت به چهار گروه عمده تقسیم می‌شود [۳۰].

۱-۲-۱: دیابت نوع ۱

این نوع دیابت، دیابت وابسته به انسولین^۱ (IDDM) نیز نامیده می‌شود [۳۱] و یکی از بیماری‌های مزمن دوران کودکی می‌باشد که در نتیجه کمبود ترشح انسولین در اثر تخریب خود ایمنی سلول‌های بتای پانکراس ایجاد می‌شود. در این بیماران کمبود ترشح و یا کاهش عملکرد انسولین منجر به اختلال متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌گردد. این نوع دیابت بیشتر در بین سنین ۷ تا ۱۵ سال آغاز می‌شود. هرچند که امکان ایجاد آن در هر سنی وجود دارد. هنوز هیچ عامل پیشگیری کننده از دیابت نوع ۱، شناخته نشده است [۳۲]. بروز سالانه دیابت نوع ۱ را در ایران ۳/۷ مورد در هر صد هزار نفر برآورد کرده‌اند. این رقم در سراسر جهان از ۱ تا ۳۵ مورد در هر صد هزار نفر جمعیت زیر ۱۴ سال متغیر است. بروز دیابت نوع ۱ را در دنیا رو به افزایش می‌دانند [۱]. این بیماری دارای دو زیرگروه بزرگ می‌باشد: دیابت شیرین خود ایمن^۲ (a1) و دیابت شیرین ایدیوپاتیک^۳ (b1) [۳۳]. دیابت نوع a1 با تخریب سلول‌های β جزایر لانگرهانس پانکراس ایجاد می‌شود [۳۴] و با مثبت بودن آزمایش پلاسمای خون به اتوانتی بادی‌های جزیره‌ای مشخص می‌گردد [۳۵]. در حالی که دیابت نوع b1 با واسطه‌ی غیر ایمنی بروز می‌کند و کمبود شدید انسولین نیز نامیده می‌شود [۳۶] و با منفی بودن آزمایش پلاسمای خون به اتوانتی بادی‌های جزیره‌ای، تشخیص داده می‌شود.

۱-۲-۲: دیابت نوع ۲

^۱ . Insulin-dependent Diabetes Mellitus

^۲ . Autoimmune Diabetes Mellitus

^۳ . Idiopathic

این نوع دیابت، دیابت قندی غیروابسته به انسولین^۱ (NIDDM) نیز نامیده می‌شود. شایعترین نوع دیابت بوده و ۹۰٪ موارد بیماری را به خود اختصاص داده است. شیوع دیابت نوع ۲ پیوسته در حال افزایش می‌باشد [۳۷] به طوری که میزان بروز دیابت نوع ۲ در کودکان تقریباً ده برابر شده است و نزدیک به ۵۰٪ بیماران، دارای دیابت نوع ۲ می‌باشند [۳۸]. دیابت نوع ۲ با سه ناهنجاری پاتوفیزیولوژیک: اختلال ترشح انسولین، مقاومت محیطی به انسولین و تولید بیش از حد گلوکز به وسیله کبد مشخص می‌شود. چاقی به ویژه از نوع مرکزی در دیابت نوع ۲ بسیار شایع است. برخی از محصولات بیولوژیکی که توسط سلول‌های چربی تولید می‌شوند (نظیر لپتین^۲، تومور نکروز فاکتور آلفا^۳، اسید چرب آزاد) سبب تداخل در مراحل تولید انسولین، عملکرد انسولین و نیز تعدیل وزن بدن شده و ممکن است در ایجاد مقاومت به انسولین نقش داشته باشند. در مراحل اولیه این بیماری علی‌رغم مقاومت به انسولین تحمل گلوکز در حد طبیعی باقی می‌ماند، چون سلول‌های بتای پانکراس با افزایش تولید انسولین این مشکل را جبران می‌کنند. با پیشرفت مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی جبرانی، جزایر پانکراس قادر به حفظ و تداوم افزایش انسولین خون نخواهند بود که در این حالت عدم تحمل به گلوکز ایجاد شده و کاهش بیشتر انسولین و افزایش تولید کبدی گلوکز، منجر به بروز دیابت آشکار همراه با هیپرگلیسمی ناشتا می‌شود و در نهایت ممکن است نارسایی سلول‌های بتا رخ دهد [۳۹].

۳-۱-۲-۱: دیابت بارداری^۴

به عدم تحمل گلوکز با شدت متغیر که اولین بار در طی بارداری شروع و یا تشخیص داده شود، دیابت بارداری گفته می‌شود [۴۰] یا دیابت بارداری به شرایطی اطلاق می‌گردد که سطح گلوکز خون

^۱. Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus

^۲. Leptin

^۳. Tumor Necrosis Factor Alpha

^۴. Gestational Diabetes

در طی بارداری بالا رفته و علائم دیابت در خانم بارداری که قبلاً دیابت برایش تشخیص داده نشده، دیده شود [۴۱]. زمانی که فرد قادر به ترشح انسولین کافی جهت جبران افزایش تغذیه در طی بارداری همچنین افزایش تولید چربی و هورمون‌های ضدانسولین که در حین بارداری تولید می‌شوند مانند هورمون جفتی انسان، پرولاکتین، کورتیزول و پروژسترون نباشد، دیابت بارداری ایجاد می‌شود. در دیابت بارداری میزان پاسخ انسولین به ازای هر واحد تحریک گلیسمی (اندکس انسولینوزنیک) تنها نصف مقداری است که در بارداری طبیعی دیده می‌شود. تست‌های تحریکی اختصاصی افزایش حساسیت سلول‌های بتا به گلوکز و اسیدهای آمینه را در بارداری طبیعی نشان داده‌اند، در حالی که این پاسخ در خانم‌های دارای دیابت بارداری به طور واضح پایین‌تر است [۴۲، ۴۳]. تقریباً ۷٪ حاملگی‌ها با دیابت بارداری عارضه‌دار شده و منجر به ابتلای بیش از ۲۰۰ هزار نفر در سال می‌شود. شیوع دیابت بارداری بسته به جمعیت مورد مطالعه و تست‌های تشخیصی از ۱ تا ۱۴ درصد گزارش شده است [۴۴]. در ایران براساس مطالعه‌های انجام گرفته توسط مرکز تحقیقات و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، شیوع دیابت بارداری در شهر تهران را معادل ۷/۴٪ گزارش کرده‌اند [۴۵].

۱-۲-۱-۴: دیگر فرم‌های دیابت

نقص ژنتیکی در رسپتورهای انسولین، بیماری‌های اگزوکترین پانکراس (پانکراتیک مزمن-سیستیک فیبروزیس- هموکرومانور)، اندوکرینوپاتی، عفونت و داروها (نیکوتینیک اسید- گلوکو کورتیکوئید- نیلزبدها- مهارکننده‌های پروتئاز) از جمله عواملی هستند که بیماری دیابت را ایجاد می‌کنند [۴۶].

۱-۲-۱-۴-۱: دیابت القا شده با استرپتوزوتوسین^۱ (STZ)

تخریب سلول‌های پانکراس که از طریق جراحی یا با استفاده از سم انجام می‌گیرد برای القای دیابت و مطالعه عوارض افزایش قند خون در حیوانات استفاده می‌شود [۴۷]. روش‌های غیر جراحی که شامل استفاده از STZ [۴۸] و alloxan می‌باشد برای آسیب سلول‌های پانکراس و القای دیابت بیشتر ترجیح داده می‌شوند [۴۹]. استرپتوزوتوسین (2-deoxy-D-glucos) یک آنتی بیوتیک است که از N-metil-N-nitrozoure مشتق می‌شود و توسط Streptomyces achromogenes تولید می‌گردد [۵۰]. زمانی که STZ در دوزهای مختلف (۲۵-۱۰۰ mg/kg) توسط تزریق داخل صفاقی یا داخل وریدی وارد خون می‌شود [۵۱] به وسیله‌ی انتقال دهنده‌ی glutathione-2 glucose به سلول‌های β پانکراس منتقل شده و با اتم‌های نیتروژن و اکسیژن که در خارج از حلقه‌ی DNA قرار گرفته‌اند واکنش می‌دهد و در نهایت سبب نابودی DNA می‌شود. STZ از طریق تخریب انتخابی سلول‌های β تولید کننده‌ی انسولین و القای آپوپتوز و نکروز در این سلول‌ها دیابت نوع ۱ را ایجاد می‌کند [۵۲،۵۳].

۱-۳: عوارض بیماری دیابت

اثرات مستقیم و غیر مستقیم دیابت بر روی عروق بدن انسان عامل اصلی مرگ و میر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ می‌باشد. به طور کلی اثرات مضر قند خون بالا شامل دو بخش است: عوارض مربوط به عروق بزرگ و عوارض مربوط به عروق کوچک [۵۴].

¹. Streptozotocin

۱-۳-۱: عوارض مربوط به عروق بزرگ^۱:

عوارض ماکروواسکولار دیابت در اثر تغییرات ایجاد شده در عروق خونی متوسط تا بزرگ بدن ایجاد می‌شوند. دیواره عروق ضخیم و اسکروزه شده و به وسیله پلاک مسدود می‌گردند. این تغییرات در افراد دیابتی با شیوع بیشتر و سریعتر اتفاق می‌افتد [۵۴]. بیماری شریان کرونر، بیماری عروق مغزی و بیماری عروق محیطی سه نوع اصلی از عوارض ماکروواسکولار دیابت هستند [۵۵].

✓ بیماری شریان کرونر: تقریباً تمام دلایل مرگ و میر دیابت مربوط به عوارض قلبی عروقی می‌باشد که مهمترین آن به دلیل درگیری عروق کرونر است. دیابت علاوه بر اینکه سبب آترواسکلروز عروق کرونر می‌گردد، شانس درمان پذیری افراد مبتلا را نیز کاهش می‌دهد [۵۶]. به طوری که انفارکتوس میوکارد^۲ (MI) در مردان دیابتی دو و در زنان دیابتی سه برابر شایع‌تر است و احتمال بروز عوارض و وقوع MI در افراد دیابتی برای بار دوم خیلی بیشتر است [۵۴].

✓ بیماری عروق مغزی: سکته‌ی مغزی چهارمین علت شایع مرگ و میر در بسیاری از کشورهای جهان می‌باشد [۵۷]. شایع‌ترین نوع سکته‌ی مغزی، نوع ترومبوتیک است که در راس علل آن، انسداد عروقی ناشی از روند آترواسکلروز قرار دارد. اگر چه تاثیر مستقیم دیابت در سکته‌ی مغزی نوع هموراژیک هنوز مبهم است ولی در مورد نوع ترومبوتیک این تاثیر انکار ناپذیر است [۵۸، ۵۹].

✓ بیماری عروق محیطی: بیماری‌های انسدادی در عروق محیطی در دیابتی‌ها سه برابر بیشتر است. شکل شدید بیماری‌های انسدادی در اندام تحتانی مسئول افزایش بروز گانگرن و متعاقب آن قطع عضو در دیابتی‌ها می‌باشد [۵۴].

مکانیسم پاتولوژیک مرکزی در ایجاد عوارض ماکروواسکولار دیابت بروز آترواسکلروز است که منجر به باریک شدن دیواره‌ی شریان‌ها در سراسر بدن می‌شود. آترواسکلروز یک حادثه‌ی مزمن

^۱ . Macrovascular

^۲ . Myocardial Infarction

التهابی است و با آسیب دیواره‌ی شریان‌های محیطی یا سیستم عروق کرونر ایجاد می‌شود. در نتیجه‌ی آسیب اندوتلیال و التهاب، لیپیدهای اکسید شده از ذرات LDL^۱ (لیپوپروتئین کم چگال) در دیواره‌ی اندوتلیال شریان‌ها جمع می‌شوند. سپس مونوسیت‌ها در دیواره‌ی شریان‌ها نفوذ می‌کنند و با تبدیل شدن به ماکروفاژ سبب انباشته شدن لیپیدهای اکسید شده به صورت سلول‌های حبابی شکل^۲ می‌گردند. سلول‌های حبابی شکل تکثیر ماکروفاژها و جذب لنفوسیت‌های T را تحریک می‌کنند. لنفوسیت‌های T نیز سبب تکثیر عضلات صاف و تجمع کلاژن در دیواره‌ی شریان‌ها می‌شوند. نتیجه‌ی نهایی این فرایند تشکیل ضایعات آترواسکلروتیک غنی از چربی با یک کلاهک فیبری^۳ است که پارگی این ضایعه منجر به انفارکتوس عروقی حاد می‌شود [۵۵، ۶۰].

شواهد قوی از افزایش چسبندگی و انعقاد پلاکت‌ها در بیماری دیابت وجود دارد [۵۵]. پلاکت‌ها با تولید پروستاگلاندین^۴ موجب تنگ شدن بیشتر عروق می‌شوند، همچنین فعال کننده پلاسمینوژن و در نتیجه فعالیت فیبرینولیتیک^۴ در افراد دیابتی کم می‌شود روی هم رفته در یک بیمار دیابتی شریان‌ها دارای مجرای باریک‌تر و ناهموارتری نسبت به افراد سالم می‌باشند و خون نیز مستعد انعقاد و تشکیل ترومبوز است [۶۱].

فرآیند آترواسکلروز را می‌توان در دو مرحله خلاصه نمود: [۶۲] مرحله اول - مرحله پیشرفت تدریجی که به پیدایش پلاک آترومی در دیواره رگ‌ها و تنگی آنها منجر می‌شود. مرحله دوم - مرحله سریعاً پیش رونده، که در اثر پارگی پلاک آترومی می‌تواند به ایجاد ترومبوس و ایسکمی حاد بینجامد. از میان عوامل خطرزا، برخی عوامل بیشتر در مرحله اول اثر دارند که اصطلاحاً آتروژنیک نامیده می‌شوند (از جمله کلسترول بالا و HDL پایین) و برخی بیشتر در مرحله دوم عمل می‌نمایند که عوامل ترومبوژنیک گفته می‌شوند (مانند افزایش انعقادپذیری خون) [۶۳].

^۱ . Low-density Lipoprotein

^۲ . Foam Cells

^۳ . Fibrous Cap

^۴ . Fibrinolysis

۱-۳-۲: عوارض مربوط به عروق کوچک^۱

بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ بسیار مستعد به عوارض میکروواسکولار می‌باشند. این عوارض به ندرت در ۵ سال نخست تشخیص بیماری مشاهده می‌شوند و به طور تقریبی هرگز قبل از بلوغ دیده نمی‌شوند [۶۴].

۱-۳-۲-۱: رتینوپاتی^۲ دیابتی

یکی از عوارض عروقی دیابت رتینوپاتی است. رتینوپاتی شدیدترین عارضه چشمی دیابت می‌باشد. پیشرفت‌های درمانی در طی ۴۰ سال گذشته باعث کاهش خطر کوری ناشی از آن شده است. اما از آنجایی که بیماری دیابت بسیار شایع است. رتینوپاتی به عنوان یک مشکل مهم به شمار می‌آید. دیابت علت اصلی نابینایی در سنین ۲۰ تا ۷۴ سالگی می‌باشد. اهمیت این مساله از آنجا مشخص می‌شود که احتمال بروز نابینایی در افراد مبتلا به دیابت، ۲۵ برابر بیشتر از افراد غیرمبتلا به دیابت است [۶۵]. گشاد شدن وریدها اولین علامتی است که در رتینوپاتی به چشم می‌خورد و بعداً آنوریسم‌هایی^۳ که مشابه خونریزی‌های نقطه‌ای شکل می‌باشند، پیدا می‌شوند. رتینوپاتی دیابتی معمولاً به دو مرحله غیرپرولیفراتیو^۴ و پرولیفراتیو^۵ تقسیم می‌شود. رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو اواخر دهه اول یا اوایل دهه دوم بیماری ظاهر می‌گردد. همه افراد مبتلا به رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو دچار رتینوپاتی پرولیفراتیو نخواهند شد، ولی هر چه بیماری غیرپرولیفراتیو شدیدتر باشد شانس تبدیل آن به بیماری پرولیفراتیو طی مدت ۵ سال بیشتر می‌شود. این مساله فرصت مناسبی را برای تشخیص به موقع و

¹ . Microvascular

² . Retinopathy

³ . Aneurysm

⁴ . Nonproliferative Diabetic Retinopathy

⁵ . Proliferative Diabetic Retinopathy