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 یادگیری و حافظه در رت های نر نژاد ویستار

اساتید راهنما:
دکتر مرتضی بهنام رسولی
دکتر علی مقیمی

استاد مشاور:
دکتر مسعود فریدونی

نگارش:
ساره رستمی

تیرماه ۸۹

بسم الله الرحمن الرحیم

تقدیم به وجود مقدس مادرم

که آینه آب است

و چشم های مهربان پدرم

که آینه آفتاب است

و خواهران عزیزم

که سرچشمه لطفند و محبت

تقدیر و تشکر

سپاس خدایی را که در همه حال نگاهدار و محافظ ماست. خدایی که دائم اللطف است و قدیم الاحسان. آموختنی های این پایان نامه حاصل یاری خوبانی است که تا به امروز در تاریکی ابهام لحظه های بی پاسخم روشنی را به من هدیه دادند و این فراز را بر من هموار نمودند. یاریشان را می ستایم و نامشان را در اولین لوح ماندگارم می نگارم.

از پدر و مادر دلسوز و خواهران مهربانم که در طول دوران تحصیل و زندگیم همواره پشتیبان و مشوقم بودند صمیمانه سپاسگزارم.

از جناب آقای دکتر مرتضی بهنام رسولی که راهنمایی اصلی پایان نامه بر دوش ایشان بود و با بردباری و مهربانی مرا در به ثمر رساندن این پایان نامه یاری کردند قدردانی می کنم. از راهنمایی های ارزنده دکتر علی مقیمی و مشاوره های دقیق و راه گشای دکتر مسعود فریدونی صمیمانه تشکر می نمایم و خوشحالم که افتخار شاگردی این اساتید گرانقدر نصیب اینجانب گردید. از جناب آقای دکتر سید محمود حسینی که امکانات لازم جهت انجام بخشی از پایان نامه را در دانشکده پزشکی فراهم نمودند و مرا از راهنمایی های بی دریغشان بهره مند کردند سپاسگزارم.

همچنین از دوست و خواهر خوبم خانم بهدخت مومنی که وجودش در کنارم سراسر مایه امید و دلگرمی بود تقدیر و تشکر مخصوص دارم و بهترین ها را برایش آرزومندم. در نهایت از همه دوستانی که مرا در این راه همراهی نمودند تشکر می کنم.

فهرست مطالب

فصل اول

۱-کلیات..... ۱

۱-۱-دیابت..... ۱

۱-۱-۱-مقدمه ای بر انسولین..... ۱

۱-۱-۲-مکانیسم ترشح انسولین از سلول های جزایر لانگرهانس..... ۳

۱-۱-۳-تعریف دیابت..... ۴

۱-۱-۴-تاریخچه دیابت..... ۵

۱-۱-۵-فراوانی دیابت در جهان..... ۷

۱-۱-۶-چگونگی تشخیص دیابت..... ۸

۱-۱-۷-انواع دیابت..... ۸

۱-۱-۷-۱-دیابت نوع یک..... ۸

۱-۱-۷-۲-دیابت نوع دو..... ۹

۱-۱-۷-۳-دیابت قندی حاملگی..... ۱۰

۱-۱-۸-ایجاد دیابت تجربی..... ۱۰

۱-۱-۸-۱-القا دیابت نوع یک با استفاده از استرپتوزوتوسین..... ۱۱

۱-۱-۸-۱-۱-استرپتوزوتوسین و مکانیسم عملکرد آن..... ۱۱

۱-۱-۸-۲-القا دیابت نوع دو با استفاده از فروکتوز..... ۱۲

۱-۱-۸-۲-۱-فروکتوز و مکانیسم عملکرد آن..... ۱۲

۱-۱-۹-عوارض و اختلالات دیابت..... ۱۴

۱-۲-حافظه و یادگیری..... ۱۵

۱-۲-۱-تعریف حافظه..... ۱۵

۱-۲-۲-انواع حافظه..... ۱۵

۱-۲-۲-۱-حافظه ساده یا اخباری..... ۱۵

۱-۲-۲-۲-حافظه ابزاری یا پیچیده..... ۱۶

۱-۲-۳-تعریف یادگیری..... ۱۷

۱-۲-۴-انواع یادگیری..... ۱۷

۱-۲-۴-۱-یادگیری ارتباطی..... ۱۸

۱-۲-۴-۲-یادگیری غیر ارتباطی یا ساده..... ۱۹

۱-۲-۴-۳-یادگیری پیچیده..... ۲۰

۱-۲-۵-مناطق ویژه مغز در فرآیند حافظه..... ۲۱

۱-۲-۶-هیپوکامپ و نقش آن در یادگیری و حافظه..... ۲۲

۱-۳-دیابت و یادگیری..... ۲۳

۱-۳-۱-انسولین و گیرنده انسولین در مغز..... ۲۳

۱-۳-۲-منشا انسولین در سیستم عصبی مرکزی..... ۲۴

۱-۳-۳-عملکرد انسولین مغزی..... ۲۵

۱-۳-۴-نقش انسولین در حافظه..... ۲۶

۱-۳-۵-عوارض دیابت بر سیستم عصبی مرکزی..... ۲۹

۱-۳-۵-۱-تغییرات ساختاری..... ۲۹

۱-۳-۵-۲-تغییرات فراساختاری..... ۳۰

۱-۳-۵-۳-تغییرات نوروشیمیایی و سیناپسی..... ۳۰

۱-۳-۵-۴-تغییر در غلظت برخی هورمون ها..... ۳۱

۱-۳-۵-۵-تغییرات الکتروفیزیولوژی..... ۳۱

۱-۳-۵-۶-عوارض عصب شناختی..... ۳۱

۱-۳-۵-۷-عوارض عروقی..... ۳۲

۱-۳-۵-۸-عوارض شناختی..... ۳۲

۱-۳-۶-برخی عوامل و مکانیسم های دخیل در اختلالات شناختی.....۳۳

۱-۳-۶-۱-اختلال در تکثیر سلولی.....۳۴

۱-۳-۶-۲-نقص در انسولین و گیرنده آن.....۳۵

۱-۳-۶-۳-نقص در پپتید C.....۳۶

۱-۳-۶-۴-پیری.....۳۶

۱-۳-۶-۵-اختلال در سیستم فاکتور رشد شبه انسولین.....۳۷

۱-۳-۶-۶-مقاومت به انسولین.....۳۷

۱-۳-۶-۷-تغییر در غلظت قند خون.....۳۸

۱-۳-۶-۸-عوارض عروقی.....۳۹

۱-۳-۶-۹-تغییرات پیش سیناپسی و پس سیناپسی.....۳۹

۱-۳-۶-۱۰-نقص در آنزیم تجزیه کننده انسولین.....۴۰

۱-۳-۶-۱۱-افزیش میزان گلوکوکورتیکوئید ها.....۴۰

۱-۳-۷-دیابت و آلزایمر.....۴۱

فصل دوم

۲-مواد و روش ها.....۴۴

۲-۱-مواد و وسایل.....۴۴
۲-۱-۱-حیوان آزمایشگاهی و نگهداری آن.....۴۴
۲-۲-روش ها.....۴۵
۲-۲-۱-روش کار.....۴۵
۲-۲-۱-۱-القا دیابت نوع یک.....۴۵
۲-۲-۱-۲-القا دیابت نوع دو.....۴۶
۲-۲-۲-روش اندازه گیری قند خون.....۴۶
۲-۲-۳-روش انجام تست تحمل گلوکز.....۴۷
۲-۲-۴-روش محاسبه فاکتور FIRI (Fasting Insulin Resistance Index).....۴۷
۲-۲-۵-روش خون گیری.....۴۷
۲-۲-۶-اندازه گیری برخی از فاکتور های بیوشیمیایی خون.....۴۸
۲-۲-۷-بررسی حافظه.....۴۸
۲-۲-۷-۱-بررسی حافظه فضایی.....۴۹
۲-۲-۷-۱-۱-روش انجام تست ماز آبی موریس.....۵۰
۲-۲-۷-۲-بررسی حافظه احترازی.....۵۱
۲-۲-۷-۲-۱-روش انجام تست شاتل باکس.....۵۲

۲-۲-۸-روش انجام آنالیز آماری.....۵۲

فصل سوم

۳-نتایج.....۵۳

۳-۱-نتایج مربوط به تست تحمل گلوکز در دو گروه کنترل و دیابت نوع دو.....۵۳

۳-۲-نتایج مربوط به بررسی فاکتور FIRI در دو گروه کنترل و دیابت نوع دو.....۵۵

۳-۳-نتایج مربوط به بررسی تغییرات وزن بدن در طول دوره آزمایش در گروه های کنترل و دیابتی.....۵۵

۳-۴- نتایج مربوط به بررسی تغییرات گلوکز خون در طول دوره آزمایش در گروه های کنترل و دیابت.....۵۶

۳-۵-نتایج مربوط به اندازه گیری برخی از فاکتور های بیوشیمیایی خون در گروه های کنترل و دیابتی.....۵۸

۳-۵-۱-مقایسه فاکتور های بیوشیمیایی خون در گروه های کنترل و دیابتی.....۵۸

۳-۶-نتایج تست حافظه فضایی با استفاده از ماز آبی موریس.....۶۱

۳-۶-۱-مقایسه مدت زمان لازم برای رسیدن به سکوی پنهان (هدف) در روز های آزمون فراگیری (اکتساب) در گروه های کنترل و دیابتی.....۶۲

۳-۶-۲- مقایسه میزان مسافت طی شده برای رسیدن به سکوی پنهان (هدف) در روز های آزمون فراگیری (اکتساب) در گروه های کنترل و دیابتی.....۶۳

۳-۶-۳-نمایش مسیر حرکت از نقطه شروع تا نقطه نهایی (سکوی پنهان) در روز اول و چهارم آزمون فراگیری در گروه های کنترل و دیابتی.....۶۴

۳-۶-۴-مقایسه زمان صرف شده بوسیله حیوان در ربع هدف در ششمین روز آزمایش (آزمون حافظه)
در گروه های کنترل و دیابتی..... ۶۵
۳-۶-۵- مقایسه زمان صرف شده بوسیله حیوان در ربع هدف در دوازدهمین روز آزمایش.(آزمون حافظه)
در گروه های کنترل و دیابتی..... ۶۶
۳-۶-۶-مقایسه درون گروهی زمان صرف شده بوسیله حیوان در ربع هدف در ششمین و دوازدهمین روز
آزمایش در گروه های کنترل و دیابتی..... ۶۷
۳-۶-۷-نمایش مسیر حرکت رت ها در ششمین و دوازدهمین روز آزمایش در گروه های کنترل و دیابتی.... ۶۸
۳-۷-نتایج تست حافظه احترازی غیر فعال با استفاده از شاتل باکس..... ۶۹
۳-۷-۱-مقایسه تاخیر اولیه (Initial Latency) در گروه های کنترل و دیابتی..... ۷۰
۳-۷-۲-مقایسه تاخیر در زمان ورود به محفظه تاریک ۲۴ ساعت پس از اعمال شوک (STL_{24h})
در گروه های کنترل و دیابتی..... ۷۱
۳-۷-۳- مقایسه تاخیر در زمان ورود به محفظه تاریک ۴۸ ساعت پس از اعمال شوک (STL_{48h}) در
گروه های کنترل و دیابتی..... ۷۲

فصل چهارم

۴- بحث..... ۷۳

۴-۱-شواهد مربوط بر دیابتی شدن رت ها..... ۷۳

۴-۲-مقایسه اثرات دیابت نوع یک و دیابت نوع دو بر یادگیری و حافظه فضایی با استفاده از ماز آبی موریس..... ۷۴

۴-۳- مقایسه اثرات دیابت نوع یک و دیابت نوع دو بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال با استفاده از شاتل باکس..... ۷۵

۴-۴-رابطه دیابت با اختلالات هیپوکامپی..... ۷۷

نتیجه گیری..... ۷۹

پیشنهادات..... ۸۰

فصل پنجم

۵-منابع..... ۸۱

چکیده

دیابت اختلال متابولیکی شایعی است که قسمت های مختلف بدن بویژه سیستم عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار می دهد. هر دو نوع دیابت یک و دو دارای اثرات نامطلوبی بر عملکرد های شناختی از قبیل یادگیری و حافظه بوده و خطر ابتلا به زوال عقل و آلزایمر را افزایش می دهند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی مقایسه ای اثرات دیابت نوع یک و دو بر یادگیری، حافظه فضایی و حافظه احترازی در رت بوده است. بدین منظور رت های نر ویستار به سه گروه هفت تایی شامل کنترل، دیابتی نوع یک و دیابتی نوع دو تقسیم شدند. القای دیابت نوع یک با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین با دوز ۶۰mg/kg و القای دیابت نوع دو با تجویز خوراکی فروکتوز ۱۰٪ در آب آشامیدنی به مدت هشت هفته انجام شد. شش هفته پس از تائید دیابت نوع یک و دو یادگیری و حافظه فضایی رت ها به وسیله ماز آبی موریس و حافظه احترازی غیرفعال آن ها بوسیله شاتل باکس بررسی شد. در ماز آبی گروه دیابتی نوع یک در مقایسه با کنترل افزایش معنی داری را در مسافت طی شده و زمان رسیدن به سکو در آزمون اکتساب و کاهش معنی داری را در زمان سپری شده در ربع هدف در آزمون جستجوگری نشان داد در حالیکه در گروه دیابتی نوع افزایش پارامترهای مربوط به آزمون اکتساب معنی دار نبوده و کاهش زمان سپری شده در ربع هدف در آزمون جستجوگری تنها در روز ۱۲ معنی دار بود. در عین حال تفاوتی بین گروه های دیابتی وجود نداشت. همچنین در تست رفتار احترازی غیرفعال، تاخیر در زمان ورود به محفظه تاریک در گروه های دیابتی در مقایسه با کنترل بطور معنی داری کاهش یافت که این کاهش در ۲۴ ساعت بعد از اعمال شوک در گروه دیابتی نوع دو کمتر از دیابتی نوع یک بود. اختلال در یادگیری فضایی در دیابت نوع یک بارزتر و سریعتر است بطوریکه یادگیری ماز آبی در رت های دیابتی نوع دو با گذشت زمان دچار اختلال می شود. سرعت وقوع هیپرگلیسمی و یا فقدان سریع انسولین در دسترس در دیابت نوع یک می تواند بروز سریعتر اختلالات شناختی در دیابت نوع یک را توجیه کند. اما در رابطه با یادگیری احترازی غیر فعال در هفته هشتم این اختلال در هر دو نوع دیابت یک و دو به طور بارز دیده می شود و به نظر می رسد که این اختلال در دیابت نوع دو شدیدتر است. از آنجائیکه مطالعات در این زمینه بسیار اندک است این یافته احتیاج به بررسی های بیشتری دارد.

کلمات کلیدی: دیابت نوع یک، دیابت نوع دو، یادگیری و حافظه فضایی، یادگیری احترازی غیرفعال، رت.

مقدمه

دیابت یک اختلال متابولیک پیچیده با علت شناسی گوناگون است که به وسیله هیپرگلیسمی مزمن در نتیجه عدم ترشح کافی انسولین و یا اختلال در عملکرد انسولین ایجاد می شود. دیابت روی قسمت های مختلف بدن از قبیل کلیه، عضله، شبکیه، عروق خونی (کوچک و بزرگ) و سیستم عصبی محیطی و مرکزی اثر می گذارد و نوروپاتی مرکزی یکی از شایع ترین عوارض آن است. اختلال شناختی مرتبط با دیابت از دهه ۱۹۲۰ در مطالعات پزشکی شناسایی شد و از آن به بعد تحقیقات بیشماری در جمعیت های انسانی و حیوانی به منظور بررسی اثر هر یک از انواع دیابت بر اختلالات شناختی و شناسایی مکانیسم های درگیر صورت گرفته است. همچنین در این رابطه مطالعات فراوانی در زمینه بهبود اختلالات شناختی ناشی از دیابت با استفاده از دارو های گیاهی و شیمیایی انجام شده است. علی رغم نتایج متناقضی که وجود دارد در اغلب موارد بیان می شود که هر دو نوع دیابت یک و دو دارای اثرات نامطلوبی بر عملکرد های شناختی از قبیل هوشیاری، کارایی روانی حرکتی، توانایی تجسم فضایی، تمرکز بصری، انعطاف پذیری ذهنی، سرعت پردازش اطلاعات و حافظه و یادگیری بوده و خطر ابتلا به زوال عقل و آلزایمر را افزایش می دهند. در این رابطه دو ناحیه قشر مغز و هیپوکامپ به میزان زیادی تحت تأثیر هیپرگلیسمی قرار می گیرند و استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی به عنوان دو فرایند پاتولوژیک در برخی نواحی مغزی از جمله هیپوکامپ اتفاق می افتد. امروزه دیابت و آلزایمر از بزرگترین مشکلات جامعه بشری است و با وجود مطالعات بیشماری که در زمینه اثر دیابت نوع یک و دو بر اختلالات شناختی صورت گرفته است اما مطالعاتی که اثرات همزمان دو نوع دیابت را بر اختلالات شناختی بررسی کند بسیار اندک است. فرضیه هایی که در تحقیق مورد آزمایش و بررسی قرار گرفتند:

۱- هر دو نوع دیابت یک و دو سبب اختلال در یادگیری و حافظه می شوند.

۲- با توجه به مکانیزم متفاوت بروز دیابت نوع یک و دو، آیا اثرات هیپرگلیسمی ناشی از دیابت نوع یک و دو بر عملکرد های شناختی از قبیل یادگیری و حافظه یکسان است؟

۳- هیپر گلیسمی ناشی از دیابت نوع یک اختلالات شدیدتری در یادگیری و حافظه به وجود می آورد.

هدف: بدین منظور در این مطالعه به بررسی همزمان و مقایسه ای اثرات دیابت نوع یک و دو بر یادگیری و حافظه با استفاده از روش مطالعات رفتاری از قبیل آزمون ماز آبی موریس و آزمون شاتل باکس

۱- کلیات

۱-۱- دیابت

۱-۱-۱-مقدمه ای بر انسولین

از نظر تکاملی انسولین هورمونی کهن است که در بعضی از جانوران از نرمتنان تا پستانداران وجود دارد. در پستانداران، انسولین هورمون بسیار مهمی است که به ویژه سرعت سنتز گلیکوژن و اسیدهای چرب را افزایش می دهد و از شکستن پروتئین و گلیکوژن جلوگیری می کند. یکی از اعمال مهم این هورمون اینست که سلول هایی از قبیل کبد، ماهیچه و چربی را تحریک می کند تا گلوکز، سایر قندها و اسیدهای آمینه را از خون برداشت کنند. در بسیاری از مناطق بدن، انسولین هموستازی گلوکز را تنظیم می کند و نیز خروجی گلوکز کبدی (به واسطه کاهش گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز) را کاهش و میزان جذب گلوکز را عمدتا در ماهیچه مخطط و بافت چربی افزایش می دهد. انسولین جذب گلوکز در گردش را به واسطه القای جابجایی ناقل گلوکز از سیتوپلاسم به طرف غشای پلاسمایی تنظیم می کند. بعد از اینکه گلوکز به وسیله ناقل گرفته می شود یا مستقیما به عنوان سوخت مصرف و یا ذخیره می شود. انسولین همچنین متابولیسم لیپید را تحت تاثیر قرار می دهد. سنتز لیپید را در کبد و سلول های چربی افزایش داده و آزادسازی اسید چرب از تری گلیسیرید را در بافت چربی و ماهیچه کاهش می دهد.

در انسان ژن انسولین بر روی بازوی کوتاه کروموزوم یازده قرار گرفته است. ژن انسولین در سلول های بتای جزائر لانگرهانس پانکراس بصورت یک پروتئین پیش ساز (پره پروانسولین) بیان می شود. پره پروانسولین بسته به نوع گونه دارای ۱۰۴ تا ۱۰۹ اسیدآمینه می باشد. انسولین یک پروتئین کوچک با وزن مولکولی حدود ۶۰۰۰ دالتون است که به وسیله اگزوسیتوز در پاسخ به افزایش سطوح گردشی گلوکز و اسیدهای آمینه بعد از یک وعده غذایی ترشح می شود. انسولین اثراتش را از طریق اتصال به گیرنده های انسولین اعمال می کند. گیرنده انسولین در اغلب بافت های بدن، چه آنهایی که حساس به انسولین اند مانند کبد، ماهیچه و چربی و چه بافت های غیر حساس به انسولین از قبیل سلول های قرمز خون و سیستم عصبی مرکزی بیان می شود.

گیرنده انسولین متعلق به خانواده تیروزین کیناز است و یک تترامر ترانس ممبرین است که از دو زیرواحد آلفا و دو زیرواحد بتا به وسیله پیوند های دی سولفید به یکدیگر متصل می شوند ساخته می شود. زیرواحد های آلفا کاملا خارج سلولی هستند و دومین های قابل اتصال به انسولین را می سازند، در حالیکه زیرواحد های بتا در سراسر غشای سلولی عبور می کنند و به وسیله پیوندهای دی سولفید متصل می شوند. جایگاه با فعالیت تیروزین کینازی روی دومین سیتوپلاسمی زیرواحد بتا قرار دارد.

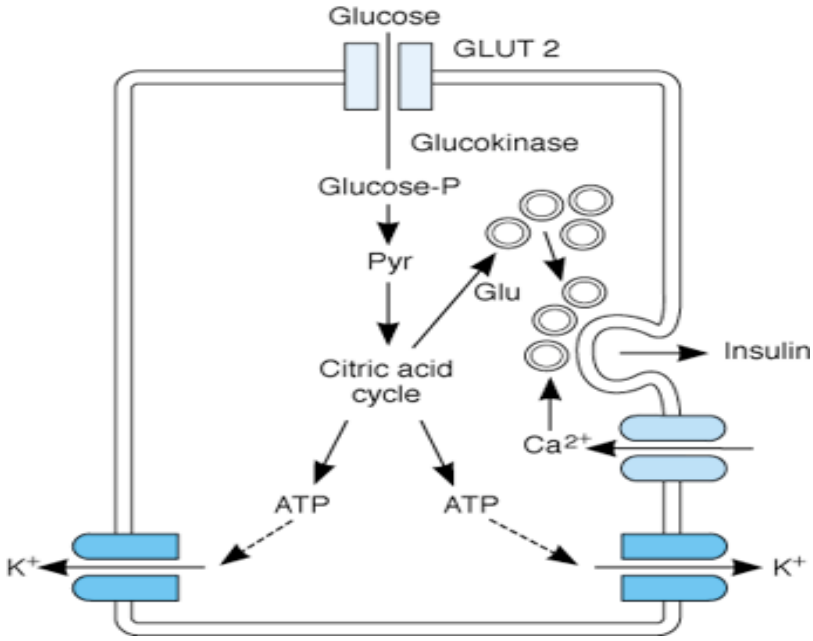
متصل شدن انسولین به زیرواحد های آلفا منجر به تغییر ساختاری گیرنده و اتو فسفریلاسیون سریع زیرواحد های بتا می شود. بدین ترتیب فعالیت کاتالیتیک گیرنده فعال می شود. پس از فعال شدن گیرنده، بخش تیروزینی تعدادی از پروتئین های داخل سلولی، پروتئین های سوبسترای گیرنده های انسولین (IRS)1,2,3,4[1] را فسفریله می کند. پروتئین های IRS فسفریله شده به عنوان پروتئین های لنگر انداز بر افکتور های مختلف دارنده بخش SH2 عمل می کنند. فعالیت این پروتئین های دارای بخش SH2، سیگنالینگ آبشار هایی از قبیل آبشار فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- کیناز (PI3K)[2] و پروتئین کیناز فعال شونده به وسیله میتوژن (MAPK)[3] و PLC[4] را براه می اندازد که در نهایت منجر به تنظیم تمایز سلولی، رشد، بقا و متابولیسم می شود.

با مطالعه موشهای ترانس ژنیک[5] مشخص شد که اغلب پاسخ های انسولین به وسیله IRS1,2 میانجی گری می شود. کمپلکس متشکل از انسولین-گیرنده به درون سیتوپلاسم اندوسیتوز می شود، بعد از اندوسیتوز، انسولین از گیرنده جدا می شود و به دنبال آن وزیکول اندوسیتوز شده با لیزوزوم سلولی ادغام و به وسیله آنزیم های لیزوزومی تجزیه می شود. گیرنده فسفریله شده آزاد یا به وسیله آنزیم های لیزوزومی تجزیه می شود و یا سوبسترا های دیگری را فعال می کند و یا اینکه به سطح غشای سلولی بر می گردد (۱).

1-Insulin Receptor Substrate
2-Phosphatydyl Inositol 3-Kinase
3-Mitogen-Activeted Protein Kinase
4-Phospholipase C
5-Transgenic Mice

۱-۱-۲- مکانیسم ترشح انسولین از سلول های جزایر لانگرهانس

افزایش سطح قند خون باعث ایجاد مرحله فاز سریع در ترشح انسولین لوزالمعده می شود. ورود گلوکز به سلول های بتا باعث فسفریله شدن آن به گلوکز -۶- فسفات به وسیله آنزیم گلوکوکیناز شده و سر انجام باعث تولید ATP[۲] می شود. افزایش ATP باعث بسته شدن کانال های K^+ وابسته به ATP در غشای سلولی و دپلاریزاسیون در غشای سلول می شود. در نتیجه میزان فعالیت کانال های کلسیم وابسته به ولتاژ افزایش یافته و این روند باعث افزایش کلسیم داخل سلولی و در نهایت ترشح انسولین می گردد.



شکل ۱-۱- نحوه آزاد شدن انسولین از سلول های جزایر لانگرهانس: ورود گلوکز (Glu) به داخل سلول های بتای جزایر لانگرهانس باعث فسفوریلاسیون گلوکز و سپس تشکیل پیروات (Pyr) و در نتیجه باعث افزایش غلظت سیترات می گردد. افزایش سیترات باعث افزایش تولید ATP شده و در نتیجه انسولین ترشح می گردد (۲).

این ترشح هم به وسیله مسیر کلسیم وابسته به کانال های پتاسیم و هم به وسیله مسیر کلسیم غیر وابسته به پتاسیم پیش می رود. دیگر میانجی های دخیل در ترشح انسولین، شامل فعالیت فسفولیپازها و پروتئین کیناز C به وسیله تحریک آدنیلیل سیکلاز و فعالیت پروتئین کیناز A سلول های بتا باعث تقویت ترشح انسولین می شود. مکانیسم اخیر ممکن است به وسیله هورمون هایی مانند:

۱. پپتید روده ای موثر بر عروق (VIP[۱])
۲. پلی پپتید محرک انسولین وابسته به گلوکز (GIP[۲])
۳. پلی پپتید فعال کننده آدنیلیل سیکلاز هیپوفیزی (PACAP[۳])
۴. پپتید شبه گلوکاگون ۱ (GLP1[۴])

نیز فعال شود. این عوامل به احتمال زیاد نقش مهمی در فاز ثانویه ترشح انسولین بر عهده دارند (۳).

۱-۱-۳- تعریف دیابت

دیابت شیرین[۵] به گروهی از اختلالات متابولیکی اطلاق می شود که با هیپرگلیسمی[۶] مزمن مشخص می‌گردد. این بیماری رایج ترین اختلال متابولیکی است که در اثر مقاومت به عمل انسولین و یا یک نقصان در ترشح انسولین ایجاد می‌شود که نتیجه آن افزایش قند خون است. از حدود ۵٪ از جمعیت دنیا که مبتلا به دیابت هستند ۹۰٪ دارای دیابت نوع دو می باشند. بر اساس تحقیقات صورت گرفته پیش بینی شده که شیوع این بیماری در آینده افزایش می‌یابد. ابتلا به دیابت شیرین بصورت ارثی و اکتسابی است. در این بیماران میزان گلوکز خون بیشتر از آستانه تحمل کلیه است و لذا گلوکز مجدد اً بازجذب نمی‌شود. بنابراین، در ادرار قند مشاهده می‌گردد.

1-Vasoactive Intestinal Peptide
2- Glucose Dependent Insulinotropic Peptide
3- Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide
4- Glocagon-Like Peptide 1
5-Diabetes Mellitus
6-Hyperglycemia

علاوه بر این افزایش فشار اسمزی ادرار سبب افزایش دفع ادرار [1] می‌شود. در دیابت علیرغم مقدار زیاد گلوکز خون، ذخیره گلیکوژن کاهش می یابد، لیپیدها و پروتئین ها تجزیه می‌شوند، لذا شخص دیابتی دائماً احساس گرسنگی می‌کند. پس شخص دیابتی دارای سه علامت پرخوری، عطش زیاد و تکرر ادرار است. در این حالت به علت اینکه لیپیدها در بتا اکسیداسیون تجزیه می‌شوند، استیل کوآنزیم A به مقدار زیاد حاصل می‌شود. این ترکیب در سنتز اجسام کتونی وارد شده و اجسام کتونی در خون و ادرار دیده می‌شوند. کاتیون ها همراه با ترشح آنیونی اجسام کتونی، خنثی و از محیط خارج شده و در نتیجه یک کتواسیدوز حاصل می‌شود و بیمار به حالت اغما و مرگ می‌رود. لازم به ذکر است که بیماران دیابتی در دراز مدت به علت افزایش گلوکز خون مبتلا به اختلالات نامطلوب از قبیل مشکلات بینایی، کلیوی، ضایعات پوستی و اختلالات سیستم قلب و عروق و سیستم عصبی می‌شوند (۴). دیابت خطر فراموشی را مخصوصاً در سالمندان افزایش می‌دهد (۵). تنظیم قند خون به عنوان یک عامل مهم در جلوگیری از فراموشی محسوب می‌شود (۶).

۱-۱-۴- تاریخچه دیابت

بیماری دیابت از صد ها سال قبل با دفع قند از طریق ادرار شناخته شده است. آزمایشات سال های ۱۸۰۰ میلادی نشان داده است که در حیواناتی که لوزالمعده‌شان با انجام عمل جراحی برداشته می‌شود، علائم بیماری فوراً ظاهر می‌گردد. بعد از کشف جزایر لانگرهانس و ماده انسولین، تمامی سعی دانشمندان بر این نکته معطوف شده بود که عصاره سلول های به وجود آورنده انسولین را به دست بیاورند ولی عملاً هیچ یک موفق نشدند. تا سال ۱۹۲۱ که فردریک باتینگ[2] و چارلز بست[3] انسولین را از پانکراس حیوانات استخراج و برای دیابت انسان مورد استفاده قرار دارند درمان قطعی برای این بیماری وجود نداشت (۷). پس از مدت کوتاهی انسولین گاو و خوک در درمان بیماری دیابت در انسان مورد استفاده قرار گرفت اما آنها سبب واکنش های آلرژی در پوست و خون می شدند. تا این که با به کارگیری روش های DNA نوترکیب و با استفاده از سلول های بتا انسان و باکتری

1-Polyuria
2 -Frederick Banting
3 -Charles Best

E.coli توانستند اولین انسولین های انسانی را سنتز کنند. این انسولین ها نسبت به انسولین های به دست آمده از حیوان حساسیت کمتری را در بدن فرد بیمار نشان دادند و همچنین دارای هزینه کمتری نسبت به انسولین های حیوانی بودند. در دهه ۹۰ نوعی داروهای خوراکی به بازار عرضه شد که عضلات و بافت بدن را در مقابل انسولین حساس کرده و امروزه میلیون ها نفر تحت درمان با این داروها هستند. قرص سولفامید در سال ۱۹۳۰ اولین دارویی بود که در این زمینه معرفی شد. وجود این داروها تحولی عظیم در درمان دیابت بوجود آورده است (۹-۷). هنوز هم دانشمندان در صدد یافتن راهی برای بهبود وضعیت دیابتی ها هستند. اکنون پیوند لوزالمعده و استفاده از سلول های بنیادی امیدی تازه برای درمان دیابت به وجود آورده است (۱۱،۱۰).