



دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد گرایش فیزیولوژی جانوری

عنوان:

تاثیر تغذیه با آهن و مخمر غنی شده با کروم بر برخی فاکتورهای زیستی، میزان انسولین و قند خون

در موش های دیابتی شده در محیط آزمایشگاهی

اساتید راهنما:

دکتر مهدی محمد زاده و پروفسور رضا حیدری

استادمشاور:

دکتر رامین مناف فر

پژوهش و نگارش:

بهجت امیری

شهریور ۱۳۹۳

حق چاپ و تکثیر برای دانشگاه ارومیه محفوظ است

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقدیم به:

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

پدر بزرگوارم

آن فرشته ای که از خواسته هایش گذشت، سختی را بر جان خرید و خود را سپر بلا می مشکلات و ناملایات کرد تا من به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده ام برسم.

پروردگارا: نه می توانم مویهایشان را که در راه عزت من سفید شد، سیاه کنم و نه برای دستهای مینه بسته شان که نمره تلاش برای افتخار من است، مرهبنی دارم. پس توفیقم ده که هر لحظه شکر گزارشان باشم و شانه های عمرم را در عصای دست بودنشان بگذرانم.

همسر مهربانم

به پاس قدردانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محیطی سرشار از سلامت و امنیت و آرایش و آسایش برای من فراهم آورده است

برادان و خواهران عزیزم

که همواره در طول تحصیل مشوقم بوده اند و تکیه گاه من در مواجهه با مشکلات، و وجودشان باری دگر می من می باشد.

تقدیر و شکر

پاس خدای را که هر چه دارم از اوست

به امید آنکه توفیق یابم جز خدمت به خلق او نکوشم.

از جناب آقای دکتر محمد زاده و آقای پروفور حیدری و آقای دکتر مناف فراسید را به نام و مشاورم

چگونه پاس کویم مهربانی و لطف شما را که روشنایی، بخش جان، بستید و ظلمت اندیشه را نور می بخشید. چگونه پاس کویم تاثیر علم آموزی شما را که چراغ روشن هدایت را بر کله بی محقر و جودم فروزان ساخته است.

از اساتید کرامت و آقای دکتر نجاتی و سرکار خانم فرخی که داورای این پایان نامه را بر عهده داشتند نهایت تشکر را دارم.

- ۱ چکیده..... ۱
- ۱-۱ مقدمه..... ۴
- ۲-۱ هموستاز گلوکز..... ۵
- ۳-۱ انسولین و مکانیسم اثر آن..... ۶
- ۴-۱ تاریخچه دیابت..... ۷
- ۵-۱ دیابت قندی..... ۷
- ۱-۵-۱ تقسیم بندی دیابت..... ۸
- ۱-۵-۱-۱ دیابت نوع اول..... ۸
- ۱-۵-۱-۱-۱-۱ خود ایمنی..... ۹
- ۱-۵-۱-۱-۲-۱ ادیوپاتیک..... ۹
- ۱-۵-۱-۲-۱ دیابت نوع دوم..... ۹
- ۱-۵-۱-۳-۱ دیابت بارداری..... ۱۰
- ۱-۵-۱-۴-۱ دیابت با علل متفرقه..... ۱۰
- ۶-۱ علائم دیابت چیست؟..... ۱۱
- ۷-۱ عوارض دیابت..... ۱۱
- ۱-۷-۱ عوارض حاد..... ۱۱
- ۲-۷-۱ عوارض مزمن..... ۱۲

- ۱۲ ..... ۱-۲-۷-۱ عوارض عروقی ماکروواسکولار.....
- ۱۳ ..... ۲-۲-۷-۱ عوارض عروقی میکروواسکولار.....
- ۱۳..... ۱-۲-۲-۷-۱ نفروپاتی دیابتی.....
- ۱۳..... ۲-۲-۲-۷-۱ نوروپاتی دیابتی.....
- ۱۴..... ۳-۲-۲-۷-۱ رتینوپاتی دیابتی.....
- ۱۴ ..... ۸-۱ درمان دیابت.....
- ۱۵ ..... ۹-۱ حافظه و یادگیری.....
- ۱۵..... ۱-۹-۱ انواع حافظه.....
- ۱۵ ..... ۱-۱-۹-۱ حافظه صریح.....
- ۱۶ ..... ۲-۱-۹-۱ حافظه مفهومی.....
- ۱۶..... ۲-۹-۱ حافظه فضایی.....
- ۱۷ ..... ۱-۲-۹-۱ هیپوکامپ.....
- ۱۷..... ۳-۹-۱ ماز شعاعی (RAM).....
- ۱۸..... ۱۰-۱ پروبیوتیک‌ها.....
- ۱۹..... ۱-۱۰-۱ اختصاصات پروبیوتیک‌ها:.....
- ۱۹..... ۲-۱۰-۱ مخمر.....
- ۱۹..... ۱-۲-۱۰-۱ رده بندی مخمرها.....
- ۲۰..... ۱-۱-۲-۱۰-۱ مخمر *Saccharomyces cerevisiae*.....

۲۰	۱-۱۱ تاریخچه کروم و تاثیرات متابولیک آن در بدن.....
۲۲	۱-۱۱-۱ منابع کروم.....
۲۲	۲-۱۱-۱ مخمر غنی شده با کروم.....
۲۲	۱۲-۱ آهن.....
۲۴	۱۳-۱ القای دیابت و استرپتوزوتوسین.....
۲۵	۱-۱۳-۱ سمیت استرپتوزوتوسین.....
۲۶	۱۴-۱ رادیکال‌های آزاد.....
۲۶	۱-۱۴-۱ ختنی کردن آسیب رادیکال‌های آزاد.....
۲۷	۲-۱۴-۱ استرس اکسیداتیو.....
۲۸	۱۵-۱ سنجش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی
۲۸	۱-۱۵-۱ ارزیابی آنتی‌اکسیدانی FRAP.....
۲۹	۱-۱-۱۵-۱ مزایا روش FRAP.....
۲۹	۲-۱-۱۵-۱ معایب روش FRAP.....
۳۰	فصل دوم: مواد و روشها.....
۳۲	۱-۳ تجهیزات.....
۳۴	۲-۳ کشت و غنی سازی مخمر.....
۳۵	۳-۳ تیمارهای تغذیه ای.....
۳۶	۴-۳ دیابتی نمودن رت‌ها.....

.....	آزمون رادیال ماز (تست یادگیری)	۵-۳	۳۷
.....	خون‌گیری از قلب و جدا کردن بافت پانکراس	۶-۳	۳۸
.....	اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی سرم	۷-۳	۳۸
.....	Ferric Reducing Ability of Plasma	سنجش	۸-۳
.....	FRAP شامل	۱-۸-۳	۳۹
.....	آنالیز آماری داده‌ها	۹-۳	۴۰
.....	فصل سوم: نتایج		۴۱
.....	نتایج مربوط به تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان گلوکز خون	۱-۶	۴۳
.....	نتایج مربوط به تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان انسولین سرم	۲-۶	۴۴
.....	نتایج مربوط به تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان تری‌گلیسرید سرم	۳-۶	۴۵
.....	نتایج مربوط به تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان کلسترول تام سرم	6-4	۴۶
.....	نتایج مربوط به تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان HDL سرم	۵-۶	۴۷
.....	نتایج مربوط به تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان LDL سرم	۶-۶	۴۸
.....	نتایج مربوط به تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر مدت زمان رسیدن به غذا (آزمون رادیال ماز)	۷-۶	۴۹
.....	نتایج مربوط به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آهن و مخمر غنی شده با کروم با استفاده از روش FRAP در بافت پانکراس	۸-۶	۵۰
.....	فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری		۵۱
.....	بحث مربوط به تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان گلوکز خون	۱-۸	۵۱
.....	بحث مربوط به تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان انسولین سرم	۲-۸	۵۲



۵۳	۳-۸	بحث مربوط به تاثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان تری گلیسیرید سرم.....
۵۴	۴-۸	بحث مربوط به تاثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان کلسترول سرم.....
۵۵	۵-۸	بحث مربوط به تاثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان HDL و LDL سرم.....
۵۶	۶-۸	بحث مربوط به تاثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر حافظه و یادگیری.....
۵۸	۷-۸	بحث مربوط به تاثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر استرس اکسیداتیو (FRAP).....
۶۰		نتیجه گیری نهایی.....
۶۱		پیشنهادها.....
۶۲		منابع.....
۱۸		شکل ۱-۱: ماز شعاعی.....
۲۱		شکل ۲-۱: نحوه تأثیر GTF بر پاسخ سلول به انسولین.....
۲۳		شکل ۳-۱: نقش آهن در واکنش های تشکیل گونه های فعال اکسیژن.....
۲۴		شکل ۴-۱: نحوه ایجاد دیابت توسط آهن.....
۳۳		شکل ۱-۲: به ترتیب از راست به چپ، ترازوی دیجیتالی، اتوکلاو، گلوکومتر، دستگاه اسپکتروفتومتری.....
۳۶		شکل ۲-۲: تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین.....
۳۸		شکل ۳-۲: ماز شعاعی.....

- ۴۳..... نمودار ۱-۳: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان گلوکز خون
- ۴۴..... نمودار ۲-۳: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان انسولین سرم
- ۴۵..... نمودار ۳-۳: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان تری‌گلیسرید سرم
- ۴۶..... نمودار ۴-۳: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان کلسترول تام سرم
- ۴۷..... نمودار ۵-۳: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان HDL سرم
- ۴۸..... نمودار ۶-۳: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان LDL سرم
- ۴۹..... نمودار ۷-۳: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر حافظه و یادگیری
- ۵۰..... نمودار ۸-۳: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پانکراس با روش FRAP

## چکیده

دیابت ملیتوس شایع‌ترین بیماری اندوکراین است که موجب اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و پروتئین‌ها می‌شود. تاکنون عوامل مختلفی برای درمان و مقابله با دیابت ارائه شده است. کروم، خصوصاً کروم زیستی، ماده مغذی ضروری مورد نیاز برای متابولیسم گلوکز و چربی است و می‌تواند مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲ را کاهش داده و موجب بهبود عوارض ناشی از دیابت شود. تحقیقات نشان داده است که ارتباط مثبتی بین میزان آهن سرم خون با مقاومت به انسولین و افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارد. در تحقیق حاضر تاثیر کروم زیستی و آهن بر روی دیابت درموش‌های رت نر آزمایشگاهی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (STZ) مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه از ۴۹ موش رت نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی  $200 \pm 30$  در ۷ گروه مختلف استفاده شد. ساخت کروم زیستی با غنی‌سازی این ماده در مخمر تک‌سلولی انجام گرفت. القاء دیابت در رت‌ها با یک بار تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین به میزان  $50 \text{ mg/kg}$  انجام شد. تیمارهای غذایی با حل کردن مخمر حاوی کروم زیستی و قرص آهن در سرم فیزیولوژی و اسپری نمودن روزانه آنها بر روی غذای خشک در مدت ۴ هفته انجام شد. سنجش یادگیری در انتهای دوره آزمایش با استفاده از ماز شعاعی هشت بازویی انجام شد. نتایج نشان داد کروم زیستی به تنهایی و در ترکیب با آهن در درمان دیابت موش‌های رت نر تحت آزمایش، مؤثر بوده و موجب بهبودی حافظه رت‌های دیابتی تیمار شده نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌شوند. بررسی برخی پارامترهای خونی شامل میزان انسولین، گلوکز خون، تری‌گلیسیرید، کلسترول، LDL و HDL بوسیله بیهوش نمودن موش‌ها و خونگیری از قلب صورت گرفت. مطالعه سطح Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) نیز با نمونه برداری از پانکراس صورت گرفت. بررسی نتایج آنالیزهای انجام شده و آنالیز آماری مربوطه کاهش معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) در میزان قند خون، کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL و استرس اکسیداتیو و افزایش معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) HDL در موش‌های رت نر تیمار شده با کروم زیستی و ترکیب آهن با کروم زیستی نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داد. نتایج همچنین نشان داد که تیمار با کروم زیستی موجب اختلاف معنی‌دار میزان انسولین سرم با گروه کنترل دیابتی نشده است. نتایج همچنین نشان داد تیمار آهن نیز موجب افزایش معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) در میزان قند خون، کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL و استرس اکسیداتیو و کاهش معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) HDL در رت‌های دیابتی تیمار شده با آهن شده است.

کلید واژه: دیابت، استرپتوزوتوسین، مخمر غنی شده با کروم، استرس اکسیداتیو، حافظه

# فصل اول

## کلیات

بیماری دیابت اختلال در تبدیل گلوکز به انرژی است و از مهمترین بیماری‌های متابولیک در انسان است که سبب ایجاد اختلالاتی در متابولیسم قند، چربی و پروتئین می‌شود (Harris and Franz, 2000). دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غیرواگیر در دنیاست (Akbarzadeh et al., 2007). و در بسیاری از کشورها جزء ۱۰ علت مهم مرگ محسوب می‌شود و شواهد محکمی وجود دارد که این بیماری در بسیاری از کشورها به صورت اپیدمی در آمده است (Larijani and Forozandeh, 2003). بر طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت بیش از ۲۳۰ میلیون نفر در سراسر جهان (King et al., 1998) و ۳/۵ میلیون نفر در ایران به این بیماری مبتلا هستند و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ به ۳۰۰ میلیون نفر برسد (Azizi, 2005). دیابت تقریباً بر تمام سیستم‌های بدن تأثیر می‌گذارد و از نظر بالینی یکی از مهم‌ترین عوامل خطر ساز برای اختلالاتی نظیر نوروپاتی<sup>۱</sup>، رتینوپاتی<sup>۲</sup>، نوروپاتی<sup>۳</sup> و بیماری‌های قلبی-عروقی محسوب می‌شود و عمل گلیکاسیون<sup>۴</sup> پروتئین‌ها در افراد دیابتی سبب ایجاد رادیکال‌های آزاد و در نتیجه استرس اکسیداتیو می‌شود (Savickiene et al., 2002) در حال حاضر بیشتر از انسولین و داروهای کاهنده‌ی قند خون خوراکی برای درمان دیابت استفاده می‌شود (Lorenzati et al., 2010). استفاده از این داروها اگرچه اثرات نسبتاً مفیدی در رابطه با کاهش قند خون دارند اما می‌توانند به بیمار عوارضی نظیر شوک هیپوگلیسمی<sup>۵</sup> (کاهش شدید قند خون)، افزایش وزن، اختلالات کبدی و اسیدوز متابولیک را تحمیل کنند (Ghorbani and Rakhshande., 2012). بنابراین نیاز به یافتن ترکیبات موثرتر با عوارض جانبی کمتر اجتناب ناپذیر بوده و استفاده از داروهای جایگزین مورد توجه قرار گرفته است. بر این اساس یکی از روش‌های درمانی مؤثر و تقریباً فاقد اثرات جانبی درمان بیولوژیک است. در درمان بیولوژیک ترکیبات مختلفی از جمله پروبیوتیک‌ها مصرف می‌شوند.

---

<sup>1</sup>Nephropathy

<sup>2</sup>Retinopathy

<sup>3</sup>Neuropathy

<sup>4</sup>Glycation

<sup>5</sup>Hypoglycemia

از نظر تعریف پروبیوتیک<sup>۱</sup>ها عبارتند از: اجرام (باکتری و قارچ) زنده و همزیست برخی از دستگاه‌های بدن موجودات زنده که اثرات مفیدی را در سلامتی میزبان برعهده دارند (Gatesoupe, 2007). همچنین پروبیوتیک‌ها را می‌توان میکروارگانیسم‌های غیر پاتوژنی تعریف کرد که وقتی مصرف می‌شوند سبب یک اثر مثبت بر سلامت یا فیزیولوژی مصرف کننده می‌گردند (Fakahani et al., 1983). کروم<sup>۲</sup> یک ماده معدنی است که کارکردهای مختلفی در بدن دارد (Mertz, 1992). کروم طبیعی موجود در مخمر می‌تواند موجب تنظیم سطح قند خون (کاهش قند خون) و کاهش گلوکز ناشتا و همچنین موجب بهبود تحمل گلوکز، کاهش کلسترول و تری گلیسریدهای خون، کاهش سطح کلسترول بد (LDL) و افزایش سطح کلسترول خوب (HDL) در افراد دیابتی شود که این کار را با افزایش حساسیت سلول‌ها به انسولین انجام می‌دهد (Underwood, 1977). نقش بیولوژیکی (آلی) کروم (نوع سه ظرفیتی آن) که با اسید نیکوتینیک و اسیدهای آمینه و نیاسین کمپلکس می‌شود، به عنوان فاکتور تحمل گلوکز (GTF)<sup>۳</sup>، از قبل مشخص شده است. کروم در گوشت، سبزیجات و میوه‌ها یافت می‌شود. مخمرها شناخته شده‌ترین منبع غذایی این عنصرند (Vincent and Nutr, 2000). مطالعات نشان داده‌اند که کروم آلی بهتر از کروم معدنی در انسان جذب می‌شود (Underwood, 1977). آهن نیز عنصری ضروری برای بسیاری از فعالیت‌های فیزیولوژیک بدن است ولی مصرف بیش از حد آن محرک ابتلا به بیماری‌های قلبی، سرطان و دیابت می‌باشد. آهن همچنین می‌تواند روی جذب کروم تأثیر داشته باشد (خسروی و همکاران، ۱۳۸۵). هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر فاکتورهای خونی و رفتاری (یادگیری) در مدل موش‌های رت نر مبتلا به دیابت نوع ۱ می‌باشد.

## ۱-۲ هموستاز<sup>۴</sup> گلوکز

تمام فرآورده‌های نهایی هضم کربوهیدرات‌ها در دستگاه گوارش به صورت گلوکز، فروکتوز، گالاکتوز می‌باشد. که گلوکز ۸۰٪ آن را تشکیل می‌دهد بخش زیادی از فروکتوز و تقریباً تمام گالاکتوز بعد از جذب در دستگاه گوارش در کبد به سرعت به گلوکز تبدیل می‌شود.

---

<sup>1</sup>probiotic

<sup>2</sup>chromium

<sup>3</sup>Glucose Tolerance Factor

<sup>4</sup>Homeostasis

بافت‌ها و اندام‌های بدن به طور مداوم به گلوکز به عنوان یک منبع مهم انرژی نیاز دارند. گلوکز تنها ماده غذایی است که مغز، شبکه چشم و اپیتلیوم زایای گنادها در حالت طبیعی می‌توانند برای تأمین مطلوب نیازهایشان به انرژی آن را مصرف نمایند. غلظت پایین گلوکز خون می‌تواند باعث تشنج، از دست دادن هوشیاری و مرگ شود. از سوی دیگر افزایش پایدار غلظت گلوکز می‌تواند منجر به کوری، نارسایی کلیوی و بیماری‌های عروقی گردد. بنابراین نیاز است که غلظت قند خون در محدوده ثابتی حفظ شود. فرآیند حفظ قند خون هموستاز گلوکز نامیده می‌شود. بدن می‌تواند میزان گلوکز خون را با ترشح دو هورمون اصلی انسولین و گلوکاگون که مخالف هم عمل می‌کنند، تنظیم کند. در طول دوره هیپوگلیسمی، سلول‌های بتای جزایر پانکراس، هورمون انسولین ترشح می‌کنند. این هورمون متابولیسم گلوکز را با کاهش خروجی کبدی گلوکز از طریق کاهش گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز، تسهیل انتقال گلوکز به عضله مخطط و بافت چربی و مهار ترشح گلوکاگون تحت تأثیر قرار می‌دهد (Powers, 2004). اما طی دوره هیپوگلیسمی، سلول‌های آلفای جزایر پانکراس، گلوکاگون بیشتر ترشح می‌کنند. این هورمون با تحریک تولید کبدی گلوکز با هیپوگلیسمی مقابله می‌کند گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز را فعال می‌کند که منجر به آزاد شدن گلوکز به جریان خون و افزایش قند خون می‌شود. هضم و جذب مواد غذایی همچنین همراه با افزایش ترشح چند هورمون دستگاه گوارش است. این هورمون‌ها توسط سلول‌های تخصصی اندوکرین که در اپیتلیوم معده، روده باریک و روده بزرگ قرار گرفته‌اند ساخته می‌شوند و در تنظیم هورمونی گلوکز مهم می‌باشند. این هورمون‌های پپتیدی دارای چند اثر مهم بیولوژیکی از جمله: آزادسازی انسولین، مهار گلوکاگون، حفظ توده سلول‌های بتا هستند. <sup>1</sup>GLP-1 و <sup>2</sup>GIP تنها هورمون‌های شناخته شده این گروه از هورمون‌های پپتیدی می‌باشند که به صورت وابسته به تغذیه ترشح شده و ترشح انسولین را تحریک می‌کنند. مقدار پلاسمایی اکثر هورمون‌های گوارشی، به سرعت بعد از چند دقیقه از جذب غذا بالا می‌روند و سپس به سرعت افت می‌کنند (Szablewski, 2011).

### ۳-۱ انسولین و مکانیسم اثر آن

انسولین یک پلی‌پپتید است که حاوی دو زنجیره اسید آمینه‌ای می‌باشد. این دو زنجیره توسط پل‌های دی‌سولفیدی به یکدیگر متصل می‌گردند. انسولین در شبکه آندوپلاسمی دانه‌دار سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس ساخته می‌شود و ژن آن بر روی کروموزوم ۱۱ واقع

---

<sup>1</sup>glucagon-like peptide -1

<sup>2</sup>glucose-dependent insulinotropic polypeptide

شده است. در انسان نیمه عمر انسولین در گردش خون حدود ۵ دقیقه می باشد. شناخته شده ترین اثر انسولین، اثر هیپوگلیسمیک آن می باشد. همچنین انسولین عملکردهای دیگری از جمله تأثیر بر نقل و انتقال اسیدهای آمینه و الکترولیت ها، بسیاری از آنزیم ها و فرآیند رشد دارد. اثر خالص این هورمون ذخیره کربوهیدرات، پروتئین و چربی می باشد. رسپتورهای انسولین در بسیاری از سلول های مختلف بدن، حتی در سلول هایی که برداشت گلوکز در آن ها تحت تأثیر انسولین قرار نمی گیرد نیز یافت می شوند. رسپتور انسولین یک تترامر متشکل از چهار زیر واحد گلیکوپروتئینی (۲ زیر واحد  $\alpha$  و ۲ زیر واحد  $\beta$ ) است و ژن آن در انسان بر روی کروموزوم ۱۹ واقع شده است. اتصال انسولین به رسپتور خود سبب آغاز فعالیت تیروزین کینازی زیر واحد  $\beta$  می گردد که منجر به اتوفسفریلاسیون گروه های تیروزین از زیر واحد  $\beta$  می شود. اتوفسفریلاسیون که برای اعمال اثرات بیولوژیک انسولین ضروری است خود سبب فسفریلاسیون برخی از پروتئین های سیتوپلاسمی و دفسفریلاسیون برخی دیگر می گردد. برخی از اثرات داخل سلولی انسولین در انسان با واسطه سوبسترای رسپتور انسولین IRS-1<sup>۱</sup> انجام می گیرند (گایتون، ۲۰۱۱).

## ۴-۱ تاریخچه دیابت

واژه دیابت توسط "آراتئوس" پزشک برجسته ای که در قرن دوم بعد از میلاد می زیست، ابداع گشت. او از واژه "دیاباینو"<sup>۲</sup> به معنی "عبور کردن از" برای توصیف حالتی استفاده نمود که در آن مقدار زیادی ادرار از کلیه ها عبور می کرد. در این هنگام حشرات دور ادرار شیرین کسانی که ادرار زیادی دفع می کردند، جمع می شدند، و با چشیدن ادرار این افراد به بیماری آنها پی می بردند. واژه لاتین "ملیتوس" به معنی شیرین نیز در قرن ۱۸ به واژه دیابت اضافه شد (Medvei and Victor, 1993).

## ۵-۱ دیابت قندی

دیابت به مجموعه ای از بیماری هایی گفته می شود که وجه مشترک آن ها بالا بودن سطح قند خون است که در آن یا انسولین به تعداد کافی در بدن وجود ندارد یا انسولین موجود قادر نیست تا وظایف خود را به درستی انجام دهد و در نتیجه به علت وجود مقاومت در برابر آن، قند خون بالا می رود. بسته به نوع دیابت، عوامل ایجادکننده ی هیپرگلیسمی ممکن است شامل کاهش ترشح انسولین، کاهش مصرف گلوکز

---

<sup>۱</sup>Insulin receptor substrate 1

<sup>۲</sup>diabainein



و افزایش تولید گلوکز باشند. اختلال تنظیم متابولیک موجود در دیابت موجب ایجاد تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه‌ای در ارگان‌های متعدد می‌گردد که بار عظیمی بر فرد مبتلا به دیابت و نیز بر سیستم مراقبت‌های بهداشتی تحمیل می‌نماید. هیپرگلیسمی اولین تظاهر کلینیکی دیابت و مهمترین عامل مؤثر پیشرفت عوارض ناشی از دیابت است (Baynes, 1991).

## ۱-۵-۱ تقسیم بندی دیابت

انجمن دیابت آمریکا (ADA<sup>۱</sup>) دیابت را به ۴ گروه تقسیم بندی کرده است که عبارتند از:

دیابت قندی نوع ۱: یادیابت قندی وابسته به انسولین IDDM<sup>۲</sup> که در اثر فقدان ترشح انسولین به وجود می‌آید

دیابت قندی نوع ۲: یا دیابت قندی غیروابسته به انسولین NIDDM<sup>۳</sup> که در اثر کاهش حساسیت بافت‌های هدف به اثرات متابولیک انسولین به وجود می‌آید. از این رو کاهش حساسیت به انسولین غالباً تحت عنوان "مقاومت وابسته به انسولین" نام برده می‌شود.

دیابت قندی حاملگی (GDM<sup>۴</sup>): دیابت حاملگی به دیابتی گفته می‌شود که برای اولین بار در طول حاملگی مشاهده شود. این نوع دیابت معمولاً گذراست و بعد از اتمام حاملگی بهبود می‌یابد.

دیابت با دلایل متفرقه: سایر انواع اختصاصی دیابت که در ارتباط با شرایط یا سندروم‌های بالینی خاص هستند. این دسته شامل گروه وسیعی از سندروم‌های دیابتی می‌شود که در ارتباط با اختلالات ژنتیکی یا بیماری‌های اداروهای خاص هستند (Sherwin, 2004).

## ۱-۵-۱-۱ دیابت نوع اول

این نوع دیابت اغلب در سنین زیر ۳۰ سال به وجود می‌آید، لذا به آن "دیابت جوانی" نیز می‌گویند. این نوع دیابت ۱۵-۱۰ درصد کل موارد دیابت را تشکیل می‌دهد، که در این حالت تولید انسولین از پانکراس به علت از بین رفتن سلول‌های سازنده‌ی انسولین، متوقف می‌شود. به همین دلیل افراد مبتلا به این نوع دیابت باید از بدو تشخیص، انسولین مورد نیاز بدن را به صورت تزریقات روزانه تأمین

---

<sup>1</sup>American Diabetes Association

<sup>2</sup>Insulin Depended Diabetes Mellitus

<sup>3</sup>Non Insulin Depended Diabetes Mellitus

<sup>4</sup>Gestational Diabetes Mellitus

کنند (Ikebukuro et al, 2002). و شامل دو نوع خود ایمنی<sup>۱</sup> و ادیوپاتیک<sup>۲</sup> می باشد (Katahira, 2009).

### **۱-۵-۱-۱-۱ دیابت نوع ۱ خود ایمنی**

این نوع دیابت در نتیجه تخریب خودایمنی سلول‌های بتای پانکراس ایجاد می‌شود. تخریب سلول‌های بتای پانکراس معمولاً منجر به کمبود مطلق انسولین می‌شود. سرعت تخریب سلول‌های بتا در برخی افراد سریع (عموماً کودکان) و در برخی دیگر آهسته (عموماً بزرگسالان) می‌باشد. تخریب خودایمنی سلول‌های بتا زمینه‌های ژنتیکی متعدد دارد و همچنین مربوط به فاکتورهای محیطی می‌باشد که هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند. از جمله عوامل محیطی دخیل در آن می‌توان: رژیم غذایی، تغذیه نوزادان با شیر گاو، عفونت‌های ویروسی و استرس روانی اشاره کرد (Vlad and Timar, 2012).

### **۱-۵-۱-۱-۲ دیابت نوع ۱ ادیوپاتیک**

این نوع از دیابت علت شناخته شده‌ای ندارد این بیماران از کتواسیدوز رنج می‌برند و درجات متفاوتی از کمبود انسولین را نشان می‌دهند. این نوع از دیابت به طور قوی ارثی و فاقد شواهد ایمونولوژیکی برای خودایمنی سلول‌های بتا می‌باشند (American Diabetes Association, 2010).

### **۱-۵-۱-۲ دیابت نوع دوم**

این نوع دیابت که به آن "دیابت بزرگسالان" نیز می‌گویند، بیشتر در بالغین بالای ۳۰ سال و چاق دیده می‌شود که ۹۰-۸۵ درصد کل موارد دیابت از این نوع می‌باشند. دیابت نوع ۲ با سه ناهنجاری پاتوفیزیولوژیک شامل: ترشح انسولین، مقاومت محیطی به انسولین و تولید بیش از حد گلوکز به وسیله کبد قابل تشخیص است. برخی محصولات بیولوژیکی که توسط آدیپوسیت‌ها تولید می‌شوند (نظیر لپتین، تومور نکروز فاکتور آلفا و اسید چرب) سبب تداخل در مراحلی مانند ترشح 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

---

<sup>1</sup>autoimmune

<sup>2</sup>idiopathic

هیپر انسولینمی جبرانی، جزایر پانکراس قادر به حفظ و تداوم افزایش انسولین خون نخواهند بود که در این حالت عدم تحمل گلوکز ایجاد شده و کاهش بیشتر انسولین و افزایش تولید کبدی گلوکز، منجر به دیابت آشکار همراه با هیپرگلیسمی ناشتا می‌شود و در نهایت ممکن است نارسایی سلول‌های بتا رخ دهد. این بیماری اغلب در ابتدای سن بزرگسالی شروع و به عوامل ژنتیک، التهابی و شاخصه‌های محیطی از جمله چاقی، رژیم نامتعادل و بی‌حرکی در ارتباط است (Kajimoto and Keneto, 2004).

### ۱-۵-۱ دیابت بارداری

در دوران بارداری تغییرات هورمونی و ترشحات جفت شامل پروژسترون، لاکتوژن جفتی، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین و هورمون رشد سبب مقاومت به انسولین می‌شود (Gunningham et al., 2001). دیابت حاملگی بسته به شدت آن آثار متعددی بر مادر و جنین می‌گذارد که شایع‌ترین آنها شامل: ماکروزومی، آسیب‌های حین زایمان، پلی‌هیدرامینوس، پره آکلامپسی<sup>۱</sup> و اختلالات متابولیکی نوزاد و عوارض دیررس از جمله ابتلای مادر به دیابت نوع ۲ در دوران پس از زایمان می‌باشد. این عوارض مشکلات مالی و جانی متعددی متوجه خانم‌های باردار کرده و مشکلات زیادی را برای خانواده‌ها و جامعه ایجاد می‌نماید (قطبی، ۱۳۷۷). از جمله عوامل خطر مبتلا به دیابت حاملگی شامل: مبتلا بودن یکی از اقوام درجه یک به دیابت، سن بالای ۲۵ سال، اضافه وزن، داشتن سابقه دیابت بارداری و تولد نوزاد با وزن بیش از ۴ کیلوگرم می‌باشد.

### ۱-۵-۱-۴ دیابت با علل متفرقه

نقص ژنتیکی سلول‌های بتا، بیماری‌های آگزوکراین پانکراس، آندوکرینوپاتی، جراحی، عفونت، داروها و مواد شیمیایی از جمله عواملی هستند که سایر انواع دیابت را ایجاد می‌کنند (American Diabetes Association, 2010). و ۱ تا ۵٪ از کل دیابتی‌ها را به خود اختصاص می‌دهد که شامل موارد زیر هستند:

LADA<sup>۲</sup>: شکل خاصی از خود ایمنی عامل ایجاد کننده این نوع از دیابت است، که معمولا در افراد بزرگسال رخ می‌دهد و به همین دلیل با دیابت نوع ۲ اشتباه گرفته می‌شود. به این نوع از دیابت، دیابت نوع ۱/۵ نیز گفته می‌شود.

---

<sup>۱</sup>Pre-eclampsia

<sup>۲</sup>Latent Autoimmune Diabetes in Adults

**MODY<sup>1</sup>**: این نوع از دیابت وقتی ایجاد می‌شود که موتاسیون در یکی از فاکتورهای نسخه‌برداری، یا آنزیم گلوکوکیناز رخ دهد که در این صورت انسولین کافی از سلول‌های بتای پانکراس ترشح نمی‌شود.

دیابت ثانویه: از جمله عوامل ایجاد کننده این نوع از دیابت می‌توان آکرومگالی، سندروم کوشینگ، پانکراتیت مزمن، سرطان و بعضی داروها که ترشح انسولین را کاهش می‌دهند را نام برد.

## **۱-۶ علائم دیابت چیست؟**

دیابت نوع ۱ معمولاً شروع پر سر و صدایی دارد و با علائمی چون تشنگی، پراداری، پرنوشی، کاهش ناگهانی وزن، گرسنگی، خستگی شدید و غلظت گلوکز پلاسما  $200 \text{ mg/dl}$  ظاهر پیدا می‌کند.

دیابت نوع ۲ شروع خیلی آهسته‌تری دارد و علامت اولیه‌ی خاصی ندارد. درصد قابل توجهی از مبتلایان به دیابت نوع ۲ (تقریباً ۵۰ درصد آنها) از بیماری خود اطلاعی ندارند و تنها با انجام آزمایش قند خون می‌توان بیماری آنها را تشخیص داد. با این وجود در صورت عدم کنترل مطلوب، ممکن است علائمی مشابه به دیابت نوع ۱ بروز کند.

بعضی از علائم دیابت نوع ۲ می‌توان به عفونت‌های مکرر، مخصوصاً عفونت دستگاه ادراری و پوست، تاری دید، بهبودی دیررس زخم‌ها، احساس سوزش و بی‌حسی در انگشتان پا اشاره کرد (Ashim, 2009).

## **۱-۷ عوارض دیابت**

عوارض دیابت به دو گروه اصلی عوارض حاد و عوارض مزمن تقسیم می‌شود (Tripathi and Srivastava, 2006).

### **۱-۷-۱ عوارض حاد<sup>۲</sup>**

عوارض حاد دیابت شامل کتواسیدوز دیابتی (DKA)<sup>۳</sup> و حالت غیر کتون هیپراسمولار (NKHS)<sup>۴</sup> می‌باشد که اولی در افرا دمبتلا به دیابت

---

<sup>1</sup>Maturity Onset Diabetes of the Young

<sup>2</sup>acute complications

<sup>3</sup>diabetic keto acidoses

<sup>4</sup>non-ketotic hyper-osmolar state