

بررسی مقایسه‌ای اثرات دیابت نوع یک و دو تجربی بر سطوح فاکتورهای بیوشیمیایی خون و تغییرات هستولوژیک غده تیروئید در رت‌های نر نژاد ویستار

الهه خواجه‌ئی^۱، زهره الهی مقدم^۱، مرتضی بهنام رسولی^{۲*}، ناصر مهدوی شهری^۲

چکیده

مقدمه: دیابت نوعی بیماری درون‌ریز متابولیک است که اختلالات متابولیکی ناشی از آن ممکن است عمل سایر غدد درون‌ریز درگیر در متابولیسم از جمله غده تیروئید را نیز تحت تاثیر قرار دهد. در مطالعه حاضر اثرات دیابت القایی نوع یک و نوع دو بر ساختار غده تیروئید و سطوح فاکتورهای بیوشیمیایی خون در موش صحرایی نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفته است. **روش‌ها:** سی رت نر بالغ به سه گروه کنترل، دیابت القایی نوع یک (۱۳۰ mg/kg) آلوکسان و دیابت القایی نوع دو (تیمار با آب آشامیدنی حاوی فروکتوز ۱۰٪ به مدت ۸ هفته) تقسیم شدند. پس از القای دیابت، رت‌ها به مدت دو ماه نگهداری شدند و در طی این مدت سطوح سرمی فاکتورهای بیوشیمیایی و انسولین کلیه موش‌ها در سه مقطع زمانی قبل، وسط و پایان دوره آزمایش اندازه‌گیری شد. پس از فیکس، غده تیروئید موش‌ها به روش پرفیوژن و طی مسیر آماده‌سازی بافتی، تهیه مقاطع میکروسکوپی سریال و رنگ آمیزی، وضعیت ساختاری غده تیروئید به وسیله تکنیک‌های استریولوژیکی کاوالیه و دایسکتور مورد بررسی کمی قرار گرفت.

یافته‌ها: دو ماه پس از القای دیابت، در دیابت نوع یک افزایش سطح تری‌گلیسرید و کلسترول و کاهش سطح LDL در حالی که در دیابت نوع دو، در سطوح LDL و HDL اندکی کاهش مشاهده شد. نتایج حاصل از بررسی ساختاری غده تیروئید بیانگر کاهش چشم‌گیر ($P < 0/05$) حجم غده تیروئید و افزایش معنی‌دار ($P < 0/01$) دانسیته سطحی فولیکول‌ها و به عبارت دیگر کاهش حجم فولیکول‌ها در هر دو گروه دیابتی بود.

نتیجه‌گیری: این نتایج رابطه نزدیک بین اختلالات تیروئیدی با دیابت را مورد تأیید قرار می‌دهند.

واژگان کلیدی: استریولوژی، رت، دیابت نوع یک، دیابت نوع دو، فاکتورهای بیوشیمیایی، تیروئید

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد

* **نشانی:** مشهد، میدان آزادی، بلوار وکیل آباد-دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، طبقه دوم، گروه زیست‌شناسی. تلفن:

۰۹۱۵۱۱۱۴۰۳۷، نمابر: ۰۰۹۸۵۱۱۸۷۹۶۴۱۶، پست الکترونیکی: Behnam@um.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۴/۱۲

تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۳/۳/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۲/۱۲

مقدمه

دیابت نوعی اختلال متابولیک و شایع‌ترین بیماری اندوکراین است که با ایجاد اختلالات متابولیک، متابولیسم عمومی بدن و غدد درون‌ریز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری با هیپرگلیسمی ناشی از نقص در عملکرد انسولین، ترشح آن و یا هر دو همراه است و سبب متابولیسم غیر طبیعی کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و چربی‌ها می‌گردد [۲، ۱]. وجود هورمون‌های تیروئیدی برای متابولیسم طبیعی بسیار ضروری است [۳]. به‌طوری که فرآیندها و مسیرهای واسطه‌ای متابولیسم کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و لیپیدها تقریباً در تمام بافت‌ها تحت تأثیر هورمون‌های تیروئیدی قرار می‌گیرند [۴]. مقابله با تجمع چربی خون، کاهش سطح کلسترول و افزایش متابولیسم بدن از اثرات متابولیک هورمون‌های تیروئیدی است [۴، ۲]. در شرایط دیابتی، برون‌ده هورمونی غده تیروئید دستخوش تغییر می‌شود که خود می‌تواند موجب تغییرات متابولیکی و آنزیمی وسیع در سطح سلولی و تغییر در عملکرد طبیعی سلول‌های مختلف بدن شود. در این رابطه افزایش غلظت پلاسمایی کلسترول، فسفولیپیدها و تری‌گلیسریدها در کم‌کاری تیروئید و کاهش این فاکتورها در پُرکاری تیروئید حائز اهمیت می‌باشند [۵]. این چنین تغییرات متابولیکی ناشی از پُرکاری و کم‌کاری تیروئید می‌تواند به بدتر شدن وضعیت کنترل قندخون و در نتیجه تشدید بیماری دیابت منجر شود [۶]. از آنجا که منبع آزادسازی هورمون‌های تیروئیدی فولیکول‌های غده تیروئید می‌باشند، تغییر در برون‌ده هورمونی غده تیروئید می‌تواند بر اندازه فولیکول‌ها و در نتیجه حجم غده تیروئید اثر گذارد. تحقیقات صورت گرفته در بررسی تغییرات حجم غده تیروئید در بیماران دیابتی بسیار متناقض‌اند. در این رابطه نتایج بعضی از تحقیقات نشان می‌دهند که تفاوت چشم‌گیری در اندازه غده تیروئید در گروه دیابتی و کنترل وجود ندارد و اندازه غده تیروئید در بیماران دیابتی بیشتر تحت تأثیر متغیرهایی مانند سن، وزن، طول مدت ابتلای به دیابت قرار دارد [۷]. مطالعات دیگر نشان می‌دهند که تغییر در حجم غده تیروئید به دلیل تفاوت در میزان جذب یُد است [۸]، به‌نحوی که اندازه غده تیروئید در کودکانی که در نواحی پُر یُد زندگی می‌کنند نسبت به آن‌هایی که در نواحی کم یُد زندگی می‌کنند کوچک‌تر است [۷، ۹].

هدف از مطالعه حاضر، بررسی مقایسه‌ای ساختار غده تیروئید در شرایط دیابت القایی نوع یک و دیابت القایی نوع دو در موش صحرایی نر نژاد ویستار بوده است. در این راستا سطوح سرمی فاکتورهای بیوشیمیایی خون و انسولین نیز اندازه‌گیری و با یکدیگر مقایسه شده‌اند.

روش‌ها

در این تحقیق از موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده سنی ۲ ماه و محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. این حیوانات در شرایط استاندارد با دمای 20 ± 2 درجه سانتی‌گراد و ساعات روشنایی - تاریکی ۱۲:۱۲ نگاه‌داری و با آب و غذای استاندارد موش صحرایی تغذیه شدند. موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی به سه گروه شش تایی شامل یک گروه کنترل و دو گروه آزمایشی تقسیم شدند. گروه اول (کنترل) تحت هیچ بیماری نبودند. گروه دوم در سن چهار ماهگی تحت تزریق درون صفاقی یک نوبت آلوکسان با دوز 135 mg/kg وزن بدن قرار گرفتند تا مدل دیابت نوع یک در آن‌ها القا شود. ۷۲ ساعت پس از تزریق آلوکسان به‌منظور اطمینان از القای دیابت نوع یک قندخون ناشتای این حیوانات اندازه‌گیری شد و پس از تایید القای بیماری، به‌مدت ۲ ماه دیگر در شرایط استاندارد و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگاه‌داری شدند تا آسیب‌های احتمالی ناشی از دیابت بر بافت تیروئید مورد بررسی قرار گیرد. موش‌های صحرایی گروه سوم از سن دو ماهگی به‌جای آب آشامیدنی معمولی، آب آشامیدنی حاوی فروکتوز ۱۰٪ دریافت کردند تا مدل دیابت نوع دو در آن‌ها القا شود [۱۰]. این روند به‌مدت هشت هفته (یعنی تا سن چهار ماهگی) ادامه داشت تا مقاومت به انسولین القا گردید. جهت اطمینان از ایجاد القای دیابت نوع دو، از موش‌های صحرایی تست تحمل گلوکز گرفته شد و مساحت سطح زیر منحنی و شاخص مقاومت به انسولین ناشتا (FIRI = Fasting insulin resistance index) در دو گروه کنترل و دیابتی نوع دو با یکدیگر مقایسه شدند. محاسبه FIRI با خون‌گیری از سینوس چشمی و اندازه‌گیری میزان انسولین و گلوکز ناشتا صورت گرفت. جهت پایدار نگه داشتن حالت مقاومت به انسولین، تیمار با فروکتوز در طول دوره آزمایش (تا پایان ۶ ماهگی) ادامه یافت. در تمام مدت آزمایش تغییرات وزن

و گلوکز خون حیوانات به‌طور مرتب اندازه‌گیری و مورد ارزیابی قرار گرفت.

اندازه‌گیری تست تحمل گلوکز: در پایان هفته هشتم تیمار با فروکتوز و پس از ۱۲ ساعت ناشتا، وزن و قندخون ناشتای حیوانات با استفاده از دستگاه گلوکومتر اندازه‌گیری شد. سپس، محلول ۴۰٪ گلوکز با غلظت دو گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل صفاقی به حیوان تزریق و میزان گلوکز خون در زمان ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق گلوکز مورد ارزیابی قرار گرفت.

محاسبه شاخص مقاومت به انسولین ناشتا (FIRI) شاخص مقاومت به انسولین ناشتا معیاری برای تعیین دیابت نوع دو است که از فرمول ذیل به‌دست می‌آید [۱۱]:

$$V_{(\text{thyroid Gland})} = d \times \Sigma A \Rightarrow d \times \Sigma P \times a (p)$$

در این فرمول V حجم کلی غده تیروئید (mm^3)، d فاصله بین برشها (mm) و ΣA مجموع مساحت سطح مقطع‌های غده تیروئید است که از حاصلضرب ΣP (مجموع کل نقاط شمارش شده بر روی کل سطح مقطع‌ها در $a(p)$ مساحت واقعی مربوط به هر نقطه (mm^2) به‌دست می‌آید. برای تعیین مساحت واقعی مربوط به هر نقطه، مساحت مربوط به هر نقطه بر روی برگ‌ترانس پرئسی بر مجذور بزرگ‌نمایی کل تقسیم می‌شود.

در تکنیک تعیین دانسیته سطحی و مساحت بیرونی دیواره فولیکول‌ها در یک فضای دو بعدی اندازه‌گیری می‌شود. به این منظور بر روی تصاویر تهیه شده از بُرش‌هایی که به صورت سیستماتیک رندوم تهیه شده بودند [۱۳] یک برگ‌ترانس پرئسی با خطوط افقی و عمودی که دارای فواصل برابر (d) با یکدیگر بودند، به‌طور تصادفی قرار داده شد. سپس تعداد نقاط برخورد بین خطوط افقی و عمودی با جدار خارجی فولیکول‌ها و نیز تعداد نقاط واقع در بافت تیروئید شمارش شدند. سپس با استفاده از فرمول زیر دانسیته سطحی دیواره بیرونی فولیکول‌ها، به‌عنوان معیاری از اندازه فولیکول‌ها، محاسبه گردید.

$$S_v = 2 \times I / L$$

$$L = 2 \times h \times P$$

فرمول‌های بالا I تعداد نقاط برخورد خطوط عمودی و افقی با دیواره فولیکول‌ها، P تعداد نقاط واقع در بافت تیروئید، h فاصله بین خطوط در مقیاس واقعی با احتساب بزرگ‌نمایی کل می‌باشد.

$$FIRI = \frac{\left(\frac{mg}{dl}\right) \times \left(\frac{mg}{ml}\right)}{25}$$

در پایان هفته ۱۶ پیش از پرفیوژن با خون‌گیری از سینوس چشمی، فاکتورهای بیوشیمیایی خون مانند گلوکز، انسولین، تری‌گلیسرید، کلسترول، کلسترول-LDL و کلسترول-HDL اندازه‌گیری شد. پس از پرفیوژن غده تیروئید رت‌ها خارج و پس از آماده سازی بافتی و تهیه مقاطع میکروسکوپی وضعیت ساختاری غده تیروئید به‌وسیله تکنیک‌های استریولوژی مورد بررسی کمی قرار گرفت.

بررسی‌های استریولوژیکی

از بلوک‌های پارافینی تهیه شده بُرش‌هایی به ضخامت ۷ میکرون و به‌صورت سریال (سیستماتیک اتفاقی) تهیه شد. به این منظور از سرتاسر غده تیروئید حدود ۱۰ بُرش موازی با فواصل برابر (d) انتخاب شد. شروع نمونه برداری به‌صورت اتفاقی انجام شد به این ترتیب که مثلاً بین عدد ۱ تا ۲۰ یک عدد به‌صورت اتفاقی انتخاب شد (به‌عنوان نمونه عدد ۹). این عدد شماره اولین بُرش انتخابی را مشخص کرد و بعد از آن بُرش‌های بعدی به صورت سیستماتیک، یعنی بُرش‌های شماره ۲۹، ۵۹، ۸۹ و الی آخر نمونه برداری شدند. هدف از این کار، در اختیار داشتن تمام قسمت‌های غده تیروئید در مجموع نمونه‌های مربوط به هر گروه بود. پس از رنگ آمیزی بُرش‌ها با هماتوکسیلین-اُوزین، تصاویر مربوط به هر نمونه با استفاده از دوربین دیجیتال

بررسی داده‌ها و آنالیز آماری

به‌منظور تجزیه و تحلیل آماری بر روی یافته‌های به‌دست آمده، ابتدا با استفاده از نرم‌افزار SPSS، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA one-way) انجام و از نظر آماری مقادیر $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. در صورت وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌ها و به‌منظور تفکیک گروه‌هایی که با یکدیگر اختلاف معنی‌دار داشتند از آزمون T-test استفاده شد. نمودارهای مربوطه نیز توسط نرم‌افزار Excel رسم گردید.

نتایج

دو معیار مهمی که جهت اطمینان از القای دیابت نوع دو مورد استفاده قرار می‌گیرند یکی فاکتور FIRI و دیگری مساحت سطح

زیر منحنی در تست تحمل گلوکز است. این متغیرها در دو گروه کنترل و گروه دیابت نوع دو محاسبه و نتایج حاصل در جدول ۱ ارائه گردیده است. این نتایج نشان می‌دهند که میانگین گلوکز و تری‌گلیسرید در گروه دیابت نوع یک و در گروه دیابت نوع دو علاوه بر گلوکز میانگین انسولین نیز به‌طور معنی‌داری ($P < 0/05$) بالاتر از گروه کنترل است. میزان تری‌گلیسرید در گروه دیابت نوع دو در مقایسه با گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار نیست (جدول ۲). در مقایسه با گروه دیابت نوع یک، میانگین گلوکز در دیابت نوع دو به‌طور چشم‌گیری پایین‌تر ($P < 0/05$) (نمودار ۱) و میانگین انسولین به‌طور معنی‌داری ($P < 0/05$) بالاتر است (نمودار ۲).

جدول ۱- مقایسه میزان فاکتور FIRI و مساحت زیر منحنی در دو گروه کنترل و مقاوم به انسولین

	کنترل	مقاوم به انسولین
مساحت زیر منحنی	$0.5/16522 \pm 1/4$	$55/19439 \pm 3/6^*$
فاکتور FIRI	$0.7/4 \pm 57/0$	$11/10 \pm 26/1^{**}$

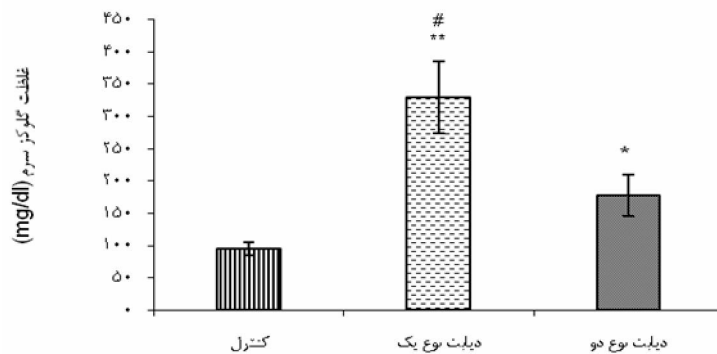
مقایسه میانگین \pm (SEM) با گروه کنترل $p < 0/05$ ، $p < 0/01$ ** حجم نمونه در هر گروه ۶ رت نر بالغ

جدول ۲- میزان تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL، HDL در گروه کنترل و گروه‌های تجربی در پایان دوره آزمایش

گروه/فاکتور	کنترل	دیابت نوع یک	دیابت نوع دو
کلسترول (mg/dl)	$25/61 \pm 29/2$	$5/69 \pm 15/4$	$25/61 \pm 25/1$
تری‌گلیسرید (mg/dl)	$75/50 \pm 09/4$	$62 \pm 64/10^*$	$25/68 \pm 02/16$
LDL (mg/dl)	$25/36 \pm 8/1$	$7/30 \pm 61/3$	$35 \pm 82/1$
HDL (mg/dl)	$33/16 \pm 2/1$	$5/15 \pm 41/1$	$33/15 \pm 49/0$

مقایسه میانگین \pm (SEM) گروه‌های دیابتی با گروه کنترل $p < 0/05$ ، $p < 0/01$ **

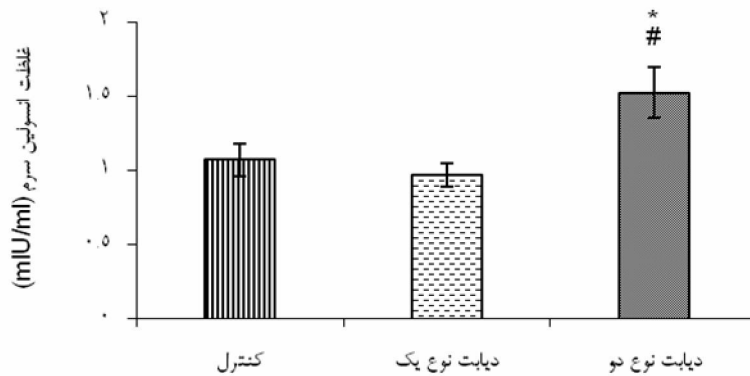
حجم نمونه ۶ رت نر بالغ روش آماری: ANOVA و student t-test نوع مطالعه: توصیفی-تحلیلی



نمودار ۱- مقایسه میزان گلوکز در رت‌های کنترل و دیابت نوع یک و دیابت نوع دو، ($p < 0/01$) ** ، ($p < 0/05$) * در مقایسه با گروه

کنترل) ($p < 0/05$) $^{\#}$ مقایسه گروه‌های دیابتی با یکدیگر

(حجم نمونه ۶ رت نر بالغ، روش آماری: ANOVA و student t-test، نوع مطالعه: توصیفی-تحلیلی)



نمودار ۲- مقایسه میزان انسولین در رت‌های کنترل و دیابت نوع یک و دیابت نوع دو، ($p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل)

($p < 0.05$ #مقایسه گروه‌های دیابتی با یکدیگر)

(حجم نمونه ۶ رت نر بالغ، روش آماری: ANOVA و student t-test، مطالعه: توصیفی-تحلیلی)

(جدول ۳) (شکل ۱). مقایسه میانگین دانسیته سطحی فولیکول‌ها (جدول ۳) حاکی از افزایش معنی‌دار دانسیته سطحی فولیکول‌ها ($P < 0.001$) در گروه دیابت نوع یک و دیابت نوع دو نسبت به گروه کنترل است. نتیجه مقایسه حجم کلی غده تیروئید و دانسیته سطحی فولیکول‌ها بین دو گروه دیابت نوع یک و دو معنی‌دار نیست.

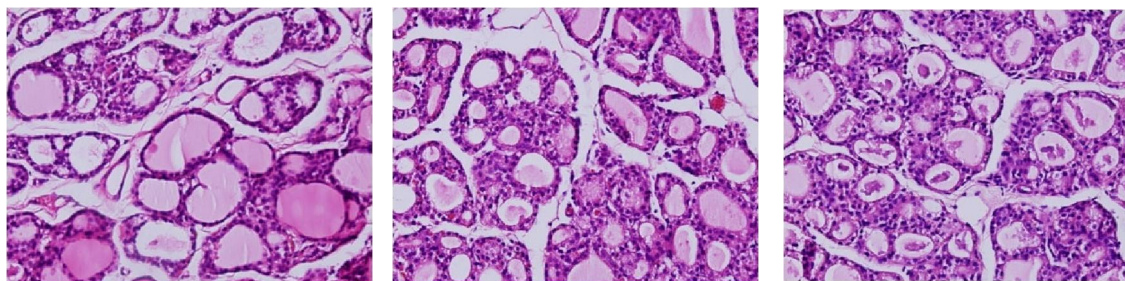
در رابطه با سایر فاکتورها بین گروه‌های کنترل و دیابتی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲). نتیجه مقایسه حجم کلی غده تیروئید و دانسیته سطحی فولیکول‌ها بین دو گروه دیابت نوع یک و دو معنی‌دار نیست. مقایسه میانگین حجم غده تیروئید نشان می‌دهد که، در مقایسه با گروه کنترل، حجم کلی غده تیروئید در گروه‌های دیابت نوع یک و دو به‌طور معنی‌داری ($P < 0.01$) کاهش یافته است

جدول ۳- اندازه‌گیری حجم غده تیروئید در گروه‌های مختلف با استفاده از تکنیک‌های استریولوژیکی

	کنترل	دیابت نوع یک	دیابت نوع دو
حجم کلی غده تیروئید (mm^3)	$80/0 \pm 0.48/0$	$61/0 \pm 0.61/0^{**}$	$62/0 \pm 0.09/0^{**}$
دانسیته سطحی فولیکول‌ها (mm^3/mm^2)	$21/27 \pm 1.89/0$	$92/33 \pm 9.0/0^{***}$	$87/31 \pm 3.5/0^{***}$

مقایسه میانگین \pm (SEM) گروه‌های دیابتی با گروه کنترل $p < 0.01$ ، $p < 0.001$ ***

حجم نمونه ۶ رت نر بالغ روش آماری: ANOVA و student t-test. مطالعه: توصیفی-تحلیلی



گروه کنترل

گروه دیابت نوع یک

گروه دیابت نوع دو

شکل ۱- مقایسه سطح مقطع غده تیروئید در گروه کنترل و گروه‌های دیابتی (درشتنمایی $100 \times$ -رنگ آمیزی هماتوکسیلین-اٹوزین). اندازه فولیکول‌ها در گروه‌های دیابتی نسبت به کنترل کوچک‌تر به نظر می‌رسند

دیابتی نوع یک، احتمالاً به کم‌کاری تیروئید مبتلا شده‌اند. از طرف دیگر در مقایسه با گروه کنترل، در گروه دیابت نوع دو افزایش معنی‌داری در میانگین انسولین و گلوکز و افزایش ۳۴٪ تری‌گلیسرید مشاهده شد. در این گروه تغییرات LDL و HDL با کاهش اندک و کلسترول تقریباً بدون تغییر بود (جدول ۲). از آنجا که در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو معمولاً افزایش LDL و کلسترول و نیز کاهش HDL دیده می‌شود [۲۰] و از طرف دیگر در گزارش‌های منتشر شده معمولاً کاهش LDL، HDL و کاهش کلسترول را به پُرکاری تیروئید نسبت می‌دهند [۱۹] در عین حال از بررسی منابع چنین استنباط می‌شود که در بین گزارش‌های منتشر شده مربوط به تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی خون در بیماران دیابتی نوع یک و بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و نیز در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید و بیماران مبتلا به پُرکاری تیروئید، موارد متناقض فراوان است. در بعضی مطالعات، در بیماران دیابتی با کم‌کاری تیروئید افزایش تری‌گلیسرید [۲۱، ۱۹] و در بعضی عدم تغییر آن [۱۹] گزارش شده است. هم‌چنین سطوح LDL سرمی افزایش یافته [۲۲، ۱۹]، کاهش یافته [۱۹] و یا بدون تغییر [۲۱] و افزایش سطح کلسترول و کاهش سطح HDL [۱۹] در بیماران دیابتی مبتلا به کم‌کاری تیروئید از دیگر مواردی است که در منابع به آن‌ها اشاره شده است [۲۳، ۱۹].

در این راستا نتایج تحقیقات انجام شده در پستانداران حاکی از آن است که کاهش سطح هورمون‌های تیروئیدی منجر به کاهش بیان گیرنده‌های LDL و افزایش سطح کلسترول می‌شود [۲۴]. از طرف دیگر پُرکاری تیروئید اغلب با کاهش سطح کلسترول تام و LDL همراه است [۲۱، ۲۳]. با توجه به مطالعات قبلی و نتایج حاصل از این تحقیق چنین به نظر می‌رسد که افزایش LDL و کاهش HDL در شرایط دیابتی عمومیت دارد. مشابه مطالعات انسانی، افزایش کلسترول تام و تری‌گلیسرید و نیز کاهش نسبی HDL و LDL در گروه‌های دیابتی نوع یک و دیابت نوع دو احتمالاً مویب این مطلب است که سطوح لیپیدهای سرمی علاوه بر دیابت تحت تاثیر وضعیت تیروئید و تغییرات سطوح هورمونی آن نیز قرار می‌گیرند [۲۵]. بنابراین می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که رت‌های متعلق به گروه دیابتی دو در شرایط یوتیروئید و یا در آستانه ورود به شرایط هیپرتیروئیدی قرار داشته‌اند. البته عدم تغییر بعضی

مقایسه میانگین حجم غده تیروئید نشان می‌دهد که، در مقایسه با گروه کنترل، حجم کلی غده تیروئید در گروه‌های دیابت نوع یک و دو به‌طور معنی‌داری ($P < 0/01$) کاهش یافته است (جدول ۳). مقایسه میانگین دانسیته سطحی فولیکول‌ها (جدول ۳) حاکی از افزایش معنی‌دار دانسیته سطحی فولیکول‌ها ($P < 0/001$) در گروه دیابت نوع یک و دیابت نوع دو نسبت به گروه کنترل است.

بحث

تخریب سلول‌های بتا ناشی از قرار گرفتن در معرض آلوکسان، سبب کاهش ترشح انسولین و افزایش سطح گلوکز خون می‌شود [۱۴]. هم‌چنین کاهش اثر انسولین بر روی کبد منجر به افزایش گلوکونئوز و گلیکوژنولیز و در نتیجه افزایش تولید کبدی گلوکز می‌شود [۱۵]. در موش‌های صحرایی دیابتی نوع یک افزایش گلوکز خون، اشتها، ادرار، تشنگی و کاهش وزن بدن که در طول دوره آزمایش مشاهده شد گواه بر القای دیابت نوع یک در آن‌هاست. از طرفی پس از ۸ هفته تیمار با فروکتوز در گروه دیابتی نوع دو افزایش معنی‌دار فاکتور FIRI و نیز مساحت زیر منحنی و هم‌چنین افزایش وزن بدن و گلوکز خون تایید کننده القای دیابت نوع دو است (جدول ۱).

بررسی اثرات دیابت بر فاکتورهای سرمی

افزایش معنی‌دار سطح تری‌گلیسرید ($P < 0/05$) و $13/5\%$ کلسترول در دیابت نوع یک و افزایش 35% تری‌گلیسرید در دیابت نوع دو (جدول ۲) بیانگر وقوع اختلالات چربی ناشی از دیابت است [۱۶] که ممکن است علت آن کمبود انسولین یا مقاومت به آن باشد. در شرایط طبیعی، انسولین آنزیم لیپاز حساس به هورمون را در بافت‌های چربی محیطی مهار کرده و موجب کاهش لیپولیز می‌شود [۱۷، ۱۸]. مقایسه تغییرات سایر فاکتورهای سرمی نشان می‌دهد که، در مقایسه با گروه کنترل، در دیابت نوع یک علاوه بر افزایش معنی‌دار گلوکز و تری‌گلیسرید و افزایش $13/5\%$ کلسترول، کاهش 15% LDL، 5% HDL و نیز 9% انسولین نیز به‌وجود می‌آید. از آنجا که در بسیاری از مطالعات در کم‌کاری تیروئید افزایش تری‌گلیسرید، افزایش کلسترول و کاهش LDL مشاهده شده است [۱۹]، براین اساس می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که نمونه‌های گروه

سطحی در گروه‌های دیابتی نوع یک و دو نشان دهنده افزایش مساحت جدار خارجی فولیکول‌ها و بیانگر کاهش حجم فولیکول‌ها و در نتیجه کاهش حجم کلی غده می‌باشد (شکل ۱). در عین حال گزارش‌های منتشر شده در ارتباط با تغییرات حجم غده تیروئید در بیماران دیابتی اغلب متناقض‌اند و تغییرات اندازه غده تیروئید در بیماران دیابتی را به متغیرهایی مانند سن، وزن، قد، طول مدت دیابت و سطح هورمون‌های تیروئیدی نسبت می‌دهند [۷، ۹، ۲۷، ۲۸].

در مجموع چنین به نظر می‌رسد که دیابت نوع یک و دیابت نوع دو با تاثیر بر نیاز بدن به هورمون‌های تیروئیدی به‌طور غیرمستقیم ساختار غده تیروئید را تحت تاثیر قرار می‌دهند. در عین حال باید به این نکته نیز اشاره کرد که تغییرات زیاد حجم غده تیروئید و نیز بیماری‌های تیروئیدی معمولاً در کوتاه مدت آشکار نمی‌شوند و به مقدار زیادی وابسته به طول دوره ابتلای به دیابت می‌باشند [۷].

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از مساعدت و همکاری گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد در انجام این پژوهش ابراز می‌دارند.

پارامترها در گروه دیابت نوع دو را می‌توان به تفاوت در حساسیت کیت‌ها در اندازه‌گیری فاکتورهای سرمی در سرم خون انسان و موش صحرائی نسبت داد.

اثرات دیابت بر ساختار غده تیروئید

اندازه‌گیری حجم کلی غده تیروئید با استفاده از روش اصل کاوالیه نشان دهنده کاهش معنی‌دار حجم غده تیروئید در هر دو گروه دیابت نوع یک و دیابت نوع دو، نسبت به گروه کنترل، است (جدول ۳). یکی از دلایل کاهش حجم غده تیروئید احتمالاً کاهش حجم فولیکول‌ها و یا به عبارت دیگر کوچک‌تر شدن فولیکول‌ها است [۲۶]. در تایید این موضوع، تغییرات اندازه فولیکول‌های غده تیروئید در گروه‌های دیابتی نوع یک و دیابتی نوع دو و کنترل، با اندازه‌گیری پارامتر دانسیته سطحی مورد بررسی قرار گرفت. از آنجا که هرچه نسبت سطح به حجم بزرگ‌تر باشد، فولیکول‌ها کوچک‌ترند (و بالعکس)، اندازه‌گیری دانسیته سطحی فولیکول‌ها در واقع نموداری از حجم فولیکول‌ها را به دست می‌دهد. کاهش دانسیته سطحی بیانگر فولیکول‌های بزرگ و افزایش دانسیته سطحی نمودار فولیکول‌های کوچک است [۷، ۲۶]. نتایج حاصل از اندازه‌گیری دانسیته سطحی در گروه‌های مختلف منطبق بر تغییرات مشاهده شده در حجم کلی غده تیروئید در گروه‌های مختلف است؛ زیرا دانسیته سطحی در گروه‌های دیابتی نوع یک و دیابت نوع دو با افزایش معنی‌دار همراه بود (جدول ۳). افزایش دانسیته

ماخذ

1. Conget I. Diagnosis, Classification and pathogenesis of diabetes mellitus. *Revista Espanola De Cardiologia* 2002; 55: 528-35.
2. Palanisamy P, Varatharaju C, Utharasamy S. Evaluation of oxidative stress, enzymatic and non-enzymatic antioxidants and metabolic thyroid hormone status in patients with diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2009; 3: 160-65.
3. Islam S, Yesmine S, Khan SA, Alam NH, et al. A comparative study of thyroid hormone levels in diabetic and non-diabetic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008; 39: 913-16.
4. Moreno M, de Lange P, Lombardi A, Silvestri E, et al. Metabolic effects of thyroid hormone derivatives. *Thyroid* 2008; 18: 239-53.
5. Cachefo A, Boucher P, Vidon C, Dusserre E, et al. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86: 353-57.
6. Paul DT, Mollah FH, Alam MK, Fariduddin M, et al. Glycemic status in hyperthyroid subjects. *Mymensingh Med J* 2004; 13: 71-75.
7. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen M, et al. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 245-51.
8. Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: Standardization of values for assessment of iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology* 1997; 136: 180-87.
9. Vitti P, Martino E, Aghini-Lombardi F, Rago T, et al. Thyroid volume measurement by ultrasound in children as a tool for the assessment of mild iodine deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79: 600-603.
10. Feletou M, Boulanger M, Staczek J, et al. Fructose diet and VEGF-induced plasma extravasation in

- hamster cheek pouch. *Association of Cardiothoracic Anesthetists Pharmacology* 2003; 24: 207-11.
11. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Alagband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1995; 346: 120-21.
 12. Zahiri SH, Dezfulian R, Dehghani F. The protective role of gallium aparine on cisplatin-induced nephrotoxicity in male rats. *Armaghan Danesh* 2006; 11: 17-26.
 13. Gundersen H, Bendtsen T, Korbo L, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 1988; 96: 379-94.
 14. Manna P, Das J, Ghosh J, Sil PC. Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, I κ B α /NF- κ B, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid. *Free Radical Biology & Medicine* 2010; 48: 1465-84.
 15. Palsamy P, Subramanian S. Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008; 62: 598-605.
 16. Gayathri M, Kannabiran K. Antidiabetic activity of 2-hydroxy 4-methoxy benzoic acid isolated from the roots of *Hemidesmus indicus* on streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Diabetes & Metabolism* 2009; 17: 53-57.
 17. Akah PA, Alemji JA, Salawu OA, Okoye TC, et al. Effects of *vernonia amygdalina* on biochemical and hematological parameters in diabetic rats. *Asian Journal of Medical Sciences* 2009; 1: 108-113.
 18. Daisy P, Eliza J, Ignacimuthu S. Influence of *costus speciosus* (Koem.) Sm. rhizome extracts on biochemical parameters in streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Health Science* 2008; 54: 675-81.
 19. Rahmani M, Raeiszadeh F, Allah Verdian S, Motamedi MR, Azizi F. Coronary artery disease is associated with the ratio of apolipoproteina-I/B serum concentration of apolipoprotein B, but not with paraoxonase enzyme activity in Iranian subjects. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2000; 2: 19-30.
 20. Wintrobe MM, Thorn GW, Admas RD, Braun E. Harisons Principles of internal medicine. 12 th edition, *U S A: Mc Graw-Hill*; 2001.
 21. Valdemarsson S, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Reversal of decreased hepatic lipase and lipoprotein lipase activities after treatment of hypothyroidism. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 423-28.
 22. Soutar AK, Knight BL. Structure and regulation of the LDL-receptor and its gene. *Br Med Bull* 1990; 46: 891-16.
 23. Cachefo A, Boucher P, Vidon C, Dusserre E, et al. Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86: 353-57.
 24. Shin DJ, Osborne TF. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2). *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278: 114-18.
 25. Muralidhara K, Vilbha C, Anil K, Nanda K, et al. Thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 1: 89-90.
 26. Tontis D, Bestetti G, Reymond M, raud T, Rossi G. The age at onset of diabetes influences functional and structural changes in the pituitary-thyroid axis of streptozocin-diabetic male rats. *Virchows Archiv B Cell Pathology Zell-Pathologie* 1990; 59: 205-13.
 27. Darendeliler FF, Kadioglu A, Firdevs B, Bundak R, et al. Thyroid ultrasound in IDDM. *Journal of Pediatric Endocrinology* 1994; 7: 33-37.
 28. Hansen D, Bennedbak FN, Høier-Madsen M, Hegedu, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2003; 148: 245-251.

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF TYPE I AND TYPE II DIABETES ON BIOCHEMICAL FACTOR SLEVELS & HISTOLOGICAL CHANGES IN THYROID GLAND IN MALE WISTAR RATS

Elaheh Khajouee¹, Zohreh Elahi-Moghaddam¹, Morteza Behnam-Rasouli^{*2}, Naser Mahdavi-Shahri²

1. Department of Biology, Faculty of Science, Islamic Azad University of Mashhad.
2. Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad.

ABSTRACT

Background: Diabetes is a kind of metabolic disorder characterized by hyperglycemia, caused by defect in insulin function, secretion or both. In chronic hyperglycemia different tissues and organs, such as thyroid gland underwent histophysiological alterations. The aim of the present study was to compare the effects of type 1 and type 2 diabetes on the serum levels of biochemical factors and histological changes in the thyroid gland in male Wistar rats.

Methods: After induction of type 1 diabetes (Alloxan 135 mg/kg BW) and type 2 diabetes (10% fructose administrated through drinking water for 8 weeks) all rats were kept for 2 months. Blood samples were collected at the beginning and in the middle and at the end of experiment for biochemical factors analysis. After that, the thyroid gland of all rats were removed and processed for histological preparation. Then the HE stained sections were examined for thyroid gland volume and follicular surface density measurements, using Cavalieri's Principle and stereological method, respectively.

Results: The results showed an increase in surface density and a decrease in thyroid volume in type 1 diabetic and type 2 diabetic groups, when compared with control. Furthermore, in type 1 diabetic group, the Triglycerid and Cholesterol levels increased and LDL level decreased, while in type 2 diabetic group, LDL and HDL levels slightly decreased. These results reveal that type 1 and type 2 diabetic conditions probably cause hypo- and hyper activity of thyroid gland, respectively.

Keywords: Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Biochemical factors, Surface density, Rat, Thyroid

* Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Vakil Abad Boulevard, Tell :09151114037, Fax: 00985118796416, E-mail: Behnam@um.ac.ir