مجله دیابت و لیپید ایران. فروردین- اردیبهشت ۱۳۹۰؛ دوره ۱۰ (شماره ۴) ۳۴۶-۳۳۹

مقایسه اثرات دیابت نوع ۱ و ۲ بر تراکم نورونی هیپوکامپ در رت‌های نر نژاد ویستار

زینت مؤمنی[۱]، مرتضی بهنام رسولی[۱*]، مسعود فریدونی[۱]، ساره رستمی[۱]

چکیده

مقدمه: دیابت نوعی اختلال متابولیک است که با هیپرگلیسمی ناشی از نقص در عملکرد انسولین، ترشح آن و یا هر دو همراه است. دیابت موجب القای مرگ نورونی در مناطق مختلف مغز به ویژه هیپوکامپ می‌شود. هدف از مطالعه حاضر، بررسی مقایسه‌ای و همزمان اثرات دیابت نوع ۱ و ۲ بر تراکم نورونی در هیپوکامپ رت می‌باشد.

روش‌ها: رت‌های نر ویستار به سه گروه ۶ تایی شامل کنترل، دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ تقسیم شدند. القای دیابت نوع ۱ با تزریق زیر پوستی آلوکسان با دوز ۱۳۵ mg/kg وزن بدن و القای دیابت نوع ۲ با تجویز خوراکی فروکتوز ۱۰٪ در آب آشامیدنی به مدت هشت هفته انجام شد. دو ماه پس از تأیید القای هر دو نوع دیابت، وضعیت تراکم نورونی هیپوکامپ به وسیله تکنیک دایسکتور مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: تراکم نورونی در ناحیه CA1 در هر دو گروه تجربی کاهش معنی‌داری با گروه کنترل نشان داد در حالی که تراکم نورونی ناحیه CA3 تنها در گروه دیابت نوع ۱ کاهش معنی‌داری با گروه کنترل داشت ($P<۰/۰۵$). در کل ناحیه هیپوکامپ نیز تراکم نورونی گروه دیابتی نوع ۱ کاهش معنی‌داری با گروه کنترل نشان داد ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: کاهش بارز تراکم نورونی در ناحیه CA1 احتمالاً بدلیل آسیب پذیرتر بودن این ناحیه به شرایط پاتولوژیک است. در کل هیپوکامپ نیز کاهش تراکم نورونی در گروه دیابتی نوع ۱ بارزتر است در حالی که ممکن است در دیابت نوع ۲ وابسته به دوره ابتلا به بیماری و سن باشد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۱، دیابت نوع ۲، تراکم نورونی، هیپوکامپ، رت

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد

* ***نشانی:*** مشهد، بلوار وکیل‌آباد، دانشگاه فردوسی، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، تلفن: ۰۹۱۵۱۱۱۴۰۳۷، نمابر: ۸۷۹۶۴۱۶-۰۵۱۱، پست الکترونیک: behnam@ferdowsi.um.ac.ir

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-25]

مقدمه

دیابت نوعی اختلال متابولیکی است که به وسیله هیپرگلیسمی ناشی از نقص در ترشح انسولین، عملکرد آن و یا هر دو شناسایی می‌گردد. هیپرگلیسمی مزمن با اختلال در عملکرد و آسیب‌های پایدار در اندام‌های گوناگون مانند چشم‌ها (رتینوپاتی)، کلیه‌ها (نفروپاتی)، قلب، رگ‌های خونی و به ویژه اعصاب (نوروپاتی) همراه است [۱]. نوروپاتی، شایع‌ترین عارضه عصبی دیابت است که علاوه بر تاثیر بر سیستم اعصاب محیطی، منجر به تغییراتی در سیستم اعصاب مرکزی به ویژه مغز می‌شود [۲]. از میان مناطق مغزی، هیپوکامپ یکی از حساس‌ترین نواحی است که در مقابل فاکتورهای مضر و آسیب رسان مانند ایسکمی، استرس و به ویژه دیابت بسیار آسیب‌پذیر بوده و در طی آن دستخوش تغییرات نوروفیزیولوژیکی، ساختاری و مولکولی همچون کاهش نوروژنز [۳]، آتروفی هیپوکامپی [۴]، کاهش انشعابات دندریتی [۵]، تغییرات آستروگلیایی [۶]، تغییر در رسپتورهای گلوتاماتی [۷]، رسپتورهای انسولینی [۸] و فاکتورهای رشد شبه انسولینی [۹]، رسپتورهای دوپامینی [۱۰]، رسپتورهای محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته [۱۱] و نیز تغییر در بیان ژن‌هایی از جمله نیتریک اکساید سنتاز، فاکتور رونویسی NF-kB و فاکتور رشد عصبی [۱۲] می‌شود. از دیگر تغییرات قابل توجه ناشی از دیابت می‌توان به مرگ نورونی در هیپوکامپ اشاره کرد [۱۳]. هیپرگلیسمی از طریق تغییر در هموستازی کلسیم و فعالیت پروتئین کینازها و افزایش تولید ROS و استرس اکسیداتیو نقش عمده‌ای را در القای دژنراسیون نورنی در بیماری دیابت ایفا می‌کند [۱۴]. به نظر می‌رسد که ناحیه CA1 حساس‌ترین ناحیه هیپوکامپ و اولین مکانی است که تحت تاثیر شرایط پاتولوژیک از جمله دیابت قرار می‌گیرد [۱۵]. در عین حال، اختلالات شناختی یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است که می‌تواند به نوعی گویای مرگ نورونی در ناحیه CA3 (که نقش مهمی را در عملکردهای شناختی ایفا می‌کند) هیپوکامپ باشد [۱۶]. اگرچه مطالعات فراوانی در زمینه اثرات دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ بر تغییرات تراکم نورونی در نواحی مختلف مغز به ویژه هیپوکامپ صورت گرفته، اما تاکنون بررسی مقایسه‌ای و همزمان اثرات دیابت نوع ۱ و ۲ در این زمینه صورت نگرفته است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی مقایسه‌ای و همزمان اثرات دیابت نوع ۱ و ۲ بر تراکم نورونی هیپوکامپ در رت بوده است.

روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد صورت گرفت، از رت‌های نر نژاد ویستار دو ماهه که در اتاق حیوانات دانشکده علوم تکثیر و پرورش یافته بودند، استفاده شد. این حیوانات در شرایط استاندارد با دمای ۲±۲۰ درجه سانتی‌گراد و ساعات روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری و با آب و غذای استاندارد رت که توسط شرکت جوانه خراسان تهیه شد، مورد تغذیه قرار گرفتند. حیوانات با رعایت مقررات بین المللی اخلاق علمی و انجمن حمایت از حیوانات آزمایشگاهی نگهداری شدند. رت‌ها به صورت تصادفی به ۳ گروه ۶ تایی شامل یک گروه کنترل و ۲ گروه آزمایشی تقسیم شدند. رت‌های گروه آزمایشی ۱ در سن دو ماهگی جهت القای دیابت نوع ۲، به مدت ۸ هفته با غذای معمولی و آب حاوی فروکتوز (Merk, Germany) با غلظت (w/v) ۱۰٪ تیمار شدند [۱۷]. در پایان هفته هشتم (۴ ماهگی) جهت اطمینان از ایجاد دیابت نوع ۲ تست تحمل گلوکز انجام شد. پس از آن، تیمار رت‌های این گروه به مدت ۲ ماه دیگر با غذای معمولی و آب حاوی فروکتوز با غلظت (w/v) ۱۰٪ ادامه یافت. در پایان هفته ۱۶ (حدود ۶ ماهگی) فاکتورهای بیوشیمیایی خون مانند گلوکز، انسولین، تری‌گلیسرید، کلسترول، کلسترول-LDL و کلسترول-HDL اندازه‌گیری شد. در رت‌های گروه سوم در سن چهار ماهگی با تزریق زیر پستی آلوکسان (Merk, Germany) با دوز ۱۳۵ mg/kg وزن بدن، دیابت نوع ۱ القا شد. سه روز پس از تزریق آلوکسان به منظور اطمینان از ایجاد دیابت نوع ۱، قند خون ناشتای این حیوانات اندازه‌گیری شد. این حیوانات به مدت ۲ ماه پس از القای دیابت، در شرایط استاندارد و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-25]

آماده‌سازی و جداسازی نمونه‌های بافتی

پس از پرفیوژن و خارج کردن مغز حیوانات و فیکساسیون تکمیلی، نیمکره چپ مغز هر یک از نمونه‌ها جدا و وارد مراحل پاساژ بافتی گردید. پس از آن از بلوک‌های پارافینی تهیه شده برش‌هایی به ضخامت ۱۰ میکرون و به صورت کرونال و از قطب فرونتال مغز به سمت پس سری تهیه شدند. برش‌های اولیه تا رسیدن به هیپوکامپ کنار گذاشته شدند از آن به بعد از برش‌های ناحیه هیپوکامپ به صورت سریال به ازای هر ۲۵ برش ۳ برش انتخاب شد. شروع نمونه‌برداری از برش‌ها به صورت اتفاقی بود بدین ترتیب که با انتخاب یک عدد بین ۱ و ۲۵ مثلاً عدد ۱۵ برش‌برداری آغاز شد، بطوری که سری اول، برش‌های شماره ۱۵، ۱۶ و ۱۷ و سری دوم برش‌های ۴۵، ۴۶ و۴۷ و سری سوم برش‌های ۶۵، ۶۶ و ۶۷ و الی آخر انتخاب شدند. هدف از این کار، در اختیار داشتن تمام قسمت‌های مورد بررسی در مجموع نمونه‌های مربوط به هر گروه بود. پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین، تصاویر مربوط به هر نمونه با استفاده از دوربین دیجیتال (Olympus Dp71) تهیه شد. تصاویر با عدسی شیئ ۴۰ از برش‌های ۱ و ۳ هر لام تهیه شد. بدین ترتیب که ابتدا کل مقطع هیپوکامپ به ۲۰ فیلد میکروسکوپی تقسیم شد و انتخاب فیلدهای میکروسکوپی برای عکس‌برداری به صورت سیستماتیک رندوم انجام شد. بدین صورت که به ازای هر ۷ فیلد، ۱ فیلد میکروسکوپی انتخاب و عکس‌برداری شد، به عنوان مثال در سری اول، فیلدهای ۲، ۹ و ۱۶ انتخاب و عکس‌برداری شدند و پس از یافتن همین مناطق در برش ۳ از آنها نیز عکس‌برداری شد. در سری دوم فیلدهای ۴، ۱۱ و ۱۸ و در سری سوم فیلدهای ۶، ۱۳ و ۲۰ و الی آخر انتخاب و عکس‌برداری شدند. در مرحله بعد از عکس‌های تهیه شده برای شمارش نورون‌ها به کمک تکنیک دایسکتور [۱۸] استفاده شد. علاوه بر محاسبه تراکم نورونی در کل مقطع هیپوکامپ، تراکم نورونی نواحی CA1 و CA3 نیز مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

از متغیرهای مهمی که جهت اطمینان از القای دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار می‌گیرند، فاکتور FIRI و سطح زیر منحنی است. این متغیرها در دو گروه کنترل و مقاوم به انسولین محاسبه و نتایج حاصل در جدول ۱ ارائه گردیده است.

در گروه کنترل و گروه‌های تجربی، وزن حیوانات در سه سطح پایه (دو ماهگی)، یک ماه پس از تایید القای دیابت (۵ ماهگی) و در پایان دوره آزمایش (۶ ماهگی) مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان گلوکز سرم خون همه گروه‌ها نیز در زمان شروع کار (دو ماهگی)، پس از القای دیابت نوع ۱ و ۲ (چهار ماهگی) و در پایان دوره آزمایش (۶ ماهگی) اندازه‌گیری شد (جدول ۲). تغییرات سطح سایر فاکتورهای بیوشیمیایی خون در جدول ۳ ارائه گردیده است.

نتایج حاصل از تخمین تراکم نورونی ناحیه CA1 و CA3 و نیز کل ناحیه هیپوکامپ در گروه کنترل و گروه‌های تجربی نشان می‌دهد که تراکم نورونی ناحیه CA1 بطور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل است (شکل ۱). همچنین تراکم نورونی ناحیه CA3 در گروه دیابت نوع ۱ بطور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل و گروه دیابتی نوع ۲ است (شکل ۲) و بطور مشابه تراکم نورونی در کل هیپوکامپ نیز در گروه دیابتی یک بطور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل و دیابت نوع ۲ می‌باشد (شکل ۳).

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

شاخص	کنترل	مقاوم به انسولین
مساحت زیر منحنی ((mg/dl)×min)	۱۶۵۲۲/۰۵ ± ۴/۱	۱۹۴۳۹/۵۵ ± ۶/۳*
فاکتور FIRI (mg/dl)×(miu/ml)	۴/۰۷ ± ۰/۵۷	۱۰/۱۱ ± ۱/۲۶**

* مقایسه (میانگین±SEM) با گروه کنترل P<۰/۰۵، ** P<۰/۰۱

حجم نمونه در هر گروه ۶ رت نر بالغ

روش آماری: student t-test

نوع مطالعه: تجربی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-25]

جدول۲- تغییرات وزن و گلوکز سرم خون گروه‌های مختلف در طول دوره آزمایش

	وزن بدن (گرم)			گلوکز سرم (mg/dl)		
	دو ماهگی	پنج ماهگی	شش ماهگی	دو ماهگی	چهار ماهگی	شش ماهگی
کنترل	۲۱۰/۵±۲/۳	۲۲۷±۲/۴	۲۲۷/۸±۵/۲	۱۱۰/۸± ۳/۷	۱۰۸±۴/۴	۹۵/۵±۱۰/۲
دیابت نوع ۱	۲۲۳/۲±۲/۲	۲۲۶/۵±۵/۸*	۱۹۰/۵±۱۰**	۱۰۸±۴/۴	۳۷۰±۲۵***	۳۳۰±۸۲/۵**
دیابت نوع ۲	۲۰۸/۲±۳/۹	۲۵۸/۱±۶/۸**	۲۹۷/۷±۶/۷** *	۱۰۵±۵/۷	۱۲۱/۷±۴	۱۷۷/۵±۳۲/۶*

مقایسه (میانگین ± SEM) وزن و میزان گلوکز سرم در گروه‌های مختلف P<۰/۰۵*، P <۰/۰۱ **، P <۰/۰۰۱ ***

حجم نمونه ۶ رت نر بالغ

روش آماری: ANOVA و student t-test

نوع مطالعه: تجربی

جدول ۳- میزان گلوکز، انسولین، تری‌گلیسرید، کلسترول، LDL، HDL در گروه کنترل و گروه‌های تجربی در پایان دوره آزمایش

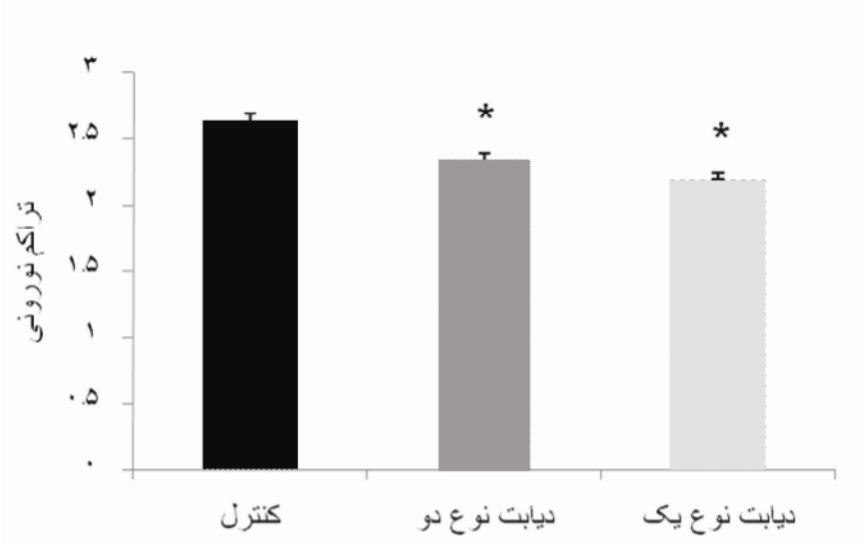
گروه	کنترل	دیابت نوع یک	دیابت نوع دو
گلوکز (mg/dl)	۹۵/۵ ± ۱۰/۲۷	۳۳۰± ۸۲/۵۵*	۱۷۷/۵ ± ۳۲/۶*
انسولین (miu/ml)	۱/۰۷ ± ۰/۱۱	۰/۹۷ ± ۰/۰۸	۱/۵۲ ± ۰/۱۷*
تری گلیسرید(mg/dl)	۵۰/۷۵ ± ۴/۰۹	۶۲ ± ۱۰/۶۴*	۶۸/۲۵ ± ۱۶/۰۲
کلسترول (mg/dl)	۶۱/۲۵ ± ۲/۲۹	۶۹/۵ ± ۴/۱۵	۶۱/۲۵ ± ۱/۲۵
LDL (mg/dl)	۳۶/۲۵ ± ۱/۸	۳۰/۷ ± ۳/۶۱	۳۵ ± ۱/۸۲
HDL (mg/dl)	۱۶/۳۳ ± ۱/۲	۱۵/۵ ± ۱/۴۱	۱۵/۳۳ ± ۰/۴۹

مقایسه (میانگین ± SEM) با گروه کنترل P <۰/۰۵ *

حجم نمونه ۶ رت نر بالغ

روش آماری: ANOVA و student t-test

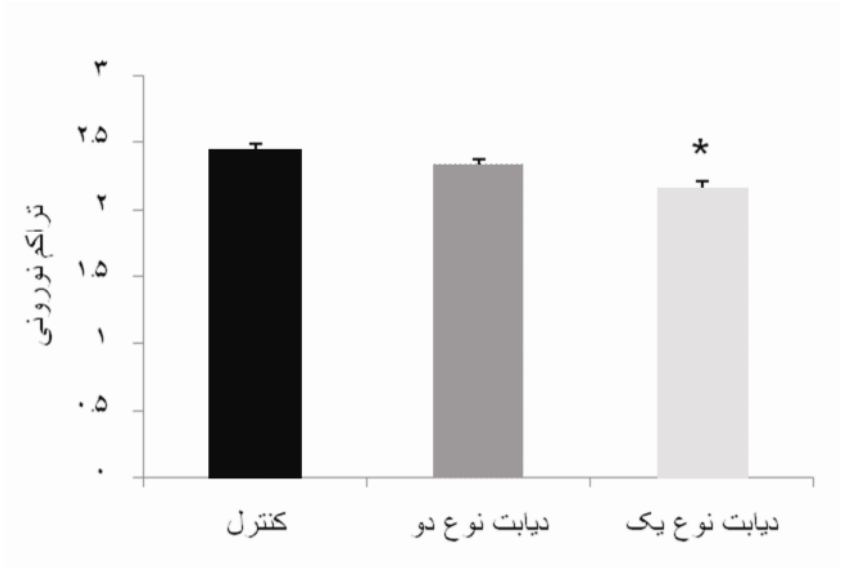
نوع مطالعه: تجربی



شکل ۱- مقایسه تراکم نورونی ناحیه CA1 هیپوکامپ (N_V /mm^3) در رت‌های کنترل و دیابت نوع ۱ و ۲

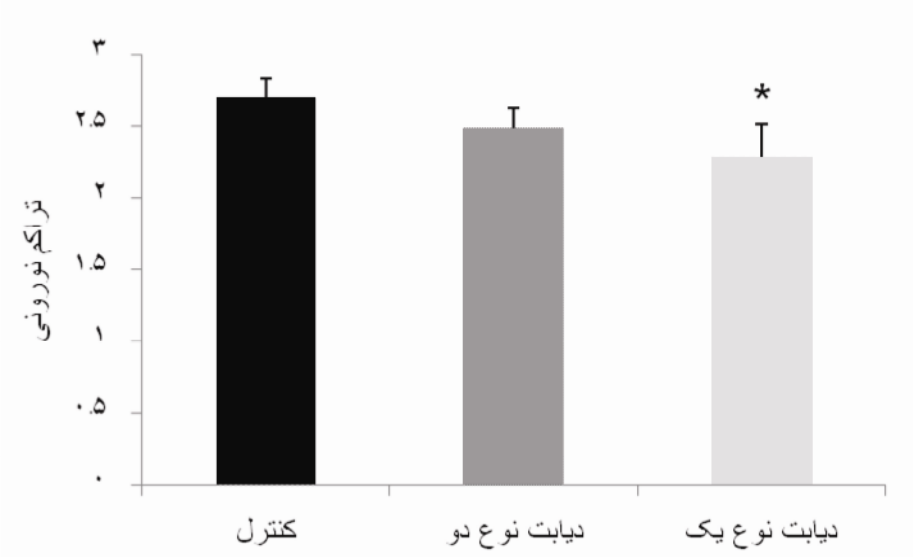
* مقایسه گروه کنترل با گروه‌های دیابتی (P<۰/۰۵)، حجم نمونه ۶ رت نر بالغ، روش آماری: ANOVA و student t-test، نوع مطالعه: تجربی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-25]



شکل ۲- مقایسه تراکم نورونی ناحیه CA3 هیپوکامپ (N_V /mm^3) در رت‌های کنترل و دیابت نوع ۱ و ۲

* مقایسه گروه کنترل با گروه‌های دیابتی (P<۰/۰۵)، حجم نمونه ۶ رت نر بالغ، روش آماری: ANOVA و student t-test، نوع مطالعه: تجربی



شکل ۳- مقایسه دانسیته نورونی کل ناحیه هیپوکامپ (N_V /mm^3) در رت‌های کنترل و دیابت نوع ۱ و ۲

* مقایسه گروه کنترل با گروه‌های دیابتی (P<۰/۰۵)، حجم نمونه ۶ رت نر بالغ، روش آماری: ANOVA و student t-test، نوع مطالعه: تجربی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-25]

بحث

از آنجا که هدف اصلی از انجام این تحقیق، بررسی همزمان و مقایسه‌ای اثرات دیابت نوع ۱ و ۲ بر تراکم نورونی هیپوکامپ رت‌ها بود، شمارش نورون‌ها در واحد حجم هیپوکامپ در گروه کنترل و نیز گروه‌های دیابت نوع ۱ و ۲ با روش دایسکتور صورت گرفت.

پس از ۸ هفته تیمار با فروکتوز در گروه دیابتی نوع ۲، افزایش معنی‌دار فاکتور FIRI و نیز مساحت زیر منحنی و همچنین افزایش وزن بدن و گلوکز خون، تایید کننده القای دیابت نوع ۲ است (جدول ۱ و ۲). همچنین در رت‌های دیابتی نوع ۱ افزایش گلوکز خون، اشتها، ادرار، تشنگی و کاهش وزن بدن که در طول دوره آزمایش مشاهده شد، گواه بر القای دیابت نوع ۱ در آن‌هاست.

مقایسه نتایج حاصل از بررسی تراکم نورونی در نواحی CA1 و CA3 هیپوکامپ بین گروه کنترل و گروه‌های تجربی نشان می‌دهد که تراکم نورونی در ناحیه CA1 در هر دو گروه دیابتی به طور معنی‌دار کمتر است در حالی که تراکم نورونی ناحیه CA3 تنها در گروه دیابت نوع ۱ کاهش معنی‌داری را با گروه کنترل نشان می‌دهد و در گروه دیابت نوع ۲ این کاهش جزئی بوده و معنی‌دار نیست (شکل ۱ و ۲).

در رابطه با نتایج منتشر شده در زمینه تاثیر دیابت نوع ۱ بر تراکم نورونی نواحی مختلف هیپوکامپ، گزارش‌ها متغیر و بعضاً متناقض است. به عنوان نمونه نتایج مطالعه‌ای که بر روی رت‌های دیابتی BB/Wor ۸ ماهه صورت گرفت، حاکی از آن است که تراکم سلول‌های هرمی هیپوکامپ در مناطق CA1 و CA2 به ترتیب ۳۷٪ و ۲۴٪ کاهش یافت در حالی که در سایر مناطق هیپوکامپ، تراکم نورونی تغییر نکرد [۱۹]. از طرف دیگر، تراکم نورونی در لایه هرمی ناحیه CA2 در روز سوم و در مناطق CA1 وCA3 در روز هفتم پس از القای دیابت نوع ۱ بطور چشم‌گیری کاهش می‌یابد [۱۲] و این کاهش در هفته دهم پس از القای دیابت نوع ۱، تمام مناطق هیپوکامپ (CA1, CA2, CA3, DG) را در بر می‌گیرد [۲۰]. در عین حال در برخی یافته‌ها نشانگر آنست که کاهش نورونی تنها در ناحیه CA1 هیپوکامپ رت‌های دیابتی نوع ۱ اتفاق می‌افتد [۲۲، ۲۱].

برخی از مطالعات منتشر شده در زمینه تاثیر دیابت نوع ۲ بر ساختار نواحی مختلف هیپوکامپی، حاکی از کاهش حجم هیپوکامپ است که این کاهش ابتدا در ناحیه CA1 اتفاق می‌افتد و سپس با گذشت زمان و نیز افزایش سن، سایر نواحی به ویژه ناحیه CA3 را در بر می‌گیرد [۲۳]. با این وجود، مشخص نشد که آیا این کاهش حجم ناشی از آتروفی سلول‌هاست و یا از دژنره شدن آنها ناشی می‌شود.

نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان می‌دهد که در مقایسه با گروه کنترل کاهش تراکم نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ رت‌های دیابتی نوع ۱ و ۲ چشم‌گیرتر از ناحیه CA3 است. از این رو چنین به نظر می‌رسد که پس از القای دیابت، نورون‌های ناحیه CA1 بیش از نورون‌های ناحیه CA3 به عوارض ناشی از بیماری واکنش نشان می‌دهند. از این رو چنین به نظر می‌رسد که ناحیه CA1 هیپوکامپ، یکی از حساس‌ترین مناطق مغزی به شرایط پاتولوژیکی از جمله ایسکمی، صرع و دیابت است [۲۴]. در توجیه این موضوع می‌توان چنین استدلال کرد که در شرایط دیابت، اثرات ناشی از مهار کمپلکس I زنجیره تنفسی میتوکندری و کاهش دسترسی به گلوکز و اکسیژن و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد به ویژه رادیکال‌های آزاد اکسیژن، که احتمالاً در مراحل اولیه از شدت بیشتری برخوردارند، در ناحیه CA1 شدیدتر است و از این رو موجب تشدید آسیب‌پذیری سلول‌های این ناحیه می‌گردد [۲۵]. آسیب‌پذیری نورون‌های این ناحیه احتمالاً به دلیل کاهش سطح آنزیم‌های از بین برنده رادیکال‌های آزاد اکسیژن به ویژه سوپراکسیداز دسموتاز است [۲۶] زیرا ساخت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مستلزم مصرف مقادیر زیادی انرژی است در حالی که تولید ATP در این ناحیه به دلیل نقص در زنجیره تنفسی میتوکندری بسیار پایین است [۲۷]. علاوه بر این، استرس اکسیداتیو با افزایش گلوتامات در فضای خارج سلولی و افزایش فعالیت رسپتورهای NMDA و افزایش ورود کلسیم به درون نورون‌ها، مرگ آن‌ها را تسریع می‌کند. استرس اکسیداتیو همچنین موجب آزادسازی عوامل التهابی از آستروسیت‌ها می‌شود و این فاکتورها به نوبه خود با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد روند مرگ نورونی را تشدید می‌کنند [۲۷].

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-25]

مقایسه تراکم نورونی سلول‌های هرمی در کل هیپوکامپ نشان می‌دهد که در مقایسه با گروه کنترل، تراکم نورونی در هیپوکامپ گروه‌های تجربی کاهش یافته است که این کاهش در گروه دیابتی نوع ۱ معنی‌دار است. کاهش تراکم نورونی در هیپوکامپ گروه‌های تجربی در توافق با نتایج حاصل از مطالعات مشابه بر روی رت‌های دیابتی است [۲۳-۱۹]. در توضیح این یافته می‌توان چنین استدلال کرد که کاهش تعداد نورون‌ها عمدتاً به دلیل سازوکارهای استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد [۱۴] می‌باشد. استرس اکسیداتیو منجر به فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی حساس به استرس، فعال شدن ژن‌های خاص و تولید محصولات ژنی است که آسیب نورونی را موجب می‌شوند [۱۴]. نقص در انسولین و پپتید C و فاکتورهای رشد شبه انسولینی نیز می‌تواند از دیگر دلایل کاهش تعداد نورون‌ها در گروه‌های تجربی باشد چرا که این عوامل دارای اثرات آنتی آپوپتوتیک بوده و کاهش چشم‌گیر آنها در شرایط دیابتی، مرگ نورونی را به همراه دارد [۲۸]. از طرف دیگر افزایش میزان گلوکوکورتیکوئیدها نیز می‌تواند از دلایل احتمالی دیگر مرگ نورونی در هیپوکامپ باشد [۲۹]. در شرایط دیابتی افزایش بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها موجب افزایش سطح گلوتامات خارج سلولی و کاهش بازجذب آن، تغییر در بیان و فعالیت رسپتورهای گلوتاماتی، افزایش بیش از حد کلسیم سیتوزولی و مرگ سلولی می‌شود [۳۰]. در توضیح عدم وجود کاهش معنی‌دار در تراکم نورونی گروه دیابتی نوع ۲ (در مقایسه با گروه کنترل) می‌توان چنین استدلال کرد که بروز قابل توجه عوارض دیابت نوع ۲ تا حدی وابسته به طول دوره ابتلا به دیابت و نیز افزایش سن است [۳۱] بطوری که عوارض دیابت نوع ۲ با افزایش سن و افزایش سابقه ابتلا به هیپرگلیسمی تشدید می‌شوند [۱۴]. در این رابطه نشان داده شده است که در افراد دیابتی مسن که مدت زمان زیادی از ابتلا آنها به دیابت می‌گذرد، احتمال تشدید عوارض عصبی دیابت از جمله نقایص تشخیصی و اختلال در حافظه و یادگیری بیشتر است [۳۲] و خطر ابتلا به دمانس (زوال عقل) در افراد دیابتی مسن دو برابر سایرین است [۳۳]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که دیابت نوع ۲ خطر ابتلا به عوارض سیستم عصبی مرکزی را به ویژه در افراد مسن افزایش می‌دهد [۳۲].

در مجموع، مقایسه تراکم نورونی هیپوکامپ در دو گروه دیابتی نوع ۱ و ۲ نشان می‌دهد که کاهش تراکم نورونی در رت‌های دیابتی نوع ۱ به مراتب بیش از رت‌های دیابتی نوع ۲ است. از آنجا که سرعت وقوع هیپرگلیسمی و یا فقدان سریع انسولین در دسترس در دیابت نوع ۱ به مراتب سریع‌تر از دیابت نوع ۲ رخ می‌دهد، بروز قابل ملاحظه تغییرات نورونی در دیابت نوع ۲ تا حد زیادی وابسته به طول دوره ابتلا به دیابت و نیز افزایش سن می‌باشد. در این راستا پیشنهاد می‌شود که اثرات متغیرهایی مانند سن، دوره ابتلا به بیماری، تجویز آنتی اکسیدانت‌ها و تزریق انسولین بر ساختار نورونی و کاهش حجم هیپوکامپ مورد بررسی قرار گیرد.

سپاسگزاری

بخشی از بودجه تحقیقاتی پژوهش حاضر از محل اعتبار پژوهشی معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد تأمین شده است که بدینوسیله تشکر می‌گردد. همچنین نویسندگان مقاله از مساعدت‌های مدیریت و کارشناسان گروه زیست‌شناسی دانشگاه که امکان انجام این پژوهش را فراهم آوردند تشکر و قدردانی می‌نمایند.

مأخذ

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 2005; 28: 37-42.
2. Nathan D. Long term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676-1685.
3. Beauquis J, Savaria F, Coulaud J, Roig P, Dardenn M, Homa-Delarch F, et al. Prominently decreased hippocampal neurogenesis in a spontaneous model of type 1 diabetes, the nonobese diabetic mouse. *Exp Neurol* 2008; 210: 359-367.
4. Heijer TD, Vermeer SE, Van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetilogia* 2003; 12: 1604-1610.
5. Magarinos AM, McEwen BS. Experimental diabetes in rats causes hippocampal dendritic and synaptic reorganization and increased

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-25]

glucocorticoid reactivity to stress. *PNAS* 2000; 20: 11057-1106.
6. Revsin Y, Saravia F, Roig P, Lima A, de Kloet ER, Homo-Delarch F, et al. Neuronal and astroglial alterations in the hippocampus of a mouse model for type 1 diabetes. *Brain Res* 2005; 1: 22-31.
7. Valastro B, Cossette J, Lavoie N, Gagnon S, Trudeau F, Massicotte G. Up regulation of glutamate receptors is associated with LTP defects in the early stages of diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002; 45: 642-650.
8. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol* 2004; 2: 71-81.
9. Sima AA, Li ZG, Zhanq W. The insulin-like growth factor system and neurological complications in diabetes. *Exp Diabesity Res* 2003; 4: 235-256.
10. Robinson R, Krishhnakumar A, Paulose CS. Enhanced Dopamine D1 and D2 Receptor Gene Expression in the Hippocampus of Hypoglycaemic and Diabetic Rats. *Cell Mol Neurobiol* 2009; 3: 365-372.
11. Aragno M, Mastrocola R, Medana C, Restivo F, Catalano MG, Pons N, et al. Up Regulation of Advanced Glycated Products Receptors in the Brain of Diabetic Rats Is Prevented by Antioxidant Treatment. *Endocrinology* 2005; 12: 5561-5567.
12. Orlovsky MA, Spiga F, Lebed YV, Skibo GG. Early Molecular Events in the Hippocampus of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Neuropsychology* 2007; 6: 435-438.
13. Lebed YV, Orlovsky MA, Lushnikova IV, Skibo GG. Neurodegenerative Changes in the Hippocampus within the Early Period of Experimental Diabetes Mellitus. *Neuropsychology* 2008; 1: 26-33.
14. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev* 2001; 5: 599-622.
15. Mueller SG, Stables L, Du AT, Schuff N, Truran D, Cashdollar N, et al. Measurement of hippocampal subfields and age-related changes with high resolution MRI at 4 T. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 719-726.
16. Lobnig BM, Krömeke O, Optenhostert-Porst C, Wolf OT. Hippocampal volume and cognitive performance in long-standing Type 1 diabetic patients without macrovascular complications. *Diabet Med* 2006; 23: 32-39.
17. Feletou M, Boulanger M, Staczek J, Broux O. Fructose diet and VEGF-induced plasma extravasation in hamster cheek pouch. *Acta Pharmacol* 2003; 24: 207-211.
18. Stereo DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the dissector. *J Microsc* 1984; 1: 127-136.
19. Li ZG, Zhang W, Grunberger G, Sima AAF. Hippocampal neuronal apoptosis in type 1 diabetes. *Brain Res* 2002; 946: 221–231.
20. Piotrowski P, Wierzbicka K, Smiatek M. Neuronal death in the rat hippocampus in experimental diabetes and cerebral ischemia treated with antioxidants. *Folia Neuropathol* 2001; 39: 147-154.
21. Xue HY, Jin L, Jin LJ, Li XY, Zhang P, Ma YS, et al. Aucubin prevents loss of hippocampal neurons and regulates antioxidative activity in diabetic encephalopathy. *Phytother Res* 2009; 23: 980- 986.
22. HongYu X, LiJi J, Lei J, Peng Z, DanQing L, YanQiu X, et al. Neuroprotection of aucubin in primary diabetic encephalopathy. *Sci China C Life Sci* 2008; 51: 495-502.
23. Mueller SG, Weiner MW. Selective effect of age, Apo e4, and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Hippocampus* 2009; 19: 558-564.
24. Yang G, Kitagawa K, Ohtsuki T, Kuwabara K, Mabuchi T, Yagita Y, et al. Regional difference of neuronal vulnerability in the murine hippocampus after transient forebrain ischemia. *Brain Res* 2000; 870: 195- 198.
25. Xu G, Perez-Pinzon MA, Sick TJ. Mitochondrial complex I inhibition produces selective damage to hippocampal subfield CA1 in organotypic slice cultures. *Neurotox Res* 2003; 5: 529-538.
26. Wilde GJC, Pringle AK, Wright P, Iannotti F. Differential vulnerability of the CA1 and CA3 subfields of the hippocampus to superoxide and hydroxyl radicals In vitro. *J Neurochem* 1997; 69: 883-886.
27. Wang XK, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 1-13.
28. Li ZG, Sima AAF. C-peptide and central nervous system complications in diabetes. *Exp Diabesity Res* 2004; 5: 79-90.
29. Sapolsky RM, Krey LC, McEven BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci* 1985; 5: 1222-1227.
30. Roy M, Sapolsky RM. The exacerbation of hippocampal excitotoxicity by glucocorticoids is not mediated by apoptosis. *Neuroendicrinology* 2003; 77: 24-31.
31. Feldman EL, Stevens MJ, Russell JW. Diabetic peripheral and autonomic neuropathy. *Totowa Humana Press* 2002: 437–461.
32. Ryan CM, Geckle MO. Why is learning and memory dysfunction in type 2 diabetes limited to older adults? *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 308 –315.
33. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937–1942.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-25]