

# تأثیر پیتید C بر اختلال شناختی در رت‌های دیابتی نوع ۱

\*دکتر محمود عابدین‌زاده<sup>۱</sup> (Ph D) - دکتر کریم رستگار<sup>۲</sup> (Ph D) - دکتر اسدالله ظریفکار<sup>۲</sup> (Ph D) - دکتر علی رفعتی<sup>۲</sup> (Ph D)

دکتر احمد منبئی<sup>۲</sup> (Ph D) - دکتر بهروز خاکپور<sup>۳</sup> (Ph D)

\*نویسنده مسئول: لنگرود، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

پست الکترونیک: mahmoodabedinzadeh@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۳/۱۶ تاریخ پذیرش: ۸۸/۴/۲۲

## چکیده

مقدمه: دیابت ملیتوس اختلال متابولیک شایعی است که با تغییر ساختمانی و عملکرد دستگاه عصبی مرکزی و محیطی و کاهش پیشرونده توانایی شناختی همراه است. بررسی‌های جدید و داده‌های بالینی نشان داده‌اند که تجویز پیتید C در دیابت نوع یک آثار مفید بر رت‌های دیابتی دارد. هدف: تعیین تأثیر تزریق داخل صفاقی (IP) پیتید C بر اختلال شناختی در رت‌های دیابتی نوع ۱. مواد و روش‌ها: ۲۴ رت نوزاد اسپراک دالی (وزن ۲۳۰ تا ۳۰۰ گرم) به سه گروه تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل، (۲) گروه مبتلا به دیابت نوع ۱ و (۳) گروه دیابتی که ۲۵ nmol/Kg پیتید C در روز به مدت ۲۸ روز به صورت داخل صفاقی دریافت می‌کردند. دیابت، با تزریق داخل وریدی استرپتوزوتوسین القاء شد (۶۰ mg/kg). ۲۱ روز پس از حصول دیابت، حافظه فضایی و حافظه کاری رت‌ها با دستگاه ماز آبی مورس به مدت ۷ روز ارزیابی شد. نتایج: در بررسی حافظه فضایی، مدت یافتن سکو در طی چهار روز در همه گروه‌ها کاهش معنی‌دار یافت ( $P < 0.05$ ). در مقایسه با سایر گروه‌ها میانگین تأخیر در گروه دیابتی به طور معنی‌دار طولانی‌تر بوده است ( $P < 0.05$ ). اما در مقایسه با گروه دیابتی مدت یافتن سکو در گروه پیتید C کاهش معنی‌دار داشت ( $P < 0.05$ ). طی سه روز تست حافظه کاری کاهش معنی‌دار در مدت یافتن سکو در تمام گروه‌ها دیده شد ( $P < 0.05$ ) ولی این زمان در گروه دیابتی طولانی‌تر بود ( $P < 0.05$ ). پیتید C سبب بهبود معنی‌دار حافظه در رت‌های دیابتی شد ( $P < 0.05$ ). نتیجه‌گیری: پیتید C نقش موثری در کنترل و جلوگیری از پیشرفت اختلال حافظه در رت‌های دیابتی داشت.

## کلید واژه‌ها: اختلالات شناختی / پیتید سی / دیابت شیرین نوع ۱

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره هجدهم شماره ۷۱، صفحات: ۱۲-۷

## مقدمه

آغاز می‌شود. این پیش‌ساز در شبکه اندوپلاسمی به پروانسولین تبدیل می‌شود، سپس پروانسولین در وزیکول‌های ترشحی پروتئولیز شده و از آن انسولین و یک پلی پپتید ۳۱ اسید آمینه به نام پیتید C حاصل می‌شود (۹). غلظت پلاسمایی پیتید C در افراد سالم ناشتا ۰/۳۹±۰/۱۲ nmol/L است (۱۰) و نیمه عمر پلاسمایی آن در انسان حدود ۳۰ دقیقه است، در حالی‌که این رقم برای انسولین بیش از ۶ دقیقه نخواهد بود (۱۱). پس از کشف پیتید C، فعالیت بیولوژی در آن دیده نشد در نتیجه آن را مولکولی بدون آثار بیولوژی در نظر گرفتند (۱۲). اما با ارائه فرضیه‌هایی درباره تأثیر احتمالی آن، مجدداً پژوهشگران به پیتید C جلب و فواید متعدد آن را نشان دادند. مثلاً تجویز پیتید C در رت‌های مدل DM-I سبب بهبود نوروپاتی دیابتی (۱۳)، عملکرد کلیه (۱۴)، انعطاف‌پذیری گلبول‌های قرمز (۱۴) و اثر آنتی‌ترومبوز

سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس انسولین، پیتید C و مقداری پروانسولین در خون رها می‌کنند (۱). در دیابت قندی نوع I (DM-I) این ترشحات به علت تخریب ایمنی یا ایدیوپاتییک سلول‌های بتا کاهش یافته یا از بین می‌روند (۲). در مبتلایان به DM-I عوارض متعددی بوجود می‌آید که نوروپاتی حسی و حرکتی و اختلال شناختی از مهم‌ترین آنهاست (۳). آنسفالوپاتی دیابتی از عوارض دیررس دیابت نوع ۱ و ۲ محسوب می‌شود (۴). دیده شده که اختلال در قضاوت، حافظه، یادگیری، اعمال ذهنی و حرکتی در DM-I شایع‌تر از افراد سالم است (۵-۶) و در حیوانات مدل DM-I، از دست رفتن چشمگیر نوروها در نواحی CA1 و CA2 دیده شده است (۷). این عوارض تا حد زیادی با درمان انسولین تصحیح می‌شود (۸ و ۲). تولید پیتید C در سلول‌های بتا از روی پره پروانسولین

پس از شروع دیابت، آزمون‌های رفتاری شروع می‌گردید. برای این کار از دستگاه ماز آبی (موریس واتر میز) استفاده شد. ماز آبی موریس شامل یک حوضچه استوانه‌ای شکل به قطر ۱۴۰ و ارتفاع ۵۵ سانتیمتر بود که تا ارتفاع ۲۵ سانتیمتر با آب ۲۶-۲۴ درجه سانتی‌گراد پر می‌شد. یک سکو به قطر یازده سانتیمتر در مرکز یکی از ربع دایره‌ها قرار داده می‌شد و یک دوربین مدار بسته که در بالای حوضچه نصب شده بود حرکت‌های هر حیوان را ردیابی کرده و به کامپیوتر ارسال می‌کرد (Noldus, Ethovision, 3.1, Netherland).

حیوانات در هر گروه به مدت هفت روز مورد آزمایش قرار می‌گرفتند که در هر روز به صورت بلوکی (block) مرکب از چهار کارآزمایی (trial) بود. هر کارآزمایی با قراردادن موش در حوضچه آغاز می‌شد به طوری که صورتش به طرف دیواره حوضچه باشد هر کدام از چهار نقطه شروع شمال، جنوب، شرق و غرب یک بار در هر روز به صورت تصادفی و با کامپیوتر انتخاب می‌شد. سکو، در چهار روز اول آزمایش برای بررسی یادگیری فضایی، در مرکز ربع هدف (جنوب غربی) و یک سانتی‌متر زیر سطح آب قرار می‌گرفت (سکوی پنهان). موقعیت سکو در طول این چهار روز ثابت بود و فراگیری موقعیت آن بررسی می‌شد. کارآزمایی هنگامی خاتمه می‌یافت که رت روی سکو باشد یا ۶۰ ثانیه گذشته باشد. ۱۰ ثانیه به رت فرصت داده می‌شد تا روی سکو بماند و پس از آن به قفس خود انتقال می‌یافت. پنج دقیقه بعد کارآزمایی دوم شروع می‌شد. پس از اتمام کارآزمایی چهارم، رت به آرامی با حوله خشک شده، آنگاه به قفس خود بازگردانده می‌شد. در هر کارآزمایی، مسیر حرکت هر حیوان توسط سیستم کامپیوتری ثبت شده و پس از آن با محاسبه پارامترهای مختلف از جمله مدت یافتن سکو بر حسب ثانیه مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گرفت.

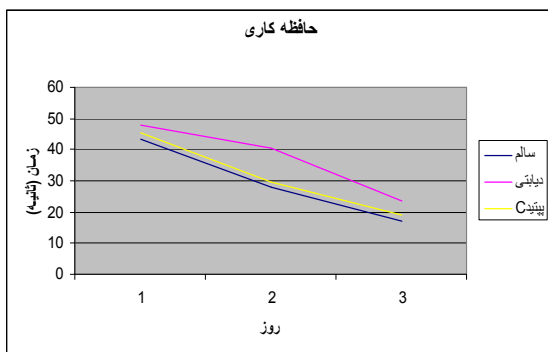
از روز ۲۸-۲۵، هر روز ۵ بار آزمون حافظه کاری انجام می‌شد. این روش شبیه تست حافظه فضایی بود به جز آن محل سکو روزانه تغییر می‌کرد. اولین آزمایش در هر روز

(۱۵) می‌شود. شواهد اولیه حاکی از نقش مثبت احتمالی پپتید C در جلوگیری از اختلال شناختی ناشی از دیابت ملیتوس است اما اطلاعات جامعی در رابطه با تأثیر پپتید C (Connecting Peptide, C-peptide) بر این عوارض در دست نیست (۱۶). گرچه نحوه اثر و مسیر سیگنال پپتید C هنوز بدرستی شناخته نشده اما احتمالاً از همان مسیر انسولین استفاده می‌کند و حتی در مواردی سینرژسم پپتید C و انسولین گزارش شده است (۱۷). با توجه به اثبات اثر مثبت و مفید انسولین بر حافظه رت‌های دیابتی و احتمالاً استفاده پپتید C از مسیر سیگنالینگ انسولین مطالعه‌ای جهت ارزیابی تأثیر پپتید C بر اختلال شناختی در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین طراحی شد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مداخله‌ای با کارآزمایی بالینی است. که بر روی ۲۴ رت نر نژاد اسپراگ دالی، با وزن ۳۰۰-۲۳۰ گرم انجام شد. دو هفته پیش از شروع کار، رت‌ها به اتاق حیوانات بخش منتقل شده و دوره ۱۲-۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی (روشنایی در ۷ صبح) را تجربه می‌کردند. دستیابی به غذا و آب برایشان آزاد بود. تمام آزمایش‌ها بر اساس دفترچه راهنمای مراقبت از حیوانات انجام شد.

رت‌ها به سه گروه تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل، (۲) گروه مبتلا به دیابت نوع ۱ و (۳) گروه دیابتی که پپتید C دریافت می‌کردند (۲۵ nmol/Kg) در روز به صورت صفاقی و به مدت ۲۸ روز). برای القاء دیابت از داروی استرپتوزوتوسین (STZ, Calbiochem) با دوز ۶۰ mg/kg/IV تجویز شد. سه روز پس از تزریق STZ قند خون آنها با نوار تست گلوکز (Accucheq) اندازه‌گیری می‌شد و رت‌هایی که قند خونشان بیش از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود به عنوان رت دیابتی در نظر گرفته می‌شدند. در گروه پپتید C، پس از اطمینان از ایجاد دیابت، پپتید C با دوز ۲۵ نانومول/کیلوگرم، به مدت ۲۸ روز داخل صفاقی (تا انتهای دوره) تزریق می‌شد. ۲۱ روز



شکل ۲: مقایسه حافظه کاری در سه گروه طی سه روز آزمایش

۱) حافظه فضایی: مدت یافتن سکو در گروه سالم و در گروه دیابتی در طی ۴ روز تست رفتاری بتدریج کاهش یافت ( $P < 0.05$ ) اما اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل سالم و دیابتی در این مدت وجود داشت ( $P < 0.05$ ) و تجویز پیتید C توانست میزان دو پارامتر مذکور را در رت‌های دیابتی به‌طور معنی‌دار کاهش دهد ( $P < 0.05$ ) هرچند که بالاتر از حد طبیعی بود.

۲) حافظه کاری: در گروه یک طی ۳ روز تست رفتاری مدت یافتن سکو در تمام گروه‌ها کاهش معنی‌دار یافت ( $P < 0.05$ ) اما اختلاف بین گروه دو و بقیه معنی‌دار بود ( $P < 0.05$ ). یعنی تجویز پیتید C توانست میزان دو پارامتر مذکور را در رت‌های دیابتی کاهش دهد ( $P < 0.05$ ).

میانگین سرعت شنا در گروه‌ها اختلاف معنی‌دار نداشت و تغییری در سرعت شنا در کل دوره تست دیده نشد. موش‌های دیابتی و غیردیابتی قادر بودند با سرعت مشابه شنا کنند. سرعت رسیدن به سکوی آشکار کوتاه‌تر از سکوی پنهان بود.

### بحث و نتیجه‌گیری

برخی آسیب‌های ساختاری در هیپوکامپ، آمیگدال و کورتکس به دنبال دیابت، دیده شده است. یکپارچگی مغز در هیپوکامپ و سیستم لیمبیک تحت تاثیر عوامل مختلفی چون هیپرتانسیون، تجمع Advanced Glycation End products (AGEs)، تغییر متابولیسم نورون‌ها و ترشح نوروترانسمیترها قرار می‌گیرد. هرچه از زمان شروع دیابت بگذرد، با بیشتر شدن این تغییرها، اختلال شناخت نیز

برای یادآوری بود که به رت اجازه داده می‌شد تا شنا کرده و سکو را در محل جدیدش پیدا کند ولی آزمایش دوم تا پنجم برای آنالیز ثبت می‌شد. پس از خاتمه آزمایش‌ها برای بررسی توانایی حسی، حرکتی و انگیزشی، سکو با فویل آلومینیومی پوشانده شده و یک سانتیمتر بالاتراز سطح آب در مرکز ربع هدف قرار داده می‌شد (سکوی آشکار).  
**آنالیز آماری:** آنالیز آماری داده‌ها با نرم‌افزار Spss 11.5 انجام شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد محاسبه و در تمام آزمایش‌ها،  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

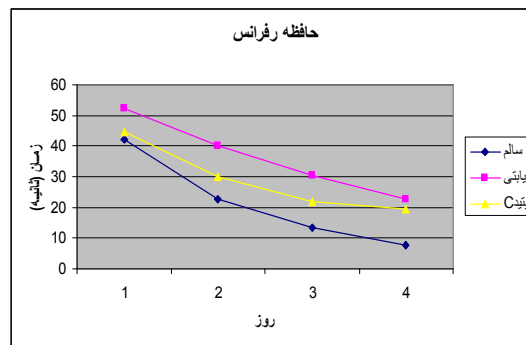
همانگونه که در جدول ۱ نشان داده شده در مقایسه با وزن اولیه، وزن رت‌های دیابتی کنترل، ۱۸ درصد و گروه پیتید C، ۱۵ درصد کاهش یافته در حالی که وزن رت‌های گروه سالم در حدود ۹ درصد افزایش پیدا کرده است. قند خون گروه سالم تغییری نکرده اما در گروه کنترل دیابتی به‌طور معنی‌دار افزایش یافته ( $P < 0.05$ ) و تزریق پیتید C سبب کاهش غیرمعنی‌دار قند خون شده است.

جدول ۱: مقایسه وزن، قند خون در سه گروه مورد مطالعه

تمام داده‌ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده است

گروه‌های مورد مطالعه	وزن شروع (گرم)	وزن پایان (گرم)	قند خون (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
کنترل سالم	$2842 \pm 10$	$3198 \pm 15$	۱۱۱
کنترل دیابتی	$2858 \pm 11$	$232 \pm 8$	۵۰۲
دیابتی پیتید C	$296.5 \pm 4$	$250.6 \pm 13$	۴۶۰

**بررسی حافظه:** در شکل ۱ و ۲ به ترتیب نتایج تست حافظه فضایی و کاری نشان داده شده است.



شکل ۱: مقایسه حافظه فضایی در سه گروه طی چهار روز آزمایش

بهرتر نشد و دفع ادراری گلوکز همچنان بالا باقی ماند. Kamal و همکاران (۲) نشان دادند که در رت‌های بالغ جوان، ۸ هفته دیابت (القاء شده با استرپتوزوتوسین) سبب اختلال یادگیری و اختلال در پلاستیسیته سیناپسی می‌شود و همچنین نشان دادند که اختلال شناخت عامل اختلال عملکرد است نه اختلال حسی - حرکتی. روغنی و همکاران (۲۲) نیز نشان دادند که برای ایجاد اختلال رفتار در Y-maze به حداقل یک ماه زمان نیاز است. در این مطالعه نیز طی ۴ هفته دیابت در گروه دیابتی، اختلال رفتاری معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل دیده شد (نتایج تست حافظه فضایی و کاری به ترتیب در شکل شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است) و در گروه کنترل سالم مدت یافتن سکو در انتهای دوره به طور چشمگیر و معنی‌دار کاهش یافت ( $P < 0.05$ ). در گروه کنترل دیابتی نیز مدت یافتن سکو کاهش معنی‌دار پیدا کرد ( $P < 0.05$ ) ولی این کاهش، اختلاف معنی‌داری با گروه سالم داشت ( $P < 0.05$ ). تجویز پپتید C مدت یافتن سکو در رت‌های دیابتی را کاهش ( $P < 0.05$ ) داد. اختلال فعالیت پپتید C در دیابت نوع یک انسولین‌پنی در انسفالوپاتی دیابتی نقش دارد. استفاده از پپتید C در بیماران دیابتی نوع یک اثر محافظتی بر اختلال شناختی وابسته به زمان دیابتی دارد.

بارزتر می‌شود. تغییر ساختار هیپوکامپ و عملکرد آن به دنبال دیابت، موجب اختلال حافظه در بالغین در مقایسه با جوان‌ترها می‌شود (۲۱-۱۸).

مکانیسم اعمال فیزیولوژی پپتید C بخوبی شناخته نشده است، احتمال دارد که تأثیر خود را از راه گیرنده متصل به G- پروتئین یا تعامل با مسیر سیگنالینگ گیرنده انسولین انجام دهد.

کاهش وزن در دیابت عمدتاً به علت دفع ادراری گلوکز است چون سلول‌ها قادر به استفاده از گلوکز نیستند. Rebsomen و همکاران (۱۲) نشان دادند که تجویز روزانه پپتید C به مدت ۴ هفته در رت‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین سبب بهتر شدن روند وزن‌گیری، کاهش دفع ادراری سدیم، پروتئین‌اوری و هیپرفیلتراسیون گلوبولولی در مقایسه با گروه درمان نشده می‌شود. در مطالعه ما وزن رت‌های دیابتی کنترل، ۱۸ درصد و گروه پپتید C، ۱۵ درصد در مقایسه با وزن اولیه آنها کاهش یافت در حالی که وزن رت‌های گروه سالم در حدود ۹ درصد افزایش یافت که نشان می‌دهد پپتید C توانسته سبب بهتر شدن روند وزن‌گیری شود. وزن‌گیری در حیوانات دیابتی درمان شده با انسولین، به دلیل کنترل گلیسمی و کاهش دفع ادراری گلوکز باعث القای تعادل مثبت انرژی می‌شود. در مطالعه ما کنترل گلیسمی با تزریق پپتید C

## منابع

- Steiner DF et al. On The Role of the Proinsulin C-Peptide. *Diabetes* 1978; 27 (Suppl 1):1458.
- Kamal A, et al. Learning and Hippocampal Synaptic Plasticity in Streptozotocin-Diabetic Rats: Interaction Of Diabet And Aging. *Diabetologia* 2000; 43: 500-506.
- Kasper DL, et al. *Harrison's Principles Of Internal Medicine*. New york; Mc Graw-Hill, 2005:
- Mc Carthy AM, Lindgren S. Effects Of Diabetes On Learning In Children. *Pediatric* 2002; 109: E91-E110.
- Olta A, Stalk RP, Von Harskamp. Diabetes Mellitus And The Risk Of Dementia. *Rotterdam Study. Neurology* 1999; 53:1937-42.
- Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, Orchard TJ. Cognitive Dysfunction In Adults With Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus Of Long Duration: Effects Of Recurrent Hypoglycaemia And Other Chronic Complications. *Diabetologia* 1993; 36(4): 329-34.
- Li Z, Zhang W, Sima AAF. Hippocampal Neuronal Apoptosis In Type 1 Diabetes. *Brain Res* 2001; 126: 185-95.
- Biessel GJ, Kamal A. Water Maze Learning And Hippocampal Synaptic Plasticity In Streptozotocin-Diabetic Rats: Effects Of Insulin Treatment. *Brain Res* 1998; 800:125-35.
- Kemmler W, Peterson JD, Rubenstein AH, Steiner DF On The Biosynthesis, Intracellular Transport And Mechanism Of Conversion Of

- Proinsulin To Insulin And C-Peptide. Diabetes 1972; 21(Suppl 2):572-81.
10. Heding LG, et al. Insulin, C-Peptide, and Proinsulin In Nondiabetics And Insulin-Treated Diabetics. Diabetes 1978; 27(Suppl 1):1777-83.
11. Yu SS, Kitabchi AE. Biological Activity Of Proinsulin And Related Polypeptide In The Fat Tissue. J Biol Chem 1973; 248(11):3753-61.
12. Sima AAF, Zhang W, Sugimoto K, Henry D, Wahren J, Grunberger G. C-Peptide Prevents And Improves Chronic Type I Diabetic Polyneuropathy In The BB/Wor Rat. Diabetologia 2001; 44:889-97.
13. Rebsomen L, Pitel S, Boubred F, Et Al. C-Peptide Replacement Improves Weight Gain And Renal Function In Diabetic Rats. Diabetes Metab 2006; 32:223-8.
14. Kunt T, Schneider S, Pfützner A, Et Al. The Effect Of Human Proinsulin C-Peptide On Erythrocyte Deformability In Patients With Type I Diabetes Mellitus. Diabetologia 1999; 42: 465-71.
15. Lindenblatt N, Braun B, Mesnger MD, Klar E, Vollmar B. C-Peptide Exerts Antithrombotic Effects That Are Repressed By Insulin In Normal And Diabetic Mice. Diabetologia 2006; 49: 792-800.
16. Sima AAF, Li ZG. The Effect Of C-Peptide On Cognitive Dysfunction And Hippocampal Apoptosis In Type 1 Diabetic Rats. Diabetes 2005; 54: 1497-505.
17. Nakamoto H, Sakane N. Synergistic Effects Of C-Peptide And Insulin On Coronary Flow In Early Diabetic Rats. Metabolism 2004; 53: 335-9.
18. Li Z, Zhang W. C-Peptide Prevents Hippocampal Apoptosis In Type 1 Diabetes. Int Jnl Experimental Diab Res 3:241-5, 2002.
19. Piotrowski P, Gajkowska B, Olszewska H, Smiałek M. Electron Microscopy Studies On Experimental Diabetes And Cerebral Ischemia In The Rat Brain. Folia Neuropathol 1999; 37: 256-63.
20. McCall AL. The Impact Of Diabetes On The CNS. Diabetes 1992; 41:557-70.
21. Ryan CM, Geckle M. Why Is Learning And Memory Dysfunction In type 2 Diabetes Limited To Older Adults?. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16: 308-15.
22. Roghani M, Joghataie M: Time Course Of Changes In Passive Avoidance And Y-Maze Performance In Male Diabetic Rats. Iranian Biomedical J 2006; 10 (2): 99-104.

## Effect of C-peptide on Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetic Rat

\*Abedinzadeh M.(Ph D)<sup>1</sup>- Rastegar K.(Ph D)<sup>2</sup>- Zarifkar A.(Ph D)<sup>2</sup>- Rafati A.(Ph D)<sup>2</sup>- Monabati A.(Ph D)<sup>2</sup>-  
Khakpour B.(Ph D)<sup>3</sup>

\*Corresponding Author: Langrood Paramedical Faculty, Guilan University of Medical Science, Langrood,  
Iran

E-mail: mahmoodabedinzadeh@yahoo.com

Received: 6/Jun/2009 Accepted: 13/July/2009

### Abstract

**Introduction:** Diabetes mellitus is a common metabolic disorder that associates with structural and functional changes in central and peripheral nervous system and progressive decline in cognitive abilities. Recent experimental and clinical data suggested that C-peptide replacement during type 1 diabetes exerts beneficial effects on diabetic rats.

**Objective:** Determine the effect of intraperitoneal (IP) injection of c-peptide on cognitive dysfunction in type 1 diabetic rats.

**Materials and Methods:** 24 male Sprague dawly rats (230-300 gr) used for this project divided into 3 groups: 1. control group, 2. type 1 diabetic group and 3. Diabetic group that receive C-peptide (25 nmol/kg/daily for 28 day/IP). Diabetes induced with IV injection of Streptozotocin (60mg/kg). Twenty one days after onset of diabet, behavioral tests conducted for seven days.

**Results:** In reference memory assessment, the latency of finding platform during four days decline significantly in all groups ( $P<0.05$ ). Mean escape time in diabetic group was significantly longer in comparison to other groups ( $P<0.05$ ) but in comparison to diabetic group with C-peptide group, memory impairment decline significantly ( $P<0.05$ ).

During three days of working memory test, the latency required for finding platform decreased significantly ( $P<0.05$ ) but this time was longer in diabetic group ( $P<0.05$ ). C-peptide could improve memory in diabetic group.

**Conclusion:** C-peptide had significant role in control and inhibition of memory disorder progression.

**Key words:** C-peptide/ Cognition Disorders/ Diabetes Mellitus, Type 1

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 71, Pages:7- 12

1. Langrood Paramedical Faculty, Guilan University of Medical Science, Langrood, Iran  
2. Emam Hossein Squ, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, Iran  
3. Medical Faculty, Guilan University of Medical Science, Rasht, Iran