

بررسی اثر ناشتایی بر سطح پلاسمایی گلوکز رت‌های نر دیابتی شده با استرپتوزوسین

*ناصر خدایی^۱، محمد رضا پرویزی^۲، غلامرضا پورحیدری^۳، مهدی قربانی^۴

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۶/۹/۳

تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۶/۸/۱۹

تاریخ اعلام وصول: ۸۶/۵/۲۸

چکیده

سابقه و هدف: هیپوگلیسمی شایعترین و مهمترین عارضه دیابت نوع یک می‌باشد. بیشترین علت هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی نوع یک افزایش مطلق یا نسبی سطح پلاسمایی انسولین است. گاهی حذف یک وعده غذا یا بی‌غذایی شبانه بعد از مصرف انسولین نیز باعث کاهش سطح پلاسمایی گلوکز می‌شود اما کاهش قند خون ناشی از ناشتایی در بیماران دیابتی نوع یک بدون مصرف انسولین تاکنون گزارش نشده است. در این مطالعه تجربی اثر احتمالی ناشتایی بر سطح پلاسمایی گلوکز در رت‌های نر دیابتی نوع یک مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها: تعداد ۱۶ راس رت نر بالغ از نژاد ویستار با وزن متوسط 250 ± 25 گرم استفاده شد. حیوانات به دو گروه کنترل و دیابتی تقسیم بندی شدند. برای ایجاد دیابت از استرپتوزوسین 60 mg/kg تزریق داخل صفاقی استفاده گردید. هر دو گروه حیوانات کنترل و دیابتی به مدت ۲۴ ساعت ناشتا نگه داشته شدند و قند خون آنها در فواصل سه ساعته در طول مدت ناشتایی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: قند خون گروه دیابتی از 546 mg/dl در شروع ناشتایی به 24 mg/dl در انتهای ۲۴ ساعت ناشتایی رسید و قند خون گروه کنترل نیز از 92 mg/dl در شروع آزمایش به 52 mg/dl در انتهای ناشتایی کاهش یافت. البته بیشترین شیب کاهش در هر دو گروه در ۶ ساعت اول ناشتایی بود.

نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد که ناشتا نگه داشتن رت‌های دیابتی نوع یک در صورتیکه انسولین نیز مصرف نکرده باشند، ایجاد هیپوگلیسمی شدید (تقریباً ۹-۶ ساعت بعد از شروع ناشتایی) می‌کند. لذا احتمالاً بیماران دیابتی وابسته به انسولین بیشتر از ۶ ساعت تحمل گرسنگی یا روزه‌داری ندارند و حتی زمانیکه انسولین هم مصرف نکرده باشند، دچار هیپوگلیسمی می‌گردند.

کلمات کلیدی: استرپتوزوسین، دیابت نوع یک، رت، ناشتایی، هیپوگلیسمی

مقدمه

پانکراس فعال شده و با تخریب آن باعث قطع یا کاهش ترشح انسولین می‌شود. درمان آن تزریق انسولین، رعایت رژیم غذایی و انجام تمرینات ورزشی می‌باشد (۱، ۲). هیپوگلیسمی یکی از عوارض بیماران دیابتی مخصوصاً دیابت نوع یک می‌باشد که در بیماران وابسته به انسولین و بیشتر در شب موقع خواب ایجاد می‌گردد (۳، ۴).

دیابت نوع یک یا دیابت وابسته به انسولین یک بیماری خود ایمنی است که توسط عوامل مختلف ژنتیکی، استرس‌های محیطی، عفونت ویروسی و رژیم غذایی ایجاد می‌گردد. معمولاً در نوجوانان و جوانان بین سنین ۱۹-۱۳ سال دیده می‌شود. بدن علیه سلول‌های بتای

۱- مربی دانشگاه علوم پزشکی ارتش، دانشکده پیراپزشکی، فیزیولوژی و گروه رشته هوشبری (*نویسنده مسئول)
تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۱۳۱۶۷ آدرس الکترونیک: naskod45@yahoo.com

۲- مربی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

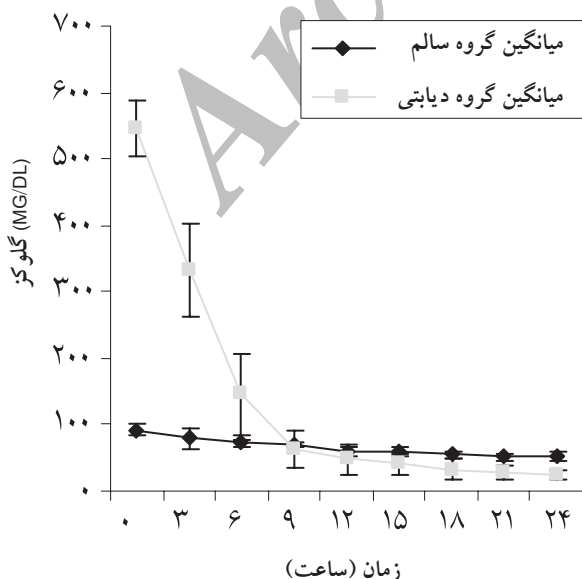
۳- دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، گروه فارماکولوژی و سم شناسی و مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی

۴- کارشناس، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، دانشکده پیراپزشکی، گروه علوم آزمایشگاه

خون بالای 250 mg/dl ، پلی دیسی و پلی اوری ۸ روز بعد از تزریق استرپتوزوسین در نظر گرفته شد. به حیوانات دیابتی ۵ روز انسولین NPH تزریق نشد تا قند خون آنها به بالای 500 میلی گرم بر دسی لیتر برسد. هر دو گروه حیوانات کنترل و دیابتی به مدت ۲۴ ساعت ناشتا نگه داشته شدند و قند خون آنها در فواصل سه ساعته در طول مدت ناشتایی اندازه گیری گردید. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ آنالیز گردید. مقادیر P کمتر از 0.05 درصد معنی دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

قند خون ناشتا و غیر ناشتا در حیوانات سالم: میانگین قند خون غیر ناشتا (BS) $9/2 \pm 92/1$ میلی گرم بر دسی لیتر و میانگین قند خون ناشتا (FBS) در حیوانات سالم بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی $8/4 \pm 61/25$ میلی گرم بر دسی لیتر بود. ولی میانگین FBS بعد از ۲۴ ساعت ناشتایی به $5/7 \pm 52/37$ میلی گرم بر دسی لیتر رسید. قند خون ناشتا و غیر ناشتا در حیوانات دیابتی: میانگین قند خون (BS) در حیوانات دیابتی بدون تزریق انسولین از میانگین $40/9 \pm 546/6$ میلی گرم بر دسی لیتر در زمان شروع ناشتایی به $22 \pm 47/62$ میلی گرم بر دسی لیتر بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی و به $8/41 \pm 24/37$ میلی گرم بر دسی لیتر بعد از ۲۴ ساعت ناشتایی رسید. این کاهش قند خون بعد از ۱۲ و ۲۴ ساعت معنی دار بود ($P < 0.01$). نمودار



نمودار ۱- نمودار کاهش قند خون رت‌های سالم و دیابتی در فواصل سه ساعته در طول ۲۴ ساعت ناشتایی

کاهش قند خون به کمتر از 60 mg/dl در افراد سالم بندرت ایجاد می‌گردد، چون سیستم کنترل طبیعی قند خون بدن با قطع ترشح انسولین، آزاد کردن هورمون‌های مختلف (مثل گلوکاگون، آدرنالین، کورتیزول و هورمون رشد)، احساس گرسنگی و نهایتاً خوردن غذا باعث تنظیم قند خون می‌گردد (۲، ۵، ۶، ۷). درصد بروز هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی وابسته به انسولین (IDDM) بیشتر از بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین (NIDDM) می‌باشد و بیشترین علت آن افزایش دوز انسولین مصرفی و یا فراموشی وعده‌ی غذا بعد از استفاده از انسولین می‌باشد (۵، ۶، ۷، ۸). اطلاعات زیادی در مورد اثر خود ناشتایی بر سطح پلاسمایی قند خون افراد سالم و دیابتی موجود نمی‌باشد و بیشتر مطالعات انجام شده در زمینه اثر روزه‌داری بر میزان پلاسمایی گلوکز در طول یک ماه روزه‌داری می‌باشد. نتایج بدست آمده نیز گاهی با هم مغایرت دارند. بعنوان مثال، در یک مطالعه، روزه‌داری باعث کاهش قند خون ناشتایی افراد سالم در انتهای ماه رمضان گردیده است (۹). و یا در مطالعات دیگر یک ماه روزه‌داری تاثیر معنی داری بر میزان قند خون ناشتا بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین نگذاشته است (۲، ۱۰، ۱۱). با توجه به اینکه نتایج بدست آمده در مطالعات فوق همخوانی ندارد و بیشتر مطالعات انجام شده فوق تغییرات قند خون را در پایان یک ماه روزه‌داری بر روی افراد سالم یا دیابتی نوع دو اندازه گیری کرده‌اند و گزارشی مبنی بر اثر احتمالی ناشتایی بر میزان قند خون بیماران دیابتی نوع یک بدست نیامده، در این مطالعه به بررسی اثر احتمالی ناشتایی بر سطح پلاسمایی گلوکز در رت‌های دیابتی نوع یک پرداخته شد.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی ۱۶ راس رت نر از نژاد ویستار با وزن 250 ± 25 گرم از انستیتو رازی کرج تهیه شد. تمام حیوانات در حیوان‌خانه در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای 21 ± 2 درجه سانتی گراد نگهداری شدند. حیوانات به ۲ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. قند خون ناشتا (FBS) و قند خون غیر ناشتا (BS) هر دو گروه اندازه گیری و ثبت گردید. بیماری دیابت با تزریق داخل صفاقی 60 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استرپتوزوسین در گروه دوم ایجاد شد. مبنای دیابتی شدن، قند

۶، ۷، ۱۲). و مهمترین عامل در بین علل فوق افزایش دوز انسولین و یا فراموشی وعده ی غذا بعد از تزریق انسولین ذکر شده است و به این موضوع که اگر بیماران IDDM ناشتا بمانند و حتی انسولین هم تزریق نکرده باشند دچار هیپوگلیسمی شدید شوند، در هیچکدام از منابع ذکر نگردیده است. در این مطالعه مشخص گردید که بروز هیپوگلیسمی ۹-۶ ساعت بعد از شروع ناشتایی ایجاد می گردد، زیرا با توجه به نمودار ۱ قند خون رت‌های دیابتی در فاصله زمانی ۹-۶ ساعت بعد از شروع ناشتایی از 546 mg/dl به 60 mg/dl می‌رسد. اگر نتیجه این مطالعه به بیماران دیابتی نوع یک انسانی نیز قابل تعمیم باشد می‌توان پیش‌بینی کرد که بیماران دیابتی نوع یک احتمالاً تحمل و گرسنگی طولانی مثل روزه‌داری را نداشته باشند. در این مطالعه رت‌های سالم بر خلاف رت‌های دیابتی دچار هیپوگلیسمی نشدند شاید بخاطر این باشد که سیستم طبیعی کنترل قند خون یعنی پاسخ هورمون‌های مقابله کننده با هیپوگلیسمی (کاهش سطح سرمی انسولین، افزایش گلوکاکون، آدرنالین، کورتیزول و هورمون رشد) از بروز هیپوگلیسمی جلوگیری کرده باشد (۵، ۶). بنظر می‌رسد که این سیستم طبیعی در رت‌های دیابتی غیر فعال باشد. در منابع موجود نقص سیستم طبیعی کنترل قند خون در بیماران IDDM انسانی که حداقل ۵ سال از عمر دیابت آنها گذشته باشد ذکر شده است (۵، ۶، ۱۳، ۱۴). ولی آیا در حیوانات هم به این صورت عمل می‌کند یا نه جای سؤال می‌باشد. نتیجه گیری: ناشتا ماندن در رت‌های دیابتی نوع یک، حتی در صورتیکه که انسولین هم استفاده نکرده باشند، ایجاد هیپوگلیسمی شدید می‌کند. این هیپوگلیسمی تقریباً ۹-۶ ساعت بعد از شروع ناشتایی ایجاد می‌گردد. بنابر این، بیماران دیابتی وابسته به انسولین احتمالاً بیشتر از ۶ ساعت تحمل گرسنگی یا روزه‌داری ندارند.

تشکر و قدردانی

تقدیر از دانشجویان عزیز آقایان زهفروش و رهنما و مسئول حیوانخانه آقای افضل‌ی که در طول تحقیق با جدیت ما را یاری کردند.

کاهش قند خون حیوانات سالم و دیابتی در ۲۴ ساعت ناشتایی در نمودار ۱ نشان داده شده است.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه رت‌های دیابتی وابسته به انسولین پنج روز انسولین نگرفتند تا قند خون آنها به بالای 500 mg/dl برسد و همراه بارت‌های سالم در طول ۲۴ ساعت ناشتایی میزان تغییرات قند خون آنها در فواصل سه ساعت اندازه گیری شد. در هر دو گروه شیب کاهش قند خون در ۹ ساعت اول تند بود (نمودار ۱). قند خون رت‌های دیابتی از میانگین 546 mg/dl در شروع ناشتایی به 64 mg/dl در ۹ ساعت بعد از شروع ناشتایی رسید و بعد از گذشت ۲۴ ساعت از شروع ناشتایی به 24 mg/dl رسید و سبب ایجاد هیپوگلیسمی شدید گردید. در صورتیکه در رت‌های سالم میزان قند خون در انتهای ناشتایی به 52 mg/dl رسید که با توجه به تعریف هیپوگلیسمی به حساب نمی‌آید. هیپوگلیسمی مهمترین عارضه درمان دیابت نوع یک است و بیشتر در هنگام شب (ساعت ۲۳ به بعد) حادث می‌گردد (۷، ۱۱). ویلسون در کتاب آندوکرینولوژی (۵) و باقر لاریجانی و همکاران (۷) آورده‌اند که اگر سطح قند خون بیماران دیابتی به کمتر از 108 mg/dl برسد احتمال وقوع هیپوگلیسمی به ۸۰٪ افزایش می‌یابد. در مقاله دیگر در یک کار بالینی که بیماران دیابتی بمدت ۶ سال تحت کنترل درمان دقیق بوده‌اند درصد بروز هیپوگلیسمی در بیماران IDDM حدوداً ۶۵٪ و در بیماران NIDDM تقریباً ۱۱٪ ذکر شده است (۶). با توجه به فراوانی بروز هیپوگلیسمی در بیماران دیابتی نوع یک و آنهم در مقادیر قند خون کمتر از 108 mg/dl ، بنظر می‌رسد که کاهش سطح پلاسمایی گلوکز و بروز علائم هیپوگلیسمی در فاصله زمانی ۹-۶ ساعت بعد از ناشتایی ایجاد گردد. علل هیپوگلیسمی بعد از ناشتایی (postabsorptive hypoglycemia) در بیماران IDDM در بیشتر منابع موجود، افزایش مطلق یا نسبی انسولین و اختلال تنظیم متقابل گلوکز در مواردی مثل افزایش دوز انسولین، حذف وعده غذایی، ورزش، بارداری، مصرف الکل و کاهش دفع کلیوی انسولین ذکر شده است (۲، ۵،

References

- 1- American diabetes association: Clinical practice recommendation, screening for diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20
- ۲- نازیلا کسانیان و همکاران. تاثیر روزه‌داری در بیماران دیابتی ناوابسته به انسولین در ماه رمضان. *مجله اسرار سال هفتم/ شماره ۳/ پاییز ۱۳۷۹* صفحات ۹-۴
- 3- Allen KV, Frier BM Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. Department of Diabetes, Royal Infirmary, Edinburgh, Scotland, United Kingdom. *Endocr Pract.* 2003 Nov-Dec;9(6):530-43
- 4- Aman j, Wranne L, Hypoglycaemia in childhood diabetes. I. Clinical signs and hormonal counterregulation. Department of Paediatrics, Orebro Medical Centre Hospital, Sweden. *Acta Paediatr Scand.* 1988 Jul;77(4):542-7 .
- 5- Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology.* Philadelphia: Saunders, 9 Th edition, 1998
- 6- Cryer PE. *Hypoglycemia: Pathophysiology, diagnosis and treatment.* NewYork, Oxford 1997 University Press
- ۷- دکتر باقر لاریجانی، دکتر فرزانه زاهدی هیپوگلیسمی (بخش اول) *مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران* شماره ۱ صفحات ۶۲-۴۹ (بهار ۱۳۷۹)
- 8- Fauci AS, Longo DL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* NewYork: McGraw-Hill, Health Th professions Division, 14 edition, 1998.
- ۹- دکتر باقر لاریجانی و همکاران اثر روزه داری در ماه مبارک رمضان بر روی قند خون در بالغین سالم. *مجله دیابت و لیپید ایران.* بهار و تابستان ۱۳۸۱ دوره ۱ (شماره ۲): صفحات ۱۴۹-۱۵۲
- ۱۰- دکتر باقر لاریجانی، دکتر فرزانه زاهدی روزه داری اسلامی و دیابت (مقاله مروری) *مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران/ دوره هجدهم: ۴ (۱۳۷۹) صفحات ۳۲۱-۳۱۳*
- 11- Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83:2350
- 12- Hart SP, Frier BM. Causes, management and morbidity of acute hypoglycemia in adults requiring hospital admission. *QJM* 1998; 91(7): 505-10
- 13- DeGroot LJ. *Endocrinology.* Philadelphila: Saunders
- 14- Kahn CR, Weir GC. *Joslin's diabetes mellitus* 1995 Philadelphia: Lea & Febiger, 1994.

Archive of SID

The effect of fasting on plasma glucose level in diabetic Male rats induced by streptozocine

*Khodae N; MSc¹, Parvizi M; MSc², Poorhaydary Gh; PhD³, Ghorbani M; BSc⁴

Abstract

Background: Hypoglycemia is the most common complication of type-I diabetes. In diabetic patients, the common cause of hypoglycemia is absolute or relative increase in plasma insulin level. Sometimes overnight fasting or emission of one meal decrease blood glucose. But fasting-induced hypoglycemia in type-I diabetes without insulin consumption has been not reported yet. The aim of this study is the effects of fasting on blood glucose in type-I diabetic rats.

Materials and methods: 16 male wistar rats with average weight 250 ± 25 grams were used in this study. The rats were divided into control and diabetic groups. Rats were diabetized by IP injection of streptozocine (60 mg/kg). All rats were fasted for 24 hours. During fasting, the blood glucose was measured for interval of 3 hours.

Results: In diabetic groups, blood glucose decreased from 546mg/kg at the beginning to 24mg/kg at the end of experiment and blood glucose in control groups, declined from 92mg/kg to 52mg/kg after 24 hours. However the most slope reduction of FBS in both groups was obtained six hours after fasting.

Conclusion: It seems the prolonged fasting in type-I diabetic rats produces sever hypoglycemia (after 6-9 hours) even without insulin consumption. Hence diabetic patients can not undergo prolonged fasting more than 6 hours and achieve hypoglycemia.

Keywords: Streptozocine, Type-I diabetes, Hypoglycemia, Rat, Fasting

1- (*Corresponding author), Instructor, Army University of Medical Sciences, Paramed. College, Department of Anesthesiology
Tel(+9821) 88013167 E-mail: naskod45@yahoo.com

2- Instructor, Army University of Medical Sciences, Para medicine College, Department of Physiology

3- Associate Professor, Baghiyatallah University of Medical Sciences, Department of Pharmacology

4- MSc, Army University of Medical Sciences, Para medicine College, Department of Labtore