

مروری بر مدل رژیم پر چرب- استرپتوزوتوسین برای ایجاد دیابت نوع ۲ در موش صحرایی

سودا غیبی^۱، فاطمه بختیارزاده^۲، دکتر اصغر قاسمی^۲

۱) مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. **نشانی**
مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، پلاک ۲۴، مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر اصغر قاسمی؛ e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در جهان به شمار می‌رود. این بیماری عوارض زیادی دارد و کنترل آن بار مالی بزرگی را بر جامعه تحمیل می‌کند و نیاز است تا راه‌کارهای جدیدی برای درمان آن مورد بررسی قرار گیرند. دیابت نوع ۲ شایع‌ترین نوع دیابت است که با مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا مشخص می‌شود. به علت دشواری مطالعات انسانی، مدل‌های حیوانی دیابت ابزار مناسبی برای تحقیقات هستند. چونندگان به علت دوره‌ی تولید مثل کوتاه و هزینه‌ی نگهداری مناسب، اولین انتخاب برای القای دیابت می‌باشند. مدل‌های حیوانی مختلفی برای القای دیابت نوع ۲ وجود دارد. از بین آن‌ها، مدل‌هایی که علاوه بر تغییر عملکرد سلول‌های بتا، بتوانند مقاومت به انسولین نیز ایجاد کنند، مناسب‌تر هستند. در مدل دیابتی رژیم پرچرب- استرپتوزوتوسین به عنوان یک مدل دیابت نوع ۲، رژیم غذایی پر چرب باعث القاء مقاومت به انسولین و استرپتوزوتوسین باعث تخریب نسبی سلول‌های بتا می‌شود. مدل دیابتی رژیم پرچرب- استرپتوزوتوسین، مدل ارزان و مناسبی برای مطالعه‌ی دیابت نوع ۲ است. در مجموع می‌توان گفت که مدل رژیم پرچرب- استرپتوزوتوسین، ویژگی‌های متابولیکی دیابت نوع ۲ انسانی را دارد و می‌تواند در بررسی ترکیبات ضد دیابت مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: مدل حیوانی، دیابت نوع ۲، موش صحرایی، رژیم پر چرب، استرپتوزوتوسین

دریافت مقاله: ۹۴/۹/۲۹- دریافت اصلاحیه: ۹۵/۱/۲۱- پذیرش مقاله: ۹۵/۲/۷

مقدمه

قرن ۲۱ به عنوان قرن‌ی با بالاترین میزان دیابت معرفی شده است.^۱ امروزه، ۳۸۷ میلیون نفر از دیابت رنج می‌برند و ۱۷۹ میلیون نفر نیز از بیماری خود آگاه نیستند و تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۳۵، حدود ۵۹۲ میلیون نفر در دنیا مبتلا به دیابت خواهند بود.^{۲،۳}

دیابت نوع ۲ شایع‌ترین نوع دیابت است که با مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتا مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین در مراحل ابتدایی بروز بیماری ایجاد

می‌شود و در این مرحله، سلول‌های بتا با افزایش ترشح انسولین، هومئوستاز گلوکز را حفظ می‌کنند، ولی بعد از یک دوره‌ی طولانی مقاومت به انسولین، عملکرد سلول‌های بتا ضعیف شده و نمی‌توانند با مقاومت به انسولین مقابله کنند که منجر به افزایش قند خون و اختلال متابولیسم چربی می‌شود.^۴

دیابت نوع ۲ علاوه بر عامل ژنتیک، با سبک زندگی نیز در ارتباط است.^{۵،۶} به همین دلیل، محققین در جستجوی مدلی برای القای دیابت نوع ۲ در حیوانات بودند که پاتوفیزیولوژی ایجاد آن شبیه به انسان باشد،^۴ تا اینکه دریافتند حیواناتی که

باعث مقاومت به انسولین نیز می‌شوند که ویژگی اصلی دیابت نوع ۲ در انسان است.^۹

مدل حیوانی HFD-STZ جهت القاء دیابت نوع ۲

در این مدل، تغذیه با رژیم غذایی پرچرب باعث ایجاد مقاومت به انسولین و تزریق STZ باعث اختلال عملکرد سلول‌های بتا می‌شود. این مدل، برای اولین بار توسط ریدⁱⁱ و همکارانش مطرح شد. آن‌ها دریافتند در حیواناتی که با رژیم پرچرب تغذیه می‌شدند، سطح در گردش انسولین بالا ولی گلوکز طبیعی بود که همان ویژگی مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲ انسانی است. آن‌ها برای القای مقاومت به انسولین، حیوانات را به مدت ۲ هفته با رژیم پرچرب تغذیه کردند. در گروه با رژیم پرچرب، در مقایسه با گروه شاهد، ترشح انسولین برای حفظ همئوستاز گلوکز افزایش یافته بود. بعد از یک شب ناشتایی، حیوانات ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، STZ از طریق ورید دمی دریافت کردند و ۳ روز بعد از تزریق STZ، سطح سرمی گلوکز، تری گلیسرید و اسید چرب آزاد اندازه‌گیری و پاسخ آن‌ها به داروهای ضد دیابت بررسی شد.^v بعد از آن زانگⁱⁱⁱ و همکارانش دوزهای مختلف STZ را به همراه رژیم پرچرب جهت القای دیابت بررسی کردند و مشخص شد که دوزهای پایین STZ، ویژگی‌های دیابت نوع ۲ و دوزهای بالای آن، ویژگی‌های دیابت نوع ۱ را نشان می‌دهند.^{۱۹}

بعد از رید و زانگ، مطالعات زیادی با استفاده از این مدل صورت گرفت و در آن‌ها جهت تأیید مقاومت به انسولین شاخص HOMA-IR^{iv}، تست تحمل گلوکز و تست تحمل انسولین بررسی شد.^{۱۹} شاخص HOMA-IR که از حاصل ضرب گلوکز (میلی‌مول در لیتر) و انسولین (میکرو واحد در میلی‌لیتر) ناشتا تقسیم بر عدد ۲۲/۵ به دست می‌آید، در گروه دیابتی نسبت به گروه شاهد بیشتر بود که بیانگر کاهش حساسیت به انسولین است.^{۱۹،۲۰} در مطالعه‌ای که توسط آتاناساوسکا^v و همکارانش صورت گرفت، تغذیه با رژیم پرچرب به تنهایی به مدت ۳ هفته افزایش شاخص HOMA-IR و ادامه‌ی رژیم پرچرب به مدت ۹ هفته و همچنین تزریق STZ باعث افزایش بیشتر این شاخص و کاهش بیشتر حساسیت به انسولین شده بود.^{۲۰}

از رژیم غذایی با چربی بالا تغذیه می‌کنند، در گردش خون خود انسولین بالا ولی گلوکز طبیعی دارند که نشان دهنده‌ی مقاومت به انسولین است.^v در این حیوانات، سطح افزایش یافته‌ی تری‌گلیسرید به دلیل مصرف چربی زیاد، در دسترس بودن و اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد؛ بنابراین برداشت کبدی و عضلانی گلوکز به واسطه‌ی انسولین کاهش یافته و منجر به افزایش انسولین خون می‌شود تا بتواند سطح گلوکز را در محدوده‌ی طبیعی نگه دارد.^۸ در مطالعات گذشته مشخص شده که استرپتوزوتوسینⁱ (STZ) اثرات مخربی روی سلول‌های بتا دارد.^۹ اثر تخریبی STZ، رابطه‌ی مستقیمی با دوز آن دارد، به طوری که از دوزهای بالای آن برای القای دیابت نوع ۱ استفاده می‌شود.^۴ ترکیب این دو عامل، یعنی رژیم پرچرب و دوز پایین STZ، می‌تواند باعث القای دیابت نوع ۲ در جوندگان شود.^v اگرچه مدل‌های حیوانی زیادی برای مطالعه‌ی دیابت وجود دارد، اما الگوی شروع و پیشرفت مدل رژیم پرچرب و STZ (HFD-STZ) تا حدود زیادی به وضعیت بالینی در انسان نزدیک است^۴ و همین عامل باعث شده است تا این مدل، شایع‌ترین مدل حیوانی دیابت نوع ۲ باشد.^{۱۰} در بسیاری از مدل‌های دیگر نیاز است تا STZ با دوز بالا تزریق شود و هیپرگلیسمی ایجاد شده بیشتر به علت تخریب سلول‌های بتاست تا مقاومت به انسولین.^۶ هدف این مطالعه، مرور مطالعات صورت گرفته برای القای دیابت نوع ۲ با استفاده از رژیم پرچرب و STZ بود.

مدل‌های حیوانی دیابت

به طور کلی، دو نوع مدل حیوانی دیابت وجود دارد: مدل ژنتیکی و مدل تجربی.^{۱۱} مدل تجربی، قابل دسترس، آسان و ارزان‌تر است.^{۱۱،۱۲} مدل تجربی با استفاده از مواد شیمیایی، تغییر رژیم غذایی و یا عمل جراحی ایجاد می‌شود.^{۱۱،۱۲} انواع مدل‌های تجربی عبارتند از: تزریق آلوکسان و یا STZ در دوره نوزادی،^{۱۴} برداشتن قسمتی از پانکراس،^{۱۵} تغذیه با رژیم غذایی پرچرب، اختلال رشد داخل رحمی، مصرف فروکتوز- STZ،^{۱۳،۱۶} تزریق مونوسدیم گلوتامات،^{۱۳،۱۵} نیکوتین آمید- STZ^{۱۷،۱۸} و HFD-STZ.^v از این میان، تغذیه با رژیم غذایی پرچرب، اختلال رشد داخل رحمی، مصرف فروکتوز- STZ، تزریق مونوسدیم گلوتامات و HFD-STZ

ii -Reed

iii -Zhang

iv -Homeostasis model assessment- insulin resistance

resistance

v -Atanasovska

i- Streptozotocin

در عمل، بیشتر مطالعات از اندازه‌گیری قند خون ناشتا به عنوان معیار دیابتی شدن حیوان استفاده می‌کنند. در مطالعات مختلف، اندازه‌گیری قند خون از ۲ روز تا ۲ ماه بعد از تزریق STZ انجام شده است، اما بیشتر مطالعات یک هفته بعد از تزریق STZ قند را اندازه گرفته‌اند. مزایا و معایب مدل HFD-STZ در جدول ۱ آورده شده است.

در رابطه با تست تحمل گلوکز، گروه‌های دیابتی، گلوکز زمان صفر بالایی داشتند و بعد از تجویز گلوکز نیز این میزان افزایش یافته و ۲ ساعت بعد از تجویز نیز همچنان بالا باقی مانده بود^{۲۰} و سطح زیر منحنی آن نسبت به گروه کنترل بزرگتر بود که نشانگر اختلال تحمل گلوکز است.^{۱۹،۲۰} در تست تحمل انسولین نیز سطح گلوکز خون حیوانات سالم بعد از تزریق انسولین به سرعت کاهش یافته بود، اما در حیوانات دیابتی یا به آهستگی کم شد و یا حتی در مدت ۳۰ دقیقه کاهشی وجود نداشت.^{۱۹،۲۱}

جدول ۱- ویژگی‌های مدل دیابتی HFD-STZ*

مزایا	معایب	ویژگی‌های دیگر
شبیه بودن به ویژگی‌های متابولیکی دیابت نوع ۲ در انسان ^۶	دوره‌ی القاء طولانی ^{۱۳}	افزایش تری‌گلیسرید، کلسترول و اسیدهای چرب آزاد خون ^{۲۰}
آسان و ارزان بودن القای دیابت و مناسب برای بررسی پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ ^{۶،۷}	اثر توکسیک STZ روی بافت‌های دیگر مانند کلیه ^{۱۴}	کاهش سطح انسولین ^{۶،۴۶} و افزایش هموگلوبین گلیکوزیله ^{۲۱،۴۶}
مناسب برای بررسی ترکیبات دارویی جهت درمان دیابت نوع ۲ ^۶	-	افزایش یا عدم تغییر وزن بدن ^{۱۹،۲۰،۴۶}
پایدار بودن هیپرگلیسمی ایجاد شده ^{۱۹}	-	ایجاد آترواسکلروز ^۱
القای مقاومت به انسولین ^{۶،۱۹}	-	-

*HFD-STZ: رژیم پرچرب - استرپتوزوسین

رژیم غذایی پرچرب در مطالعات جهت تأمین رژیم غذایی پرچرب از دو روش استفاده شده است که یا به صورت آماده از مراکز تولید کننده‌ی خوراک دام خریداری شده بودند و یا چربی را به غذای معمولی اضافه کرده بودند. در مطالعه‌ای که توسط زوⁱⁱ و همکارانش صورت گرفت، حیواناتی که به مدت ۱۷ هفته از رژیم پرچرب با ۵۸ درصد کالری از چربی تغذیه کرده و ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن STZ را به صورت داخل صفاقی دریافت کرده بودند، قند خون ناشتای ۲۵۳ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر و انسولین ۱۲ میکرو واحد در صد میلی‌لیتر داشتند و میزان HOMA-IR آن‌ها از ۲ به ۶ افزایش یافته بود.^{۳۳} همچنین در مطالعه‌ی شاهین و همکارانش، تغذیه با رژیم پرچرب با ۴۰ درصد کالری دریافتی از چربی به مدت ۱۲ هفته و ۴۰ میلی‌گرم STZ به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، باعث افزایش قند خون به میزان ۴۶۹ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر و انسولین خون ۲۳ واحد در

این مدل، ویژگی‌های متابولیک دیابت نوع ۲ انسانی را دارد و به علت ارزان و در دسترس بودن می‌توان از آن برای بررسی ترکیبات ضد دیابت استفاده کرد.^۶ همچنین یکی از ویژگی‌های مهم این مدل، ایجاد هیپرگلیسمی پایدار است. در مطالعه‌ای که توسط زانگ و همکارانش صورت گرفت، حیواناتی که به مدت ۴ هفته از رژیم پرچرب تغذیه کرده و ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن STZ را به صورت داخل صفاقی دریافت کرده بودند، میزان قند خون ناشتا ۴ تا ۸ هفته بعد از تزریق STZ تقریباً ثابت و در محدوده‌ی ۲۵۲ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر بود.^{۱۹} همچنین در مطالعه‌ی داندⁱ و همکارانش، حیواناتی که به مدت ۱۴ هفته از رژیم پر چرب تغذیه کرده و ۳۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن STZ را به صورت داخل صفاقی دریافت کرده بودند، میزان قند خون ناشتا تا پایان هفته‌ی ۱۴ در محدوده‌ی ۳۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر بود.^{۲۲}

میلی‌لیتر شد.^{۲۴} طول مدت رژیم پرچرب، نقش مهمی در سطح گلوکز و انسولین خون دارد. در مطالعاتی که به مدت طولانی از رژیم پرچرب استفاده کرده بودند، علی‌رغم اینکه در هفته‌های اول مطالعه، سطح انسولین جهت حفظ سطح طبیعی گلوکز افزایش می‌یافت، اما با گذشت زمان با وجود بالا بودن سطح انسولین، سطح گلوکز خون نیز افزایش می‌یابد. در مطالعه‌ای که توسط کاراساوا^۱ و همکارانش صورت گرفت، موش‌هایی که با رژیم پرچرب (۵۲ درصد کالری از چربی) تغذیه می‌شدند، از هفته‌ی هشتم مطالعه افزایش قند خون را نشان دادند، در حالی که میزان انسولین پلاسما نسبت به گروه کنترل همچنان بالاتر بود.^{۲۵} در واقع، مطالعات مختلفی با مدل HFD-STZ صورت گرفته‌اند و با وجود بالا بودن سطح گلوکز خون، سطح انسولین بالاتر،^{۲۶،۲۷} پایین‌تر^{۲۸-۳۰} یا هم‌سطح^{۳۱} با گروه شاهد را گزارش کرده‌اند که بستگی به مراحل اولیه‌ی دیابت (سطح بالای انسولین) یا مراحل پیشرفته‌ی دیابت (سطح پایین انسولین) داشته است.^{۳۰} در هر دو مرحله، هیپرگلیسمی وجود دارد، اما در مراحل اولیه‌ی دیابت سطح انسولین بالاتر است در مقابل، در مراحل پیشرفته سطح انسولین طبیعی یا پایین‌تر است.^{۳۲}

در ایران اکثر مراکز تحقیقاتی، غذای معمولی حیوانات را از شرکت خوراک دام پارس تهیه می‌کنند و با پیگیری‌های صورت گرفته مشخص شد که مقدار درصد وزنی کربوهیدرات آن ۵۷، پروتئین ۱۷/۵، چربی ۲، فیبر ۶/۶، رطوبتⁱⁱⁱ ۱۲ و مکمل ویتامین و مکمل معدنی ۴/۹ گرم درصد است. اما باید توجه داشت که اضافه کردن چربی به غذای معمولی باعث رقیق شدن سایر مواد مغذی مانند ویتامین، مواد معدنی و پروتئین می‌شود. بنابراین این مواد مغذی نیز بر اساس مقدارشان در رژیم معمولی، باید به رژیم مورد نظر اضافه شوند. مکمل ویتامین قبل از اضافه شدن به غذا باید در جای تاریک نگهداری شود و تهیه‌ی غذا نیز در مکانی با نور کم صورت گیرد.^{۳۳} کشورهای اروپایی و آمریکایی نیز برای انجام مطالعات، از غذای پرچرب که به صورت آماده، انواع رژیم‌های پرچرب با درصدهای مختلف چربی را ارائه می‌کند، استفاده می‌کنند.

میزان چربی رژیم غذایی پرچرب تا حدودی متفاوت است و رژیم‌های با ۱۰ درصد کالری دریافتی از چربی به

عنوان رژیم غذایی کم چرب (LFD)^{iv}، رژیم‌های با ۳۵-۵۰ درصد کالری دریافتی از چربی به عنوان رژیم غذایی پرچرب (HFD)^v و رژیم‌های با بیش از ۵۰ درصد کالری دریافتی از چربی به عنوان رژیم غذایی خیلی چرب (VHFD)^{vi} در نظر گرفته می‌شوند.^{۳۴} از رژیم پرچرب برای القاء چاقی نیز استفاده می‌شود و مشخص شده است یک رژیم غذایی با ۴۰ تا ۶۰ درصد کالری دریافتی از چربی می‌تواند باعث ایجاد چاقی، اختلالات متابولیکی، مقاومت به انسولین^{۳۵} و دیابت نوع ۲ در مدل‌های حیوانی شود.^{۳۵} آرد ذرت و ساکاروز مهم‌ترین منابع کربوهیدرات برای تهیه‌ی رژیم پرچرب هستند که آرد ذرت می‌تواند ترکیب مؤثرتری باشد،^{۳۳} زیرا یک رژیم غذایی غنی از ساکاروز می‌تواند باعث افزایش سطح چربی خون، ضایعات کبدی^{۳۶} و سنگ‌های کلیوی شود.^{۳۷}

انواع مختلف چربی می‌توانند پاسخ‌های متفاوتی در هومئوستاز گلوکز و حساسیت به انسولین ایجاد کنند.^{۳۸} برای تأمین چربی رژیم پرچرب می‌توان از چربی‌های حیوانی و گیاهی استفاده کرد و همچنین جهت جلوگیری از کاهش پروتئین رژیم پرچرب می‌توان از کازئین، پودر شیر و سویا استفاده کرد.^{۳۳} از این بین، کازئین می‌تواند گزینه‌ی مناسب‌تری باشد، زیرا ترکیب آمینواسیدی آن تکمیل است و به راحتی در دسترس است و نسبت به سایر پروتئین‌ها، هزینه‌ی پایینی دارد، ولی تنها عامل محدود کننده‌ی آن پایین بودن سطح اسیدهای آمینه گوگردار، به خصوص سیستین/سیستئین است. برای حل این مشکل، می‌توان از DL-متیونین استفاده کرد، چرا که می‌تواند در محیط بدن به سیستئین تبدیل شده و از کمبود این اسید آمینه جلوگیری کند.^{۳۳} همان‌طور که در جدول ۲ نیز دیده می‌شود، محدوده‌ی درصد کالری از پروتئین در رژیم پرچرب، ۲۰-۱۳ درصد است ولی این محدوده برای کربوهیدرات بیشتر و به میزان ۵۹/۸-۲۵ درصد است. از میزان ترکیبات رژیم پرچرب در مطالعات می‌توان فهمید که دانسیته‌ی انرژی کل برای رژیم معمولی حدود ۳۰۰۰ کیلو کالری برای هر کیلو گرم غذا و برای رژیم پرچرب این میزان حدود ۵۰۰۰ کیلو کالری برای هر کیلو گرم غذا است.

هر ۱۰۰ گرم خوراک دام پارس، ۵۷ گرم کربوهیدرات، ۱۷/۵ گرم پروتئین و ۲ گرم چربی دارد. با توجه به این که

iv- Low-fat diets
v -High-fat diets
vi -Very high-fat diets

i- Hiroshi Karasawa
ii- moisture
iii- Harlan

هر گرم پروتئین حدود ۴ کیلو کالری، هر گرم کربوهیدرات حدود ۴ کیلو کالری و هر گرم چربی حدود ۹ کیلو کالری انرژی دارد؛ پس ۵۷ گرم کربوهیدرات حدود ۲۲۸ کیلو کالری، ۲ گرم چربی حدود ۱۸ کیلو کالری و ۱۷/۵ گرم پروتئین حدود ۷۰ کیلو کالری انرژی خواهد داشت. پس ۱۰۰

جدول ۲- درصد کالری ترکیبات رژیم معمولی و رژیم پرچرب

منبع	رژیم پرچرب			رژیم معمولی		
	کربوهیدرات	چربی	پروتئین	کربوهیدرات	چربی	پروتئین
۲۰	۳۵	۴۵	۲۰	۷۰	۱۰	۲۰
۷۴	۴۲	۳۸	۲۰	۶۰	۱۲	۲۸
۷۹	۵۹/۸	۲۰/۱	۲۰/۱	۶۵/۵	۱۰/۳	۲۴/۲
۳۹	۵۰	۳۷	۱۳	۶۰	۱۰	۲۲
۲۴	۴۲	۴۰	۱۸	۶۲	۱۲	۲۶
۷۲	۱۷	۵۸	۲۵	۷۰/۸	۵/۹	۲۳/۳
۴۰	۵	۶۰	۳۵	۶۶	۱۲	۲۲
۷	۴۱	۴۰	۱۸	۶۰	۱۲	۲۸

(شرکت خوراک دام پارس)، ۴۲ گرم مکمل معدنی، ۷ گرم ویتامین، ۱۲۵ گرم کازئین، ۳ گرم متیونین و ۵۳۱ گرم کره را با هم ترکیب می‌کنیم که روی هم ۱۷۰۸ گرم می‌شود. ترکیب و مقادیر هر دو مکمل ویتامینی و معدنی در جدول‌های ۳ و ۴ آورده شده است.

ما در آزمایشگاه خود جهت تهیه‌ی رژیم پرچرب که ۵۹ درصد کالری دریافتی آن از چربی باشد، از کره حیوانی استفاده می‌کنیم و جهت جلوگیری از کاهش سطح پروتئین، کازئین و اسید آمینه‌ی متیونین و جهت جلوگیری از کاهش مقدار مواد معدنی و ویتامین‌ها، مکمل‌های مربوطه را به غذا اضافه می‌کنیم. برای این کار، ۱۰۰۰ گرم پودر غذای معمولی

جدول ۳- ترکیبات و مقادیر مکمل معدنی (میلی‌گرم در هر ۱۰۰۰ گرم مکمل)

کولین	مس	آهن	روی	منگنز	پتاسیم	سلنیوم	ید	منیزیم	کلسیم	فسفر
۲۴۰۰۰	۲۴۰	۲۸۰۰	۶۵۰	۸۸۰	۱۰۰۰۰۰	۱	۳۰	۳۰۰۰۰	۱۷۵۰۰۰	۸۰۰۰۰

به دست آوردن دانسیته‌ی انرژی کل، درصد وزنی چربی را در عدد ۹ و درصد وزنی کربوهیدرات و پروتئین را در عدد ۴ ضرب می‌کنیم و کالری به دست آمده از هر کدام را با هم جمع کرده و کالری کل را که مقدار ۴۹۴/۹ کیلو کالری برای ۱۰۰ گرم غذا یا ۴۹۴۹ برای یک کیلو غذا است به دست می‌آوریم.

از آنجایی که پودر غذای معمولی خود حاوی ۵۷۰ گرم کربوهیدرات، ۱۷۵ گرم پروتئین و ۲۰ گرم چربی است، با اضافه کردن این مقادیر خواهیم داشت:

$$\text{گرم کربوهیدرات} = ۵۷۰ + ۰ = ۵۷۰$$

$$\text{گرم چربی} = ۲۰ + ۵۳۱ = ۵۵۱$$

$$\text{گرم پروتئین} = ۱۷۵ + ۱۲۵ = ۳۰۰$$

برای به دست آوردن درصد وزنی ترکیبات رژیم پر چرب، در مورد پروتئین، اگر ۱۷۰۸ گرم غذا، حاوی ۳۰۰ گرم پروتئین باشد پس در ۱۰۰ گرم غذا، ۱۷/۵ گرم پروتئین خواهیم داشت و به همین ترتیب این مقادیر برای کربوهیدرات ۳۲/۳ و برای چربی ۳۲/۳ خواهد بود. حال برای

$$\text{کیلوکالری} = ۱۳۳/۴ = ۴ \times ۳۳/۳ = \text{کربوهیدرات}$$

$$\text{کیلوکالری} = ۲۹۱/۳ = ۹ \times ۳۲/۳ = \text{چربی}$$

$$\text{کیلوکالری} = ۷۰ = ۴ \times ۱۷/۵ = \text{پروتئین}$$

با توجه به محاسبات فوق، اگر از ۴۹۴/۹ کیلوکالری، مقدار ۲۹۱/۳ کیلوکالری از چربی باشد، در هر ۱۰۰ کیلو

کالری، ۵۸/۸ یا تقریباً ۵۹ درصد کالری دریافتی از چربی خواهد بود و به این ترتیب این مقادیر برای پروتئین حدود ۱۴/۵ درصد و برای کربوهیدرات ۲۷/۵ درصد خواهد بود (جدول ۵).

جدول ۴- ترکیبات و مقادیرمکمل ویتامینه در هر ۱۰۰۰ گرم مکمل

ویتامین A	۱۵۸۰۰۰۰	واحد بین‌المللی
ویتامین D ₃	۳۰۰۰۰۰	واحد بین‌المللی
ویتامین E	۱۳۵۰۰	واحد بین‌المللی
ویتامین K ₃	۵۰۰۰	میلی‌گرم
ویتامین B ₁	۲۸۰۰	میلی‌گرم
ویتامین B ₂	۸۰۰	میلی‌گرم
ویتامین B ₃	۲۱۰۰	میلی‌گرم
ویتامین B ₅	۶۱۰۰	میلی‌گرم
ویتامین B ₆	۱۴۰۰	میلی‌گرم
ویتامین B ₉	۳۰۰	میلی‌گرم
ویتامین B ₁₂	۵	میلی‌گرم
ویتامین H ₂	۲۸	میلی‌گرم
کربنات کلسیم	۲۷۵۰۰۰	میلی‌گرم
آنتی‌اکسیدان	۵۰۰۰	میلی‌گرم

یافت و میزان HOMA-IR به ۸/۱۹ رسید (نتایج هنوز چاپ نشده است).

غذای آماده شده باید در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شود و اگر قرار باشد به مدت بیش از ۳ ماه ذخیره شود، باید در دمای ۲۰- تا ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردد.^{۳۳}

در آزمایشگاه ما، دو هفته بعد از شروع رژیم پرچرب سطح انسولین جهت حفظ سطح طبیعی گلوکز، حدود ۱۰۲ درصد نسبت به سطح پایه افزایش یافته بود و میزان HOMA-IR نیز از ۲/۵۷ به ۶/۸۸ رسیده بود که یک افزایش ۲/۷ برابری را نشان می‌دهد، علی‌رغم این که سطح گلوکز خون به میزان معنی‌داری افزایش نیافته بود. یک هفته بعد از تزریق STZ، سطح انسولین کاهش و سطح گلوکز افزایش

جدول ۵- درصد وزنی و درصد کالری رژیم معمولی و رژیم پرچرب

ترکیبات	درصد وزنی رژیم معمولی	درصد کالری رژیم معمولی	درصد وزنی رژیم پرچرب	درصد کالری رژیم پرچرب
کربوهیدرات	۵۷	۷۲/۱	۳۳/۳	۲۷/۵
چربی	۲	۵/۶	۳۲/۳	۵۸/۸
پروتئین	۱۷/۵	۲۲/۱	۱۷/۵	۱۴/۵
مکمل ویتامین و معدنی	۴/۹	-	۵/۷	-
فیبر	۶/۶	-	۳/۹	-
رطوبت	۱۲	-	۷/۱	-
جمع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

بالا (بیشتر از ۶۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و متوسط (۴۰-۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) باعث القای دیابت نوع ۱ می‌شوند.^{۳۴} در رابطه با دوزهای

دوز STZ در القای مدل دیابتی

دوزهای مختلف STZ در القای مدل دیابتی HFD-STZ مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و مشخص شده است که دوزهای

توجه به جدول ۶، دوز ۳۵-۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌تواند دوز مناسبی باشد.

روش تزریق STZ به طور معمول از طریق داخل صفاقی و داخل وریدی است.^{۴۱} مشخص شده است که دیابت القاء شده از طریق تزریق STZ به صورت داخل وریدی ماندگاری بیشتری دارد و قابل تکرار است.^{۴۵} اما تزریق داخل وریدی سخت است و نیاز به مهارت دارد.^{۴۱}

تغییرات وزن بدن و دریافت غذا در مدل دیابتی -HFD

STZ

مطالعات گذشته، نتایج متناقضی را در مورد تغییرات وزن بدن در مدل دیابتی HFD-STZ نشان داده‌اند. اما بسیاری از آن‌ها بر افزایش وزن بدن به دنبال شروع رژیم پرچرب و کاهش آن پس از تزریق STZ اتفاق نظر دارند.^{۶،۲۲،۳۹} سرینیواسان^۱ و همکارانش نشان دادند که رژیم پرچرب به تنهایی در ابتدا باعث افزایش وزن بدن می‌شود، ولی تزریق STZ به طور چشم‌گیری آن را کاهش می‌دهد؛ اما دوزهای پایین STZ باعث کاهش وزن بدن نمی‌شوند، به طوری که وزن بدن حیوانات دیابتی با رژیم پرچرب و STZ همچنان بالاتر از گروه شاهد بود.^۶ وانگ^{۱۱} و همکارانش در مطالعه‌ی خود، تفاوت معنی‌داری را در وزن حیوانات با رژیم غذایی معمولی و پرچرب مشاهده نکردند ولی تزریق STZ به میزان ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، تا حد زیادی وزن بدن را کاهش داد. در این مطالعه، بیان ژن‌های لپتین و آدیپونکتین در موش‌های صحرایی دیابتی افزایش یافته بود که بیانگر هم‌زمانی بین تولید و سوخت چربی است؛ شاید همین مسأله دلیل متفاوت نبودن وزن بدن حیوانات در این مطالعه باشد.^۴

این تناقض در دریافت غذا نیز وجود دارد. برخی مطالعات افزایش دریافت غذای پرچرب را در حیوانات دیابتی نشان داده‌اند^{۱۹،۴۶} و در برخی نیز با وجود کاهش دریافت غذا چند روز بعد از تزریق STZ، میانگین دریافت هفتگی غذا بین گروه‌ها متفاوت نبود.^{۲۰} جدول ۶ خصوصیات این مدل دیابتی را نشان می‌دهد.

پایین STZ (کمتر از ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، مطالعات متناقضی وجود دارد. علی‌رغم استفاده‌ی محققین از دوز ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برای افزایش قند خون در حیوانات با رژیم پرچرب، القای آن زمان طولانی نیاز دارد و حتی برای بررسی ترکیبات دارویی درمان‌کننده دیابت معتبر نیست.^{۳۹} در مطالعه‌ی زانگ و همکارانش، تزریق STZ با دوزهای ۲۵، ۳۰، ۳۵ و ۴۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بعد از ۴ هفته تغذیه با رژیم پرچرب، به ترتیب باعث القای دیابت در ۱۰، ۲۵، ۴۰ و ۱۰۰ درصد موش‌های صحرایی، با گلوکز ناشتای بالای ۱۴۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر شد.^{۱۹} با این که، اکثر مطالعات از دوزهای ۲۵-۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده کرده‌اند، اما مطالعه‌ای که توسط منصور و همکارانش انجام شد نشان داد که حتی دوز ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن آن، ویژگی‌های دیابت نوع ۱ را نشان می‌دهد و منجر به افزایش شدید قند خون، کاهش انسولین و وزن بدن می‌شود، در حالی که در دوز ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن افزایش قند و انسولین خون شدید نبود و باعث چاقی و افزایش کلسترول خون شد که همان ویژگی‌های دیابت نوع ۲ در سایر مدل‌ها می‌باشد.^{۴۰} برای انتخاب بهترین دوز STZ که ویژگی‌های دیابت نوع ۲ را داشته باشد، باید وزن، سن، جنس حیوانات و زمان تزریق STZ را در نظر گرفت؛ چرا که موش‌های صحرایی ماده به علت فعالیت ضد آپوپتوزی استرادیول، حساسیت کمتری به STZ دارند.^{۴۱} همچنین، افزایش حجم سلول‌های بتا با افزایش سن و وزن ادامه پیدا می‌کند و در روز ۲۱۰ زندگی به یک حالت کفه می‌رسد.^{۴۲} طول عمر سلول‌های بتا در موش صحرایی حدود ۵۸ روز است و چرخه‌ی سلولی آهسته‌ای در حدود ۱۴/۹ ساعت دارند. حجم سلول‌های بتا از زمان تولد تا بلوغ ۱۵-۱۲ برابر بزرگتر می‌شود و حدود ۹۰ درصد سلول‌های بتای موش صحرایی، ۱۰ هفته بعد از تولد تشکیل شده است.^{۴۲} وزن پانکراس تا روز ۲۵ زندگی، بین موش‌های صحرایی نر و ماده متفاوت نیست، اما به مرور در جنس نر وزن آن به طور چشم‌گیری افزایش می‌یابد، در حالی که غلظت هورمون‌ها و درصد سلول‌های جزایر بین دو جنس در طول زندگی تغییری نمی‌کند.^{۴۳} همچنین، تزریق STZ در ساعت ۱۶ نسبت به ساعت ۸ صبح موثرتر است.^{۴۴} طبق مطالعات صورت گرفته با این مدل و با

جدول ۶ - خصوصیات مطالعات انجام شده با مدل دیابتی HFD-STZ* در موش صحرایی نر

نژاد حیوان	وزن بدن (گرم)	تغییرات وزن	مدت رژیم پرچرب (هفته)	مدت رژیم STZ قبل از پرچرب (هفته)	درصد چربی رژیم غذایی	میزان STZ (میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن)	گلوکز خون (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	زمان اندازه‌گیری گلوکز خون (بعد از تزریق STZ)	منبع
اسپراک داوولی	۱۶۰-۱۸۰	↑	۲	۲	۵۸	۲۱.۳۵، ۴۵.۵۵	۳۰.۰×	۷ روز	۶
ویستار	۱۷۰-۱۹۰	↑	۲۴	۶	۶۰	۳۵	۳۹۸/۱±۷۵/۷	۱ و ۶ هفته	۱۰
اسپراک داوولی	۱۹۶±۱۰	↔	۲	۲	۶۷	۲۰.۲۰	×	NR	۴۶
ویستار	۲۰۰±۲	↑	۹	۲	۴۵	۳۵	هفته سوم: ۱۸۶/۴ هفته نهم: ۲۲۴	هفته ۲ و ۹	۲۰
ویستار	۲۵۰±۲۰	↑	۸	۸	NR	۳۰.۵۰	>۲۰۰	۲ هفته	۲۱
ویستار	۲۳۰±۱۵	↔	۲	۳	۶۰	۳۵	>۳۰۰	۳ روز	۷۷
اسپراک داوولی	۲۵۰-۳۰۰	NR	۴	۲	۵۸	۳۵	>۲۲۰	۲ هفته	۷۲
ویستار	۲۰۰-۲۵۰	↔	۴	۴	۲۲	۲۵.۳۰، ۳۵.۴۵	۱۴۰/۴	۸ هفته	۱۹
اسپراک داوولی	۲۰۰-۲۵۰	NR	۲/۴۲	۲	۳۱	۳۵	>۲۰۰	۳ روز	۸۴
ویستار	۱۵۰-۲۰۰	↓	۲	۲	۵۸	۳۵	۲۰۰	۳ روز	۶۵
ویستار	۱۸۰-۲۰۰	NR	۲	۲	۴۰	۴۰	>۱۴۰	۶ روز	۶۹
اسپراک داوولی	۲۰۰-۲۲۰	↓	۲	۲	۴۲	۴۰	>۱۴۰	۳ روز	۷۴
اسپراک داوولی	۲۲۰±۱۰	NR	۶	۶	۲۰	۳۵	۱۹۹/۸	۴ هفته	۷۳
اسپراک داوولی	۲۲۰-۲۵۰	NR	۸	۸	۵۸	۳۵	۱۹۹/۸	NR	۲۳
اسپراک داوولی	۱۷۵-۲۰۰	↓	۵	۵	۶۰	۳۵.۵۵	×	۱ تا ۲ هفته در میان	۲۲
اسپراک داوولی	۲۰۰-۲۲۰	NR	۹	۸	۵۹/۸	۳۵	۱۹۹/۸	۷ روز	۷۹
اسپراک داوولی	۲۵۰±۲۰	↑	۸	۸	۳۰	۱۵	آروز بعد از ۲ ماه بعد از	۲ روز و ۲ ماه	۳۹
اسپراک داوولی	۱۹۰±۱۰	NR	۲	۲	۴۰	۳۵	۲۰۰	۷ روز	۲۹
ویستار	۱۵۰±۲۰	NR	۲	۲	۵۸	۳۵	۲۵۰-۳۰۰	۱۰ روز	۳۱
اسپراک داوولی	۱۸۰-۲۰۰	↑	۸	۸	۶۰	۳۵	۳۸۵/۲	۱ ماه	۶۶
ویستار	۱۸۰±۱۰	↑	۲	۲	۲۵	۴۰	>۲۵۰	۵ روز	۲۷
اسپراک داوولی	۱۸۰-۲۲۰	NR	۷	۶	۲۰	۳۰	۱۲۶	۷ روز	۶۷
اسپراک داوولی	۲۰۰-۲۵۰	↓	۲	۲	۴۰	۴۰	>۱۴۰	قبل و بعد	۲۴
ویستار	۱۶۰-۲۰۰	NR	۲	۲	۴۰	۴۰	>۱۴۰	۶ روز	۸۵
اسپراک داوولی	۱۵۰-۱۸۰	↑	۱۲	۱۲	۵۸/۸	۳۰.۳۵	۳۰.۰	۳ روز	۲۶
ویستار	۲۶۰±۷	↓	۲	۲	۶۰	۱۵.۲۰	×	۷ روز	۴۰
						۲۵.۳۰	۲۰.۴/۲، ۳۰.۹/۶، ۲۴۶/۶		
							۴۵۱/۸		

*HFD-STZ: رژیم پرچرب - استرپتوزوسین، ↓ (کاهش)، ↑ (افزایش)، ↔ (عدم معنی‌داری با گروه کنترل)، NR (گزارش نشده)، × (غیر ناشتا). در تمامی مطالعات STZ به صورت داخل صفاقی تزریق شده مگر با علامت # مشخص شده باشد.

مقاومت به انسولین در مدل دیابتی HFD-STZ

انسولین در کنترل هومئوستاز گلوکز، ساخت و ذخیره‌ی چربی و پروتئین، و رشد و تمایز سلول نقش دارد.^{۴۷،۴۸} سیگنال انسولینی از طریق ۳ مسیر اصلی انتقال می‌یابد:

مسیر Akt/protein kinase B (PKB) که مسئول بسیاری

از فرایندهای سوخت و ساز بدن است، مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن^۱ (MAPK) که با تنظیم بیان برخی ژن-

i-Mitogen-activated protein kinase

می‌شود و آن نیز به نوبه‌ی خود Raf^{xiii} را که فعالیت کینازی دارد، فعال می‌کند؛ Raf باعث فسفریله شدن کیناز فعال کننده‌ی MAPK یعنی MEK^{xiv} می‌شود که با فسفریله کردن MAPK، آن را فعال می‌کند؛ MAPK فسفریله در هسته با اثر روی فاکتورهای نسخه برداری، باعث بروز اثرات میتوژنیک انسولین می‌شود.^{۵۶}

PLC γ به وسیله‌ی پروتئین G فعال می‌شود و منجر به تولید اینوزیتول-تری فسفات^{xv} (IP3) و دی‌آسیل-گلیسرول^{xvi} (DAG) می‌شود. افزایش سطح IP3 و DAG در سیتوپلاسم به عنوان پیامبر ثانویه عمل می‌کند و با افزایش سطح کلسیم داخل سلولی منجر به فعال شدن پروتئین کیناز C^{xvii} (PKC) می‌شود.^{۵۷} PKC حداقل ۱۲ ایزوفرم متمایز متمایز دارد و به ۳ زیرگروه با ویژگی‌های کاتالیتیکی و تنظیمی متفاوت تقسیم می‌شوند.^{۵۸}

PKC ممکن است Ras و مسیر Raf- MEK -MAPK را فعال کند^{۵۹} و یا Raf را به طور مستقل از Ras فعال کند.^{۶۰،۶۱} مسیر سیگنالینگ انسولین در شکل ۱ خلاصه شده است.

زمانی که سطح انسولین یا توانایی آن به اندازه‌ای نباشد تا بتواند پاسخ انسولینی طبیعی را در سلول‌های بافت چربی، عضلانی و کبدی ایجاد کند، مقاومت به انسولین اتفاق می‌افتد.^{۶۲} اگر چه مکانیسم‌های دخیل در مقاومت به انسولین به طور کامل مشخص نیست، اما معلوم شده است که رژیم پرچرب منجر به انباشته شدن برخی لیپیدها نظیر سرامید و دی‌آسیل‌گلیسرول در میوسیت‌ها شده و مسیر IRS-1/PI3-K/AKT را مهار کرده و باعث اختلال انتقال GLUT4 به غشای سلول می‌شود و برداشت گلوکز توسط عضلات اسکلتی را کاهش می‌دهد.^{۶۳،۶۴}

مکانیسم احتمالی دیگر، اختلال در چرخه‌ی گلوکز-اسیدچرب است. سطح افزایش یافته‌ی تری‌گلیسرید به دلیل مصرف چربی، در دسترس بودن و اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد؛ بنابراین برداشت کبدی و عضلانی گلوکز به واسطه‌ی انسولین کاهش یافته و بدن جهت حفظ سطح گلوکز در محدوده‌ی طبیعی، ترشح انسولین را افزایش

ها در رشد و تمایز نقش دارد و مسیر فسفولیپاز C γ (PLC γ).^{۴۹}

هنگامی که انسولین به گیرنده‌اش متصل می‌شود، از طریق فسفریلاسیون سوبسترای گیرنده‌ی انسولین-۱ (IRS-1)ⁱⁱ موجب فعال شدن فسفاتیدیل‌اینوزیتول-تری-کینازⁱⁱⁱ (PI3K) می‌شود و PI3K، تشکیل پیامبر ثانویه لیپیدی فسفاتیدیل‌اینوزیتول-تری فسفات^{iv} (PIP3) را کاتالیز می‌کند و سپس PIP3، منجر به فعال شدن Akt/PKB می‌شود.^{۵۰} پس از فعال سازی، Akt/PKB سوبسترای خود یعنی AS160^v را فسفریله کرده و باعث غیرفعال شدن آن و فعال شدن Rab-GTPase می‌شود، AS160 به شکل غیر فسفریله، Rab-GTPase را به شکل غیر فعال نگه داشته و از انتقال ناقل گلوکز-۴ (GLUT-4)^{vi} به غشای سلول‌های عضله اسکلتی جلوگیری می‌کند،^{۵۱} اما مهار AS160 توسط Akt/PKB، باعث انتقال GLUT-4 به غشاء و ورود گلوکز به سلول می‌شود.^{۵۲،۵۳}

Akt/PKB همچنین با کاهش سطح داخل سلولی cAMP، متابولیسم چربی را مهار می‌کند^{۵۴} و در عضله اسکلتی با فسفوریلاسیون و غیر فعال کردن گلیکوژن سنتاز کیناز^{vii} (GSK3)، ساخت گلیکوژن را تقویت می‌کند. گلیکوژن سنتاز، آنزیمی است که مرحله‌ی پایانی ساخت گلیکوژن را کاتالیز می‌کند و سوبسترای اصلی GSK3 است.^{۵۵} علاوه بر تقویت ذخیره سازی گلوکز، Akt/PKB در هسته‌ی سلول با مهار عوامل پیش آپوپتوزی منجر به بقای سلول می‌شود.

در مسیر سیگنالینگ IRS، MAPK، باعث فعال شدن پروتئین باند شونده به گیرنده‌ی فاکتور رشد -۲ یعنی (GRB2)^{viii} می‌شود که پروتئین آداپتوری است که با یک فاکتور جابه‌جا کننده‌ی گوانین نوکلئوتید یعنی SOS^{ix} در ارتباط است. SOS با کاتالیز کردن تبدیل گوانوزین دی فسفات^x به گوانوزین‌تری فسفات^{xi} باعث فعال شدن Ras^{xii}

i -Phospholipase C γ

ii -Insulin receptor substrates-1

iii -Phosphatidylinositol-3 kinase

iv -Phosphatidylinositol trisphosphate

v -Akt substrate of 160 kDa

vi -Glucose transporter, type 4

vii -Glycogen synthase kinase 3

viii -Growth factor receptor-bound protein 2

ix -Son-of sevenless

x -Guanosine 2 phosphate

xi -Guanosine 3 phosphate

xii -Rat sarcoma

xiii -Rat fibrosarcoma

xiv - Mitogen-activated/extracellular signal-regulated kinase

xv -Inositol 3-triphosphate

xvi -Diacylglycerol

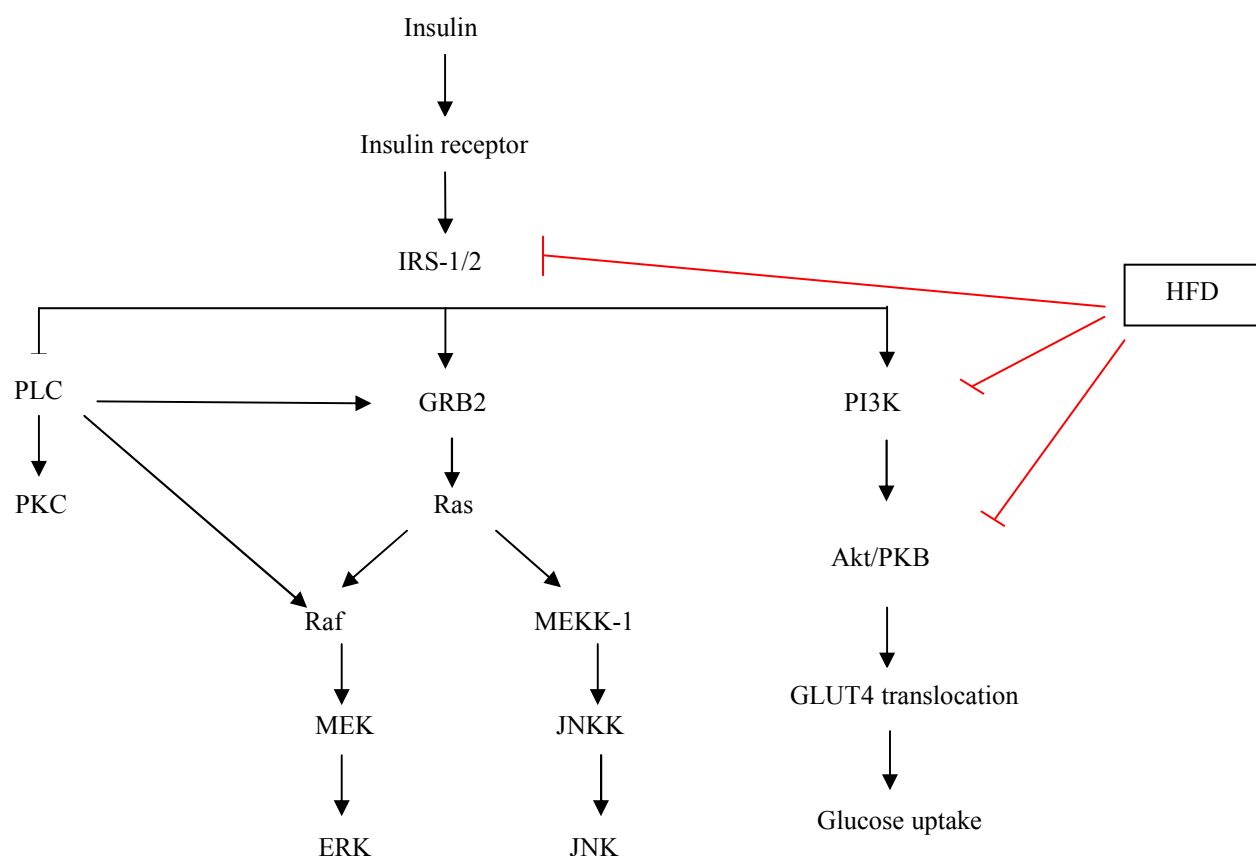
xvii -Protein kinase C

افزایش وزن،^{۲۲،۶۵} افزایش ماتریکس مزانژیال و ضخامت غشای پایه گلومرولی، گلومرولواسکلروز، هیالین آرترواسکلروز و هایپرتروفی گلومرولی می‌شود.^{۱۰}

می‌دهد؛ از این رو، حتی دوزهای پایین STZ می‌تواند عملکرد سلول‌های بتا را مختل کند.^۸

تغییرات سایر بافت‌ها در مدل دیابتی HFD-STZ

القای دیابت به واسطه‌ی رژیم پرچرب و STZ می‌تواند روی بافت‌های دیگر نیز اثر بگذارد. برای مثال، در کلیه باعث



شکل ۱- مسیر سیگنالینگ انسولین و اثر رژیم پر چرب بر آن.

Akt/PKB, Akt/protein kinase B; ERK, Extracellular signal-regulated kinase; GRB2, Growth factor receptor-bound protein 2; HFD, high fat diet; IRS-1/2, Insulin receptor substrates-1/2; JNK, c-Jun N-terminal kinase; JNKK, c-Jun N-terminal kinase kinase; MEK, Mitogen-activated/extracellular signal-regulated kinase; MEKK-1, Mitogen-activated/extracellular signal-regulated kinase kinase 1; PLC, Phospholipase C; PKC, Protein kinase C; PI3K, Phosphatidylinositol-3 kinase.

در آئورت باعث ایجاد ضایعات آرترواسکلروتیک و رگه‌های گسترده‌ی چربی می‌شود. عملکرد پلاکتی تغییر و تجمع پلاکتی تشکیل لخته را در عروق افزایش می‌دهد.^{۱۰} در کبد منجر به افزایش اندازه و وزن شده^{۶۸} و میزان آنزیم‌های آسپارات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز،^{۲۴} فعالیت گلیکوژن فسفریلاز و گلوکز ۶- فسفاتاز افزایش می‌یابد،^۵ ولی میزان گلیکوژن^{۶۹،۷۰} و فعالیت آنزیم‌های گلوکوکیناز،^{۵۷،} سوکسینات دهیدروژناز و گلیکوژن سنتاز^۶ کاهش می‌یابد. همچنین، افزایش چگالی

در مغز به دنبال ایسکمی، حیوانات دیابتی آسیب بیشتری را نشان می‌دهند و میزان سلول‌های با کاسپاز ۳ فعال در هیپوکامپ آن‌ها افزایش و عملکرد شناختی کاهش می‌یابد.^{۶۶} در شبکیه چشم، ادم و ضخیم شدن گیرنده‌های نوری و لایه سلول‌های دو قطبی و لایه سلول‌های اپیتلیوم دانه‌دار در موش‌های دیابتی مشاهده می‌شود.^{۶۷} در قلب، میزان گلیکوژن قلبی و فعالیت آنزیم پیروات دهیدروژناز افزایش می‌یابد، ولی عملکرد انقباضی قلب بدون تغییر باقی می‌ماند.^{۴۰}

است و می‌تواند تحت برخی شرایط خاص، به خصوص در شرایط التهابی مانند دیابت، تغییر یابد.^{۷۸}

تغییرات بیان ژنی در مدل دیابتی HFD-STZ

بیان ژن GLUT4 در عضلات حیوانات دیابتی HFD-STZ کم‌تر از حیوانات سالم است.^{۴۶} همچنین بیان ژن IRS-1 که در مسیر سیگنالینگ انسولین نقش دارد، در کلیه، کبد و عضله اسکلتی حیوانات دیابتی کاهش می‌یابد.^{۷۴} گیرنده‌ی فعال کننده‌ی تکثیر پراکسی زومی^۱ که عضو خانواده‌ی گیرنده‌های هسته‌ای است، در کاهش التهاب و مقاومت به انسولین و افزایش حساسیت به انسولین نقش دارد و به طور گسترده‌ای در بافت چربی بیان می‌شود و در پاتوژنز برخی بیماری‌ها مانند دیابت، چاقی و آترواسکلروز نقش دارد.^{۷۹} بیان ژن این پروتئین در حیوانات دیابتی کاهش می‌یابد.^{۷۴} پپتید شبه گلوکاگن ۱، توسط آنزیم کانورتاز ۱ از پروگلوکاگن در روده ساخته می‌شود. مشخص شده است که بیان پروگلوکاگن، آنزیم کانورتاز ۱^{۷۷} و پپتید شبه گلوکاگن^{۸۰} در دیابت کاهش می‌یابد؛ البته بیان ژن پروگلوکاگن و آنزیم کانورتاز ۱ با رژیم پرچرب افزایش و منجر به افزایش ترشح انسولین می‌شود، اما تزریق STZ بیان آن را به شدت کاهش می‌دهد.^{۷۷} بیان ژن بیومارکر NF-κB که در پاسخ به رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو نقش دارد، در بیماری دیابت افزایش می‌یابد.^{۷۴} علاوه بر این، ثابت شده است که بیان ژن عوامل پیش برنده‌ی التهاب مانند TNF-α و اینترلوکین ۶ در حیوانات دیابتی و همچنین بیان ژن TNF-α در بافت چربی مدل‌های ژنتیکی مقاوم به انسولین به شدت افزایش می‌یابد.^{۷۷}

مطالعه‌ی عوارض دیابت در مدل HFD-STZ

مدل HFD-STZ در مدت زمان طولانی می‌تواند برای بررسی عوارض دیابت مانند نفروپاتی،^{۲۲} نوروپاتی^{۸۱} و پر فشاری خون^{۶۵} مفید باشد. همچنان که مطالعات صورت گرفته نیز این موضوع را تأیید می‌کنند. نوروپاتی یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است و محققین در ابتدا برای بررسی مکانسیم‌های نوروپاتی دیابتی در جوندگان از STZ استفاده می‌کردند. STZ با افزایش میکروگلیاهای نخاعی فعال و کاهش استروگلیاها در نخاع باعث تغییر پاسخ به درد و هایپرالژی می‌شود.^{۸۱} هایپرالژی ایجاد شده با STZ با افزایش قند خون در ارتباط است و شدت درد با سطح گلوکز

الکترونی، میتوکندری‌های متورم و نکروز سلول‌های کبدی به علت افزایش سوخت چربی مشاهده می‌شود. اسیدهای چرب به کبد هجوم برده و منجر به افزایش اسیدهای چرب آزاد و تری‌گلیسرید شده و بتا اکسیداسیون تحریک شده، گلیکولیز را بیشتر مهار می‌کند.^{۷۱} به علاوه، فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند کاتالاز، سوپراکسیددیسموتاز و گلوکاتیون ردوکتاز کاهش یافته و منجر به آسیب‌های اکسیداتیو در بافت‌ها می‌شود.^{۶۹،۷۲،۷۳}

همچنین، کراتینین خون، نیتروژن اورهی خون،^{۶۹،۷۴} پروتئین ادرار،^{۲۰} پراکسیداسیون لیپیدی، اکسید نیتریک، اینترلوکین ۶،^{۲۹} هموگلوبین گلیکوزیله^{۲۱،۲۹،۴۶} و TNF-α^{۲۹،۳۱} در حیوانات دیابتی با رژیم پرچرب افزایش می‌یابد.

تغییرات پروفایل لیپیدی در مدل دیابتی HFD-STZ

در مدل دیابتی HFD-STZ، علاوه بر گلوکز، متابولیسم چربی نیز مختل می‌شود که همان اتفاقی است که در دیابت نوع ۲ انسانی نیز مشاهده می‌شود و می‌تواند عامل خطر برای بیماری‌های قلبی عروقی باشد.^۶ مطالعات صورت گرفته با استفاده از این مدل، تغییراتی را در میزان سطح خونی کلسترول، تری‌گلیسرید، اسید چرب آزاد، لیپوپروتئین با چگالی پایین و لیپوپروتئین با چگالی بالا نشان داده‌اند.^{۴۶،۱۰۰،۲۰،۲۱،۴۶،۷۵} البته باید توجه داشت که پروفایل لیپیدی در خون موش‌های صحرایی و موش عکس انسان است و سطح تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با چگالی کم و کلسترول، پایین ولی سطح خونی لیپوپروتئین با چگالی بالا، بیشتر است.^{۷۶} در یک مطالعه، تزریق STZ به تنهایی و بدون رژیم پرچرب، سطح کلسترول، تری‌گلیسرید و اسید چرب آزاد را تغییر نداد، در حالی که رژیم پرچرب باعث افزایش این فاکتورها شد و تزریق STZ در این حیوانات سطح افزایش یافته‌ی کلسترول، تری‌گلیسرید و اسید چرب آزاد را تشدید کرد.^{۶،۲۰} اکثر مطالعات صورت گرفته با مدل دیابتی HFD-STZ، افزایش سطح خونی کلسترول،^{۴۶،۱۰۰،۲۰،۴۶،۷۵،۷۷} تری‌گلیسرید،^{۶،۱۰۰،۲۰،۴۶،۷۵،۷۷} اسید چرب آزاد^{۲۰،۷۱،۷۷} و لیپوپروتئین با چگالی پایین^{۴۶،۶۶،۷۵،۷۷} را گزارش کرده‌اند. این افزایش ممکن است به علت افزایش جذب آن‌ها به دنبال مصرف رژیم پرچرب، افزایش ساخت کبدی و یا کاهش برداشت در بافت‌های محیطی باشد.^۶ نتایج متناقضی در سطح خونی لیپوپروتئین با چگالی بالا دیده می‌شود که در برخی این میزان افزایش^۱ و در برخی نیز کاهش یافته^{۴۶،۷۵} و یا بدون تغییر باقی مانده بود.^{۷۷} لیپوپروتئین با چگالی بالا یک فاکتور هتروژن

طرف دیگر، رژیم غذایی پرچرب به تنهایی و بدون افزایش قند خون و پروتئین ادرار، موجب ایجاد آسیب معنی‌داری در کلیه و افزایش فشار خون می‌شود.^{۲۲،۶۵} چون لیپیدها نقش مهمی در آسیب کلیه بازی می‌کنند و با افزایش ماکروفاژهای گلوامرولی ترشح ترکیبات شیمیایی و فاکتورهای اکسیداتیو را افزایش می‌دهند.^{۲۲} اما باید توجه داشت که STZ روی کلیه اثر توکسیک دارد و این عامل تمیز آن را از عارضه‌ی دیابت مشکل می‌سازد.^{۸۲}

علی‌رغم تفاوت‌ها در رژیم غذایی و میزان STZ، چون مدل دیابتی HFD-STZ ویژگی‌های دیابت نوع ۲ انسانی، یعنی اختلال عملکرد سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین را نشان می‌دهد، می‌تواند مدل مناسبی برای مطالعات دیابت نوع ۲ باشد. القاء این مدل آسان و ارزان است و می‌تواند در بررسی اثر داروها در درمان دیابت نوع ۲ کمک کننده باشد.

References

- Atkins RC, Zimmet P. Diabetic kidney disease: Act now or pay later. *J Bras Nefrol* 2010; 32: 7-10.
- Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8: 228-36.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 137-49.
- Wang HJ, Jin YX, Shen W, Neng J, Wu T, Li YJ, et al. Low dose streptozotocin (stz) combined with high energy intake can effectively induce type 2 diabetes through altering the related gene expression. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 412-17.
- Ansarullah Bhavna Bharucha P V, Ramachandran AV. Improved glucoregulation, insulin resistance and leptin levels by a polyherbal drug in high fat diet and low dose streptozotocin type 2 diabetes model. *Diabetologia Croatica* 2012; 41: 3-15.
- Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res* 2005; 52: 313-20.
- Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, Claypool MD, Pinkett JG, Gadbois TM, et al. A new rat model of type 2 diabetes: The fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism* 2000; 49: 1390-94.
- Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 5-20.
- Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. *Acta Physiol Hung* 2014; 101: 408-20.
- Doan Viet B, Nguyen Thi Kim D, Le Thi Bich T, Nguyen Bich N, Phan Van C. Macro- and microvascular complications of diabetes induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin injection in rats model. *International Journal of Diabetes Research* 2013; 2: 50-5.
- Irons BK, Minze MG. Drug treatment of type 2 diabetes mellitus in patients for whom metformin is contraindicated. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2014; 7: 15-24.
- Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001; 50: 537-46.
- Islam MS, Wilson RD. Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes. *Methods Mol Biol* 2012; 933: 161-74.
- Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian J Med Res* 2007; 125: 451-72.
- Masiello P. Animal models of type 2 diabetes with reduced pancreatic b-cell mass. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 873-93.
- Wilson RD, Islam MS. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: An alternative model for type 2 diabetes. *Pharmacol Rep* 2012; 64: 129-39.
- Novelli M, Fabregat M E, Fernandez-Alvarez J, Gomis R, Masiello P. Metabolic and functional studies on isolated islets in a new rat model of type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 175: 57-66.
- Novelli M, Pocai A, Lajoix A D, Befly P, Bezzi D, Marchetti P, et al. Alteration of b-cell constitutive no synthase activity is involved in the abnormal insulin response to arginine in a new rat model of type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 219: 77-82.
- Zhang M, Lv XY, Li J, Xu ZG, Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp Diabetes Res* 2008; 2008: 704045.
- Atanasovska E, Tasic V, Slaninka-Miceska M, Alabakovska S, Zafirov D, Kostova E, et al. Six week follow-up of metabolic effects induced by a high-fat diet and streptozotocin in a rodent model of type 2 diabetes mellitus. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2014; 35: 169-79.
- Lu HE, Jian CH, Chen SF, Chen TM, Lee ST, Chang CS, et al. Hypoglycaemic effects of fermented mycelium

ارتباط مستقیم دارد، چرا که تزریق انسولین باعث کاهش درد می‌شود.^{۸۲} بعد از آن، برای اینکه مشخص کنند رژیم غذایی چگونه می‌تواند روی نوروپاتی دیابتی اثر بگذارد، قبل از تزریق STZ از رژیم غذایی پرچرب در جوندگان استفاده کردند. در موش‌ها، رژیم غذایی پرچرب به تنهایی و همچنین به همراه STZ، باعث افزایش فرکانس پاسخ به درد ایجاد شده توسط محرک مکانیکی شد، ولی در موش‌های صحرائی، رژیم غذایی پرچرب به تنهایی تغییری را در رفتار درد مکانیکی و حرارتی به همراه نداشت، اما ترکیب آن با STZ، فرکانس پاسخ به محرک مکانیکی را افزایش داد.^{۸۱}

این مدل می‌تواند برای القای نفروپاتی دیابتی نیز مفید باشد، چرا که کلیه‌ی موش‌های صحرائی دیابتی نوع ۲ نسبت به دیابت نوع ۱ آسیب شدیدتری را نشان می‌دهند، علی‌رغم اینکه میزان گلوکز خون و پروتئین ادرارشان کمتر است.^{۲۲} از

- of paecilomyces farinosus (G30801) on high-fat fed rats with streptozotocin-induced diabetes. *Indian J Med Res* 2010; 131: 696-701.
22. Danda RS, Habiba NM, Rincon-Choles H, Bhandari BK, Barnes JL, Abboud HE, et al. Kidney involvement in a nongenetic rat model of type 2 diabetes. *Kidney Int* 2005; 68: 2562-71.
 23. Zou F, Mao XQ, Wang N, Liu J, Ou-Yang JP. Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of ampk. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30: 1607-15.
 24. Sahin K, Onderci M, Tuzcu M, Ustundag B, Cikim G, Ozercan IH, et al. Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus: The fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism* 2007; 56: 1233-40.
 25. Karasawa H, Nagata-Goto S, Takaishi K, Kumagae Y. A novel model of type 2 diabetes mellitus based on obesity induced by high-fat diet in bdf1 mice. *Metabolism* 2009; 58: 296-303.
 26. Hu SH, Jiang T, Yang SS, Yang Y. Pioglitazone ameliorates intracerebral insulin resistance and tau-protein hyperphosphorylation in rats with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121: 220-4.
 27. Gandhi GR, Stalin A, Balakrishna K, Ignacimuthu S, Paulraj MG, Vishal R. Insulin sensitization via partial agonism of ppar γ and glucose uptake through translocation and activation of glut4 in pi3k/p-akt signaling pathway by embelin in type 2 diabetic rats. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 2243-55.
 28. Khan HB, Vinayagam KS, Moorthy BT, Palanivelu S, Panchanatham S. Anti-inflammatory and anti-hyperlipidemic effect of semecarpus anacardium in a high fat diet: Stz-induced type 2 diabetic rat model. *Inflammopharmacology* 2013; 21: 37-46.
 29. Mahmoud AM, Ashour MB, Abdel-Moneim A, Ahmed OM. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *J Diabetes Complications* 2012; 26: 483-90.
 30. Albersen M, Lin G, Fandel TM, Zhang H, Qiu X, Lin CS, et al. Functional, metabolic, and morphologic characteristics of a novel rat model of type 2 diabetes-associated erectile dysfunction. *Urology* 2011; 78: 476.e1-8.
 31. Abo-elmatty DM, Essawy SS, Badr JM, Sterner O. Antioxidant and anti-inflammatory effects of urtica pilulifera extracts in type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2013; 145: 269-77.
 32. Skovso S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Investig* 2014; 5: 349-58.
 33. Reeves P G. Components of the ain-93 diets as improvements in the ain-76a diet. *J Nutr* 1997; 127: 838-41.
 34. Gajda A M, Pellizzon M A, Ricci M R, Ulman E A. Diet-induced metabolic syndrome in rodent models. *Animal Lab News* 2007; 74: 775-93.
 35. Flanagan AM, Brown JL, Santiago CA, Aad PY, Spicer LJ, Spicer MT. High-fat diets promote insulin resistance through cytokine gene expression in growing female rats. *J Nutr Biochem*. 2008; 19: 505-13.
 36. Medinsky MA, Popp JA, Hamm TE, Dent JG. Development of hepatic lesions in male fischer-344 rats fed ain-76a purified diet. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 62: 111-20.
 37. Bergstra AE, Lemmens AG, Beynen AC. Dietary fructose vs glucose stimulates nephrocalcinogenesis in female rats. *J Nutr* 1993; 123: 1320-7.
 38. Tierney AC, Roche HM. The potential role of olive oil-derived mufa in insulin sensitivity. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51: 1235-48.
 39. Zhang F, Ye C, Li G, Ding W, Zhou W, Zhu H, et al. The rat model of type 2 diabetic mellitus and its glycometabolism characters. *Exp Anim* 2003; 52: 401-7.
 40. Mansor LS, Gonzalez ER, Cole MA, Tyler DJ, Beeson JH, Clarke K, et al. Cardiac metabolism in a new rat model of type 2 diabetes using high-fat diet with low dose streptozotocin. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 136.
 41. Deeds MC, Anderson JM, Armstrong AS, Gastineau DA, Hiddinga HJ, Jahangir A, et al. Single dose streptozotocin induced diabetes: Considerations for study design in islet transplantation models. *Lab Anim* 2011; 45: 131-40.
 42. Mcevoy R C. Changes in the volumes of the a-, b-, and d-cell populations in the pancreatic islets during the postnatal development of the rat. *Diabetes* 1981; 30: 813-7.
 43. H.McNeill J.(1999). Experimental models of diabetes.
 44. Candela S, Hernandez RE, Gagliardino JJ. Circadian variation of the streptozotocin-diabetogenic effect in mice. *Experientia* 1979; 35: 1256-7.
 45. Tay YC, Wang Y, Kairaitis L, Rangan GK, Zhang C, Harris DC. Can murine diabetic nephropathy be separated from superimposed acute renal failure & quest. *Kidney Int* 2005; 68: 391-8.
 46. Kongkachuichai RP, Surasiang R, Posuwan J, Charoensiri R, Kettawan A, Vanavichit A. Effect of riceberry oil (deep purple oil; oryza sativa indica) supplementation on hyperglycemia and change in lipid profile in streptozotocin (stz)-induced diabetic rats fed a high fat diet. *International Food Research Journal* 2013; 20: 873-82.
 47. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 2007; 28: 463-91.
 48. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 1985; 248: 286-91.
 49. Manning B D. Insulin signaling: Inositol phosphates get into the akt. *Cell* 2010; 143: 861-3.
 50. Mora A, Komander D, van Aalten DM, Alessi DR. P-DK1, the master regulator of AGC kinase signal transduction. *Semin Cell Dev Biol* 2004; 15: 161-70.
 51. Sakamoto K, Holman GD. Emerging role for as160/tbc1d4 and tbc1d1 in the regulation of glut4 traffic. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 29-37.
 52. Howlett KF, Sakamoto K, Garnham A, Cameron-Smith D, Hargreaves M. Resistance exercise and insulin regulate as160 and interaction with 14-3-3 in human skeletal muscle. *Diabetes* 2007; 56: 1608-14.
 53. Kohn AD, Summers SA, Birnbaum MJ, Roth RA. Expression of a constitutively active akt ser/thr kinase in 3T3-L1 adipocytes stimulates glucose uptake and glucose transporter 4 translocation. *J Biol Chem* 1996; 271: 31372-8.
 54. Kitamura T, Kitamura Y, Kuroda S, Hino Y, Ando M, Kotani K, et al. Insulin-induced phosphorylation and activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3b by the serine-threonine kinase akt. *Molecular and Cellular Biology* 1999; 19: 6286-96.

55. Turban S, Hajduch E. Protein kinase c isoforms: Mediators of reactive lipid metabolites in the development of insulin resistance. *FEBS Lett* 2011; 585: 269-74.
56. Molina JR, Adjei AA. The ras/raf/mapk pathway. *Journal of Thoracic Oncology* 2006; 1: 7-9.
57. Hiraoka M. A novel action of insulin on cardiac membrane. *Circulation Research* 2003; 92: 707-09.
58. Formisano P, Fiory F, Caruso M, Miele C, Maitan M A, Andreozzi F, et al. Insulin-activated protein kinase cb bypasses ras and stimulates mitogen-activated protein kinase activity and cell proliferation in muscle cells. *Molecular and Cellular Biology* 2000; 20: 6323-33.
59. Schubert C, Carel K, DePaolo D, Leitner W, Draznin B. Interactions of protein kinase c with insulin signaling influence on gap and sos activities. *J Biol Chem* 1996; 27: 15311-4.
60. Cai H, Smola U, Wixler V, Eisenmann-Tappe I, Diaz-Meco MT, Moscat J, et al. Role of diacylglycerol-regulated protein kinase c isoforms in growth factor activation of the raf-1 protein kinase. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 732-41.
61. Kolch W, Heidecker G, Kochs G, Hummel R, Vahidi H, Mischak H, et al. Protein kinase c alpha activates raf-1 by direct phosphorylation. *Nature* 1993; 364: 249-52.
62. Petersen K F, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 2006; 119: S10-6.
63. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (irs-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem* 2002; 277: 50230-6.
64. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-71.
65. Chaudhari HS, Bhandari U, Khanna G. Embelia ribes extract reduces high fat and low dose streptozotocin-induced diabetic nephrotoxicity in rats. *EXCLI J* 2013; 12: 858-71.
66. Zhang T, Pan BS, Zhao B, Zhang LM, Huang YL, Sun FY. Exacerbation of poststroke dementia by type 2 diabetes is associated with synergistic increase of secretase activation and amyloid generation in rat brains. *Neuroscience* 2009; 161: 1045-56.
67. Ren Z, Li W, Zhao Q, Ma L, Zhu J. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-b1 in the retinas of rats with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 474-80.
68. Islam MS, Choi H, Loots du T. Effects of dietary onion (*Allium cepa* L.) in a rodent model of high-fat diet streptozotocin-induced diabetes. *Ann Nutr Metab* 2008; 53: 6-12.
69. Parveen K, Khan R, Siddiqui WA. Antidiabetic effects afforded by terminalia arjuna in high fat-fed and streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Int J Diabetes and Metab* 2011; 19: 23-33.
70. Xiao-Hui Xing Z Z, Hu XZ, Wu RQ, Xu C. Antidiabetic effects of artemisia sphaerocephala krasch. Gum, a novel food additive in china, on streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2009; 125: 410-6.
71. Xia Y, Li Q, Zhong W, Dong J, Wang Z, Wang C. L-carnitine ameliorated fatty liver in high-calorie diet/stz-induced type 2 diabetic mice by improving mitochondrial function. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 31.
72. Sankar P, Subhashree S, Sudharani S Effect of trigonella foenum-graecum seed powder on the antioxidant levels of high fat diet and low dose streptozotocin induced type ii diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 10-7.
73. Zhao H, Li Z, Tian G, Gao K, Li Z, Zhao B, et al. Effects of traditional chinese medicine on rats with type ii diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin: A urine metabolomic study. *Afr Health Sci* 2013; 13: 673-81.
74. Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, Sahin N, Kucuk O, Ozercan IH, et al. Anti-diabetic activity of chromium picolinate and biotin in rats with type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *Br J Nutr* 2013; 110: 197-205.
75. Swathi M, Priyanka DS. Evaluation of antidiabetic potential of marketed polyherbal formulation (ayurslim) on high fat diet-streptozotocin induced obese diabetic rats. *Int J of Biological and Pharmaceutical Research* 2012; 3: 524-
76. Zhang SH, Reddick RL, Burkey B, Maeda N. Diet-induced atherosclerosis in mice heterozygous and homozygous for apolipoprotein E gene disruption. *J Clin Invest* 1994; 94: 937045.
77. Singh S, Sharma RK, Malhotra S, Pothuraju R, Shandilya UK. Assessment of gut associated changes and adipose tissue inflammation in high fat diet fed streptozotocin-induced diabetic rats. *J of Innovative Bio* 2014; 1: 68-77.
78. Van Linthout S, Spillmann F, Schultheiss HP, Tschope C. High density lipoprotein at the interface of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disorders. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 1504-1.
79. Hou L, Lian K, Yao M, Shi Y, Lu X, Fang L, et al. Reduction of n-3 pufas, specifically dha and epa, and enhancement of peroxisomal beta-oxidation in type 2 diabetic rat heart. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 126.
80. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-40.
81. Byrne FM, Cheetham S, Vickers S, Chapman V. Characterisation of pain responses in the high fat diet/streptozotocin model of diabetes and the analgesic effects of antidiabetic treatments. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 752481.
82. Eleazu CO, Eleazu KC, Chukwuma S, Essien UN. Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 60.
83. Lenzen S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 216-26.
84. Ansuri MI, Patel VM. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic activity of euphorbia ateriifolia linn. In high fat diet- streptozotocin induced type-2 diabetic model. *Int J For Pharmaceutical Research Scholars* 2014; 2: 83-9.
85. Parveen K, Khan MR, Mujeeb M, Siddiqui WA Protective effects of pycnogenol on hyperglycemia-induced oxidative damage in the liver of type 2 diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2010; 186: 219-27.

Review Article

A Review of High Fat Diet-Streptozotocin Model for Induction of Type 2 Diabetes in Rat

Gheibi S¹, Bakhtiarzadeh F², Ghasemi A²

¹Neurophysiology Research Center & Department of Physiology, Faculty of Medicine, & ²Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

Received: 20/12/2015 Accepted: 26/04/2016

Abstract

Introduction: Diabetes, one of the most common chronic diseases worldwide, has many complications and current treatments impose a high cost on health system necessitating that newer treatments be investigated. Type 2 diabetes mellitus is the most common form of diabetes, characterized by insulin resistance and dysfunction of pancreatic beta cells. Considering the restrictions of human studies, animal models of diabetes are appropriate tools for researches. Rodents are the first choice for inducing diabetes mellitus due to their short generation time and economic considerations. There are several animal models of type 2 diabetes, of which, those with both beta cell impairment and insulin resistance are preferable. In the high fat diet-streptozotocin model, as a model of type 2 diabetes, high fat diet induces insulin resistance and streptozotocin causes partial beta cell destruction. The high fat diet-streptozotocin model is a cost-effective and appropriate model for studying type 2 diabetes. In conclusion high fat diet-streptozotocin model has metabolic characteristics similar to those of human type 2 diabetes and can be used for investigating the effects of more recent antidiabetic medications available for the condition.

Keywords: Animal model, Type 2 diabetes, Rat, High fat diet, Streptozotocin