مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هجدهم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۴۸ ـ ۱۳۵ (خرداد ـ تیر ۱۳۹۵)

مقاله‌ی مروری

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. جوندگان 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: ۹۴/۹/۲۹ـ دریافت اصلاحیه: ۹۵/۱/۲۱ ـ 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

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.[۷] 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 استرپتوزوتوسین (STZ)[i] 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.[۷] 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[۶] 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،۱۳] 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.[۷] از این میان، تغذیه با رژیم غذایی پرچرب، اختلال رشد داخل رحمی، مصرف فروکتوز- STZ، تزریق مونوسدیم گلوتامات و HFD-STZ 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 رید[ii] 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 هومئوستاز 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.[۷] بعد از آن زانگ[iii] و همکارانش دوزهای مختلف STZ را به همراه رژیم پر چرب 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]

i- Streptozotocin

ii -Reed
iii -Zhang
iv -Homeostasis model assessment- insulin resistance resistance
v -Atanasovska

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

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]

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.

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[۱۰]
القای مقاومت به انسولین[۶،۱۹]	–	–

*HFD-STZ: رژیم پرچرب ـ استرپتوزوسین

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 پایداراست. 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 داندا[i] 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]

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 زو[ii] 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 ۳۵۳ 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.[۲۳] 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

i -Ratna S. Danda

ii -Feng Zou

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

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[i] و همکارانش صورت گرفت، موش‌هایی که با رژیم پر چرب (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،[۷،۲۶،۲۷] پایین‌تر[۲۸-۳۰] یا هم‌سطح[۱۹،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، رطوبت[ii] 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 پر چرب که به صورت آماده، انواع رژیم‌های پرچرب با درصدهای مختلف چربی را ارائه می‌کند، استفاده می‌کنند.

میزان چربی رژیم غذایی پر چرب تا حدودی متفاوت است و رژیم‌های با ۱۰ درصد کالری دریافتی از چربی به عنوان رژیم غذایی کم چرب (LFD)[iv]، رژیم‌های با ۵۰-۳۵ 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.[۲۵] 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.[۳۲] 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 اسیدآمینه جلوگیری کند.[۳۳] همان طور 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 ۵۹/۸-۳۵ 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 پر چرب 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

i- Hiroshi Karasawa
ii- moisture
iii- Harlan

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

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 گرم غذای معمولی شرکت خوراک دام پارس، حاوی ۳۱۶ کیلو کالری (۲۲۸+۷۰+۱۸) انرژی است که درصد کالری دریافتی از پروتئین ۲۲ درصد، کربوهیدرات ۷۲/۱ درصد و چربی ۵/۷ درصد خواهد بود.

جدول ۲- درصد کالری ترکیبات رژیم معمولی و رژیم پرچرب

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

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 (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.

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

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:

کربوهیدرات: ۵۷۰+۰ = ۵۷۰ گرم

چربی: ۲۰+۵۳۱ = ۵۵۱ گرم

پروتئین: ۱۷۵+۱۲۵ = ۳۰۰ گرم

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 ۳۳/۳ و برای چربی ۳۲/۳ خواهد بود. حال برای 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.

کربوهیدرات: ۳۳/۳ × ۴ = ۱۳۳/۴ کیلوکالری

چربی: ۳۲/۳ × ۹ = ۲۹۱/۳ کیلوکالری

پروتئین: ۱۷/۵ × ۴ = ۷۰ کیلوکالری

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

کالری، ۵۸/۸ یا تقریبا 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	۳۸	میلی‌گرم
کربنات کلسیم	۲۷۵۰۰۰	میلی‌گرم
آنتی اکسیدان	۵۰۰۰	میلی‌گرم

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 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]

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

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 بالا (بیشتر از ۶۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و متوسط (۵۵-۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) باعث القای دیابت نوع ۱ می‌شوند.[۶] در رابطه با دوزهای

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

پایین STZ (کمتر از ۳۵ 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 درمان کننده دیابت معتبر نیست.[۳۹] در مطالعه‌ی زانگ و همکارانش، تزریق STZ با دوزهای ۳۵،۳۰،۲۵ و ۴۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بعد از ۴ هفته تغذیه با رژیم پر چرب، به ترتیب باعث القای دیابت در ۱۰، ۳۵، ۴۰ و ۱۰۰ درصد موش‌های صحرایی، با گلوکز ناشتای بالای ۱۴۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر شد.[۱۹] با این که، اکثر مطالعات از دوزهای ۳۵-۳۰ 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.[۴۳] 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.[۴۲] هم‌چنین، تزریق STZ در ساعت ۱۶ نسبت به ساعت ۸ صبح موثرتر است.[۴۴] طبق مطالعات صورت گرفته با این مدل و با 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[i] 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[ii] 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.

i- Srinivasan
ii -Wang

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

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 پرچرب قبل از STZ (هفته)	درصد چربی رژیم غذایی	میزان STZ (میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن)	گلوکز خون (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	زمان اندازه گیری گلوکز خون (بعد از تزریق STZ)	منبع
اسپراگ داولی	۱۶۰–۱۸۰	↑	۳	۲	۵۸	۲۱ ،۳۵ ،۴۵ ،۵۵	۳۰۰×	۷ روز	۶
ویستار	۱۷۰–۱۹۰	↑	۲۴	۶	۶۰	۳۵	۳۹۸/۱±۷۵/۷	۱ و ۶ هفته	۱۰
اسپراگ داولی	۱۹۶±۱۰	↔	۳	۲	۶۷	۲۰،۳۰	× ۳۰۰	NR	۴۶
ویستار	۲۰۰±۲	↑	۹	۲	۴۵	۳۵	هفته سوم:۱۸۶/۴ هفته نهم: ۳۳۴	هفته ۳ و ۹	۲۰
ویستار	۲۵۰±۲۰	↑	۸	۸	NR	۳۰،۵۰	>۲۰۰	۲ هفته	۲۱
ویستار	۲۳۰±۱۵	↔	۳	۳	۶۰	۳۵	>۳۰۰	۳ روز	۷۷
اسپراگ داولی	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
اسپراگ داولی	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
اسپراگ داولی	۲۰۰–۲۲۰	↓	۲	۲	۴۲	۴۰	>۱۴۰	۳ روز	۷۴
اسپراگ داولی	۲۲۰±۱۰	NR	۶	۶	۲۰	۳۵	۱۹۹/۸	۴ هفته	۷۳
اسپراگ داولی	۲۲۰–۲۵۰	NR	۸	۸	۵۸	۲۵	۱۹۹/۸	NR	۲۳
اسپراگ داولی	۱۷۵–۲۰۰	↓	۵	۵	۶۰	۳۵،۵۵ #	× >۲۵۰	۱ تا ۲ هفته در میان	۲۲
اسپراگ داولی	۲۰۰–۲۲۰	NR	۹	۸	۵۹/۸	۲۵	۱۹۹/۸	۷ روز	۷۹
اسپراگ داولی	۲۵۰±۲۰	↑	۸	۸	۳۰	۱۵ #	۲روز بعد از ۲ماه بعد از	۲ روز و ۲ماه	۳۹
ویستار	۱۹۰±۱۰	NR	۲	۲	۴۰	۳۵	۲۰۰	۷ روز	۲۹
ویستار	۱۵۰±۲۰	NR	۲	۲	۵۸	۳۵	۲۵۰–۳۰۰	۱۰ روز	۳۱
اسپراگ داولی	۱۸۰–۲۰۰	↑	۸	۸	۶۰	۲۵	۳۸۵/۲	۱ ماه	۶۶
ویستار	۱۸۰±۱۰	↑	۳	۲	۲۵	۴۰	>۲۵۰	۵ روز	۲۷
اسپراگ داولی	۱۸۰–۲۲۰	NR	۷	۶		۳۰	۱۲۶	۷ روز	۶۷
اسپراگ داولی	۲۰۰–۲۵۰	↓	۲	۲	۴۰	۴۰	>۱۴۰	قبل و بعد	۲۴
ویستار	۱۶۰–۲۰۰	NR	۲	۲	۴۰	۴۰	>۱۴۰	۶ روز	۸۵
اسپراگ داولی	۱۵۰–۱۸۰	↑	۱۲	۱۲	۵۸/۸	۳۰،۳۵	۳۰۰	۳ روز	۲۶
ویستار	۲۶۰±۷	↓	۳	۲	۶۰	۱۵،۲۰ ۲۵،۳۰	× ۲۴۶/۶، ۳۰۹/۶، ۳۰۴/۲، ۴۵۱/۸	۷ روز	۴۰

*HFD-STZ: رژیم پرچرب ـ استرپتوزوسین، ↓ (کاهش)، ↑ (فزایش)، ↔ (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 میتوژن[i] (MAPK) که با تنظیم بیان برخی ژن-

i -Mitogen-activated protein kinase

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

ها در رشد و تمایز نقش دارد و مسیر فسفولیپاز Cγ[i] (PLCγ).[۴۹]

هنگامی که انسولین به گیرنده‌اش متصل می‌شود، از طریق فسفریلاسیون سوبسترای گیرنده‌ی انسولین-۱[ii] (IRS-1) موجب فعال شدن فسفاتیدیل‌اینوزیتول‌تری-کیناز[iii] (PI3K) می‌شود و PI3K، تشکیل پیامبر ثانویه لیپیدی فسفاتیدیل‌اینوزیتول‌تری‌فسفات[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[vi] (GLUT-4) 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 کیناز۳[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 MAPK، IRS 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 گوانین‌نوکلئوتید یعنی (SOS)[ix] در ارتباط است. SOS با کاتالیز کردن تبدیل گوانوزین دی فسفات[x] به گوانوزین‌تری‌فسفات[xi] باعث فعال شدن Ras[xii] 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]

PLCγ به وسیله‌ی پروتئین G فعال می‌شود و منجر به تولید اینوزیتول‌تری‌فسفات[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

i -Phospholipase Cγ
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

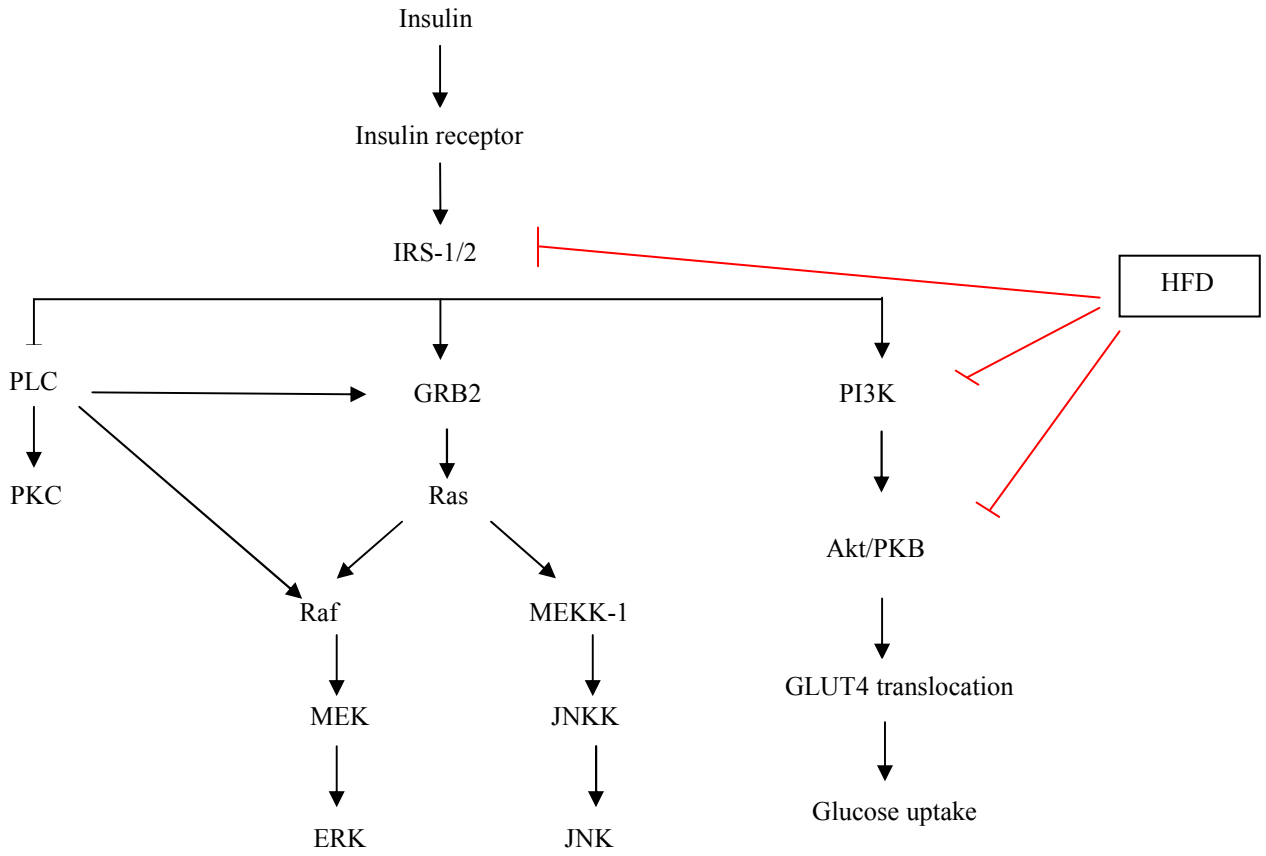
xiii -Rat fibrosarcoma
xiv - Mitogen-activated/extracellular signal–regulated kinase
xv-Inositol 3-triphosphate
xvi-Diacylglycerol
xvii-Protein kinase C

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

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 افزایش وزن،[۲۲،۶۵] افزایش ماتریکس مزانژیال و ضخامت غشای پایه گلومرولی، گلومرولواسکلروز، هیالین آرترواسکلروز و هایپرتروفی گلومرولی می‌شود.[۱۰]



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 Cγ; PKC, Protein kinase C; PI3K, Phosphatidylinositol-3 kinase.

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 دوقطبی 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]

در آئورت باعث ایجاد ضایعات آترواسکلروتیک 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 آسپارتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز،[۲۴] فعالیت گلیکوژن فسفریلاز و گلوکز ۶-فسفاتاز افزایش می‌یابد،[۵] ولی میزان گلیکوژن[۶۹،۷۰] و فعالیت آنزیم‌های گلوکوکینان،[۵،۷۰] سوکسینات دهیدروژناز و گلیکوژن سنتاز[۶] کاهش می‌یابد. هم‌چنین، افزایش چگالی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

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 گلوتاتیون ردوکتاز کاهش یافته و منجر به آسیب‌های اکسیداتیو در بافت‌ها می‌شود.[۶۹،۷۲،۷۳]

همچنین، کرآتینین خون، نیتروژن اوره‌ی خون،[۶۹،۷۴] پروتئین ادرار،[۲۰] پراکسیداسیون لیپیدی، اکسید نیتریک، اینترلوکین۶[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 خطری 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.[۴،۶،۱۰،۲۰،۲۱،۴۶،۷۵] البته باید توجه داشت که پروفایل لیپیدی در خون موش‌های صحرایی و موش عکس انسان است و سطح تری گلیسرید، 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، تری گلیسرید و اسید چرب آزاد را تشدید کرد.[۶،۲۰] اکثر مطالعات صورت گرفته با مدل دیابتی **HFD-STZ**، افزایش سطح خونی کلسترول،[۴،۶،۱۰،۲۰،۴۶،۷۵،۷۷] تری-گلیسرید،[۶،۱۰،۲۰،۴۶،۷۵،۷۷] اسید چرب آزاد[۲۰،۷۱،۷۷] و لیپوپروتئین با چگالی پایین[۴،۴۶،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 بافت-های محیطی باشد.[۶] نتایج متناقضی در سطح خونی لیپو-پروتئین با چگالی بالا دیده می‌شود که در برخی این میزان افزایش[۱۰] و در برخی نیز کاهش یافته[۴۶،۷۵] و یا بدون تغییر باقی مانده بود.[۷۷] لیپوپروتئین با چگالی بالا یک فاکتور هتروژن 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[i] 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 گلوکاگن۱، توسط آنزیم کانورتاز۱ از پروگلوکاگن در روده ساخته می‌شود. مشخص شده است که بیان پروگلوکاگن، آنزیم کانورتاز۱[۷۷] و پپتید شبه گلوکاگن[۸۰] در دیابت کاهش می‌یابد؛ البته بیان ژن پروگلوکاگن و آنزیم کانورتاز۱ 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 اینترلوکین۶ 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 هایپرآلژی می‌شود.[۸۱] هایپرآلژی ایجاد شده با STZ با افزایش قند خون در ارتباط است و شدت درد با سطح گلوکز

i- Peroxisome proliferator-activated receptor

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

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 صحرایی، 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 صحرایی 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 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 گلومرولی 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.[۸۳]

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

1. Atkins RC,Zimmet P. Diabetic kidney disease: Act now or pay later. J Bras Nefrol 2010; 32: 7-10.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2002; 25: 5-20.
9. Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. Acta Physiol Hung 2014; 101: 408-20.
10. Doan Vie t B, Nguye n Thi Kim D, Le Thi Bich T, Nguye n 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.
11. 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.
12. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of the rat pancreas. Physiol Res 2001; 50: 537-46.
13. Islam MS, Wilson RD. Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes. Methods Mol Biol 2012; 933: 161-74.
14. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview. Indian J Med Res 2007; 125: 451-72.
15. Masiello P. Animal models of type 2 diabetes with reduced pancreatic b-cell mass. Int J Biochem Cell Biol 2006; 38: 873-93.
16. Wilson RD, Islam MS. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: An alternative model for type 2 diabetes. Pharmacol Rep 2012; 64: 129-39.
17. 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.
18. Novelli M, Pocai A, Lajoix A D, Beffy 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.
19. 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.
20. 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.
21. Lu HE, Jian CH, Chen SF, Chen TM, Lee ST, Chang CS, et al. Hypoglycaemic effects of fermented mycelium

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

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 pparγ 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. Skovsø 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-L1adipocytes 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

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. 60. Cai H, Smola U, Wixler V, Eisenmann-Tappe I, Diaz-Meco MT, Moscat J, et al. Role of diacylglycerol-regulated protein kinase c isotypes 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 alph 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 posrstroke 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 metabonomic 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 aneriifolia 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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]

Review Article

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

Gheibi S[1], Bakhtiarzadeh F[2], Ghasemi A[2]

[1]Neurophysiology Research Center & Department of Physiology, Faculty of Medicine, & [2]Endocrine 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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-26]