

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

سودا غیبی<sup>۱</sup>، فاطمه بختیارزاده<sup>۲</sup>، دکتر اصغر قاسمی<sup>۲</sup>

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

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.<sup>۴</sup>

دیابت نوع ۲ علاوه بر عامل ژنتیک، با سبک زندگی نیز در ارتباط است.<sup>۵,۶</sup> به همین دلیل، محققین در جستجوی مدلی برای القای دیابت نوع ۲ در حیوانات بودند که پاتوفیزیولوژی ایجاد آن شبیه به انسان باشد,<sup>۷</sup> تا اینکه دریافتند حیواناتی که

### مقدمه

قرن ۲۱ به عنوان قرنی با بالاترین میزان دیابت معرفی شده است.<sup>۱</sup> امروزه، ۳۸۷ میلیون نفر از دیابت رنج می‌برند و ۱۷۹ میلیون نفر نیز از بیماری خود آگاه نیستند و تخیین زده می‌شود که تا سال ۲۰۲۵، حدود ۵۹۲ میلیون نفر در دنیا مبتلا به دیابت خواهند بود.<sup>۲,۳</sup>

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

باعث مقاومت به انسولین نیز می‌شوند که ویژگی اصلی دیابت نوع ۲ در انسان است.<sup>۹</sup>

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<sup>۱۰</sup> 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 هوئوستاز گلوکز افزایش یافته بود. بعد از یک شب ناشتاپی، 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.<sup>۷</sup> بعد از آن زادگ<sup>۱۱</sup> 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.<sup>۱۲</sup>

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<sup>۱۴</sup>، تست تحمل گلوکز و تست تحمل انسولین بررسی شد.<sup>۱۰</sup> 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.<sup>۱۰,۱۱</sup> در مطالعه‌ای که توسط آتاناساوسکا<sup>۷</sup> و همکارانش صورت گرفت، تغذیه با رژیم پرچرب به تنها ی به مدت ۲ 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.<sup>۱۰</sup>

ii -Reed

iii -Zhang

iv -Homeostasis model assessment- insulin resistance resistance

v -Atanasovska

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.<sup>۷</sup> 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.<sup>۸</sup> در مطالعات گذشته مشخص شده که استرپیتوزوتوسین<sup>۹</sup> (STZ) اثرات مخربی روی سلول‌های بتا دارد.<sup>۹</sup> اثر تخریبی STZ، رابطه‌ی مستقیمی با دوز آن دارد، به طوری که از دوزهای بالای آن برای القای دیابت نوع ۱ استفاده می‌شود.<sup>۹</sup> ترکیب این دو عامل، یعنی رژیم پرچرب و دوز پایین STZ، می‌تواند باعث القای دیابت نوع ۲ در جوندگان شود.<sup>۷</sup> 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<sup>۱۰</sup> و همین عامل باعث شده است تا این مدل، شایع‌ترین مدل حیوانی دیابت نوع ۲ باشد.<sup>۱۰</sup> 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.<sup>۱۰</sup> 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.<sup>۱۱</sup> مدل تجربی، قابل دسترس، آسان و ارزان‌تر است.<sup>۱۱,۱۲</sup> مدل تجربی با استفاده از مواد شیمیایی، تغییر رژیم غذایی و یا عمل جراحی ایجاد می‌شود.<sup>۱۱,۱۳</sup> انواع مدل‌های تجربی عبارتند از: تزریق آلوکسان و یا STZ در دوره نوزادی،<sup>۱۴</sup> برداشتن قسمتی از پانکراس،<sup>۱۵</sup> تغذیه با رژیم غذایی پرچرب، اختلال رشد داخل رحمی، مصرف فروکتورز- STZ<sup>۱۳,۱۵</sup> تزریق مونوسدیم گلوتامات،<sup>۱۳,۱۵</sup> نیکوتین آمید- STZ<sup>۱۷,۱۸</sup> و HFD-STZ<sup>۱۷,۱۸</sup> از این میان، تغذیه با رژیم غذایی پرچرب، اختلال رشد داخل رحمی، مصرف HFD-STZ- STZ، تزریق مونوسدیم گلوتامات و

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<sup>۱۹،۲۰</sup> و سطح زیر منحنی آن نسبت به گروه کنترل بزرگتر بود که نشانگر اختلال تحمل گلوکز است.<sup>۱۹،۲۰</sup>

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.<sup>۱۹،۲۱</sup>

### جدول ۱- ویژگی‌های مدل دیابتی <sup>\*</sup>HFD-STZ

مزایا	معایب	ویژگی‌های دیگر
شبیه بودن به ویژگی‌های متابولیکی دیابت نوع ۲ در انسان <sup>۱۹</sup>	دوره‌ی القاء طولانی <sup>۱۳</sup>	افزایش تری‌کلیسرید، کلسترول و اسیدهای چرب آزاد خون <sup>۲۰</sup>
آسان و ارزان بودن القای دیابت و مناسب برای بررسی پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ <sup>۶،۷</sup>	اثر توکسیک STZ روی بافت‌های دیگر مانند کلیه <sup>۱۴</sup>	کاهش سطح انسولین <sup>۶،۴</sup> و افزایش هموگلوبین گلیکوزیله <sup>۲۱،۴۶</sup>
مناسب برای بررسی ترکیبات دارویی جهت درمان دیابت نوع ۲ <sup>۶</sup>	-	افزایش یا عدم تغییر وزن بدن <sup>۱۹،۲۰،۴۶</sup>
پایدار بودن هیپرگلیسمی ایجاد شده <sup>۱۹</sup>	-	ایجاد آترواسکلروز <sup>۱۰</sup>
القای مقاومت به انسولین <sup>۶،۱۹</sup>	-	-

\*HFD-STZ: رژیم پر چرب - استرپتوزوتوسین

رژیم غذایی پر چرب در مطالعات جهت تأمین رژیم غذایی پر چرب از دو روش استفاده شده است که یا به صورت آماده از مراکز تولید کننده خوراک دام خریداری شده بودند و یا چربی را به غذای معمولی اضافه کرده بودند. در مطالعه‌ای که توسط زو<sup>۱۱</sup> و همکارانش صورت گرفت، حیواناتی که به مدت ۱۷ هفته از رژیم پر چرب 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 ناشتا<sup>۱</sup> 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.<sup>۲۲</sup> همچنین در مطالعه‌ی شاهین و همکارانش، تغذیه با رژیم پر چرب 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 واحدهای

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.<sup>۱۹</sup> 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 پر چرب تغذیه کرده و ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن STZ را به صورت داخل صفاقی دریافت کرده بودند، میزان قند خون ناشتا<sup>۱</sup> ۴ تا ۸ هفته بعد از تزریق STZ تقریباً ثابت و در محدوده ۲۵۲ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر بود.<sup>۱۹</sup> همچنین در مطالعه‌ی داندا<sup>۱</sup> 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 محدوده ۳۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر بود.<sup>۲۲</sup>

عنوان رژیم غذایی کم چرب (LFD)، رژیمهای با ۲۵-۵۰<sup>iv</sup> (LFD) درصد کالری دریافتی از چربی به عنوان رژیم غذایی پرچرب (HFD)<sup>v</sup> و رژیمهای با بیش از ۵۰ درصد کالری دریافتی از چربی به عنوان رژیم غذایی خیلی چرب (VHFD)<sup>vi</sup> از چربی به عنوان رژیم غذایی خیلی چرب (VHFD)<sup>vi</sup> نظر گرفته می‌شوند.<sup>۳۳</sup> 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<sup>vii</sup> و دیابت نوع ۲ در مدل‌های حیوانی شود.<sup>۲۵</sup> آرد ذرت و ساکاروز مهم‌ترین منابع کربوهیدرات‌برای تهیه‌ی رژیم پرچرب هستند که آرد ذرت می‌تواند ترکیب مؤثرتری باشد،<sup>۳۳</sup> زیرا یک رژیم غذایی غنی از ساکاروز می‌تواند باعث افزایش سطح چربی خون، ضایعات کبدی<sup>viii</sup> و سنگ‌های کلیوی شود.<sup>۳۷</sup>

انواع مختلف چربی می‌توانند پاسخ‌های متفاوتی در هومندستاز گلوكز و حساسیت به انسولین ایجاد کنند.<sup>۳۸</sup> 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.<sup>۳۳</sup> 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 گوگردادار، 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.<sup>۳۳</sup> همان طور که در جدول ۲ نیز دیده می‌شود، محدوده‌ی درصد کالری از پروتئین در رژیم پرچرب، ۱۲-۲۰ درصد است ولی این محدوده برای کربوهیدرات‌بیشتر و به میزان و ۳۵-۵۹/۸ درصد است. از میزان ترکیبات رژیم پرچرب در مطالعات می‌توان فهمید که دانسته‌ی انزیمی 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

میلی‌لیتر شد.<sup>۳۴</sup> طول مدت رژیم پرچرب، نقش مهمی در سطح گلوكز 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 گلوكز افزایش می‌یافتد، اما با گذشت زمان با وجود بالا بودن سطح انسولین، سطح گلوكز خون نیز افزایش می‌یابد. در مطالعه‌ای که توسط کاراساواآ 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 پلاسمای نسبت به گروه کنترل هم‌چنان بالاتر بود.<sup>۳۵</sup> در واقع، مطالعات مختلفی با مدل HFD-STZ صورت گرفته‌اند و با وجود بالا بودن سطح گلوكز خون، سطح انسولین بالاتر،<sup>۳۶-۳۷</sup> پایین‌تر<sup>۳۸-۳۹</sup> یا هم‌سطح<sup>۳۹-۴۱</sup> با گروه شاهد را گزارش کرده‌اند که بستگی به مراحل اولیه‌ی دیابت (سطح بالای انسولین) یا مراحل پیشرفت‌هی دیابت (سطح پایین انسولین) داشته است.<sup>۳۰</sup> در هر دو مرحله، هیپرگلیسمی وجود دارد، اما در مراحل اولیه‌ی دیابت سطح انسولین بالاتر است در مقابل، در مراحل پیشرفت‌هی سطح انسولین طبیعی یا پایین‌تر است.<sup>۳۲</sup>

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، فiber ۶/۴، رطوبت<sup>ii</sup> ۱۲ و مکمل ویتامین و مکمل معدنی ۴/۹ گرم درصد است. اما باید توجه داشت که اضافه کردن چربی به غذای معمولی باعث رقيق 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.<sup>۳۳</sup> 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 می‌کنند.

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

iv- Low-fat diets

v -High-fat diets

vi -Very high-fat diets

i- Hiroshi Karasawa

ii- moisture

iii- Harlan

گرم غذای معمولی شرکت خوراک دام پارس، حاوی ۲۱۶ کیلو کالری (۱۸+۷۰+۲۲۸) انرژی است که درصد کالری دریافتی از پروتئین ۲۲ درصد، کربوهیدرات ۱/۷۲ درصد و چربی ۵/۷ درصد خواهد بود.

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 پر چرب

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

(شرکت خوراک دام پارس)، ۴۲ گرم مکمل معدنی، ۷ گرم ویتامین، ۱۲۵ گرم کازئین، ۲ 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 ۲ و ۴ آورده شده است.

ما در آزمایشگاه خود جهت تهیه‌ی رژیم پر چرب 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 (میلی گرم در هر ۱۰۰۰ گرم مکمل)

کولین	مس	آهن	روی	منکنز	پتابسیم	سلنیوم	ید	منیزیم	کلسیم	فسفر
۲۴۰	۲۴۰۰	۲۸۰۰	۶۵۰	۸۸۰	۱۰۰۰۰	۱	۳۰	۳۰۰۰	۱۷۵۰۰۰	۸۰۰۰

به دست آوردن دانسیتی 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 می- آوریم.

کیلو کالری  $۴ = ۱۳۲/۴ \times ۴ = ۳۲/۳ \times ۴ = ۱۳۲$ : کربوهیدرات

کیلو کالری  $۹ = ۲۹۱/۳ \times ۹ = ۳۲/۳ \times ۹ = ۲۹۱$ : چربی

کیلو کالری  $۴ = ۷۰ = ۱۷/۵ \times ۴ = ۱۷/۵$ : پروتئین

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

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:

گرم  $۵۷۰ + ۰ = ۵۷۰$ : کربوهیدرات

گرم  $۵۵۱ = ۵۵۱ + ۵۳۱ = ۲۰$ : چربی

گرم  $۳۰۰ = ۱۷۵ + ۱۲۵$ : پروتئین

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

کالری، ۵۸/۸ یا تقریباً ۵۹ درصد کالری دریافتی از چربی خواهد بود و به این ترتیب این مقادیر برای پروتئین حدود خواهد بود.

#### جدول ۴- ترکیبات و مقادیر مکمل ویتامینه در هر ۱۰۰۰ گرم مکمل

واحد بین‌المللی	۱۵۸۰۰۰	A ویتامین
واحد بین‌المللی	۳۰۰۰۰۰	D <sub>3</sub> ویتامین
واحد بین‌المللی	۱۳۵۰۰	E ویتامین
میلی‌گرم	۵۰۰	K <sub>3</sub> ویتامین
میلی‌گرم	۲۸۰۰	B <sub>1</sub> ویتامین
میلی‌گرم	۸۰۰	B <sub>2</sub> ویتامین
میلی‌گرم	۲۱۰۰	B <sub>3</sub> ویتامین
میلی‌گرم	۶۱۰۰	B <sub>5</sub> ویتامین
میلی‌گرم	۱۴۰۰	B <sub>6</sub> ویتامین
میلی‌گرم	۳۰۰	B <sub>9</sub> ویتامین
میلی‌گرم	۵	B <sub>12</sub> ویتامین
میلی‌گرم	۲۸	H <sub>2</sub> ویتامین
میلی‌گرم	۲۷۵۰۰۰	کربنات کلسیم
میلی‌گرم	۵۰۰۰	آنتی اکسیدان

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 ۲۰-۲۰-تا-۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردد.<sup>۳۳</sup>

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	۲۷/۵	۳۲/۳	۷۲/۱	۵۷
چربی	۵۸/۸	۳۲/۳	۵/۶	۲
پروتئین	۱۴/۵	۱۷/۵	۲۲/۱	۱۷/۵
مکمل ویتامین و معدنی	-	۵/۷	-	۴/۹
فیبر	-	۲/۹	-	۶/۶
رطوبت	-	۷/۱	-	۱۲
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.<sup>۳۴</sup> در رابطه با دوزهای

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

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

روش تزریق STZ به طور معمول از طریق داخل صفائی و داخل وریدی است.<sup>۴۱</sup> مشخص شده است که دیابت القاء شده از طریق تزریق STZ به صورت داخل وریدی مانندگاری بیشتری دارد و قابل تکرار است.<sup>۴۲</sup> اما تزریق داخل وریدی سخت است و نیاز به مهارت دارد.<sup>۴۳</sup>

### HFD- STZ تغییرات وزن بدن و دریافت غذا در مدل دیابتی

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.<sup>۴۴-۴۹</sup> سرینیواسان<sup>i</sup> 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.<sup>۵۰</sup> وانگ<sup>ii</sup> 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 مسئله دلیل متفاوت نبودن وزن بدن حیوانات در این مطالعه باشد.<sup>۵۱</sup>

این تناقض در دریافت غذا نیز وجود دارد. برخی مطالعات افزایش دریافت غذای پرچرب را در حیوانات دیابتی نشان داده‌اند<sup>۱۹-۴۶</sup> و در برخی نیز با وجود کاهش دریافت غذا چند روز بعد از تزریق STZ، میانگین دریافت هفتگی غذا بین گروه‌ها متفاوت نبود.<sup>۳۰</sup> 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 درمان کننده دیابت معتبر نیست.<sup>۴۹</sup> در مطالعه‌ی زانگ و همکارانش، تزریق STZ با دوزهای ۲۵، ۳۰ 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 گلوكز ناشتاً بالای ۱۴۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر شد.<sup>۴۹</sup> با این‌که، اکثر مطالعات از دوزهای ۳۰-۳۵ 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.<sup>۵۲</sup> 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.<sup>۵۱</sup> همچنین، افزایش حجم سلول‌های بتا با افزایش سن و وزن ادامه پیدا می‌کند و در روز ۲۱۰ زندگی به یک حالت کفه می‌رسد.<sup>۵۲</sup> 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 ۱۲-۱۵ برابر بزرگتر می‌شود و حدود ۹۰ درصد سلول‌های بتای موش صحرایی، ۱۰ هفته بعد از تولد تشکیل شده است.<sup>۵۳</sup> 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.<sup>۵۲</sup> همچنین، تزریق STZ در ساعت ۱۶ نسبت به ساعت ۸ صبح موثرتر است.<sup>۵۴</sup> طبق مطالعات صورت گرفته با این مدل و با

جدول ۶ - خصوصیات مطالعات انجام شده با مدل دیابتی<sup>\*</sup> HFD-STZ در موش صحرایی نر

نژاد حیوان	وزن بدن (گرم)	تفییرات وزن	پوچرب (مفت)	مدت رژیم پوچرب قبل از STZ (مفت)	درصد چربی رژیم غذایی	میزان STZ (میلی‌گرم) به ازای گلوبولین و وزن بدن (گرم)	گلوبک خون (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)	زمان اندازه گیری منبع	تزریق (STZ)
اسپراگ داولی	۱۶۰-۱۸۰	↑	۲	۲	۵۸	۲۱.۴۵.۴۵.۵۵	۳۰۰*	۷ روز	۶
ویستار	۱۷۰-۱۹۰	↑	۲۴	۶	۶۰	۲۵	۲۹۸/۱±۷۵/۷	۱ و ۶ هفته	۱۰
اسپراگ داولی	۱۹۶±۱۰	↔	۲	۲	۶۷	۲۰.۳۰	x	NR	۴۶
ویستار	۲۰۰±۲۰	↑	۹	۲	۴۵	۲۵	۱۸۶/۴	هفته سوم: ۳۳۴ هفته نهم:	۲۰
ویستار	۲۳۰±۱۵	↔	۲	۲	۸	۲۰.۵۰	>۲۰۰	۲ هفته	۲۱
ویستار	۲۵۰-۳۰۰	↔	NR	۲۵	۶۰	۲۵	>۲۰۰	۳ روز	۷۷
اسپراگ داولی	۲۰۰-۲۵۰	↔	۴	۴	۲۲	۲۵	۱۴۰/۴	هفته ۸	۱۹
اسپراگ داولی	۲۰۰-۲۵۰	↔	۲/۴۲	۲	۳۱	۲۵	>۲۰۰	۳ روز	۸۴
ویستار	۱۵۰-۲۰۰	↓	۲	۲	۵۸	۲۵	۲۰	۳ روز	۶۵
ویستار	۱۸۰-۲۰۰	↔	NR	۲	۴۰	۴۰	>۱۴۰	۶ روز	۶۹
اسپراگ داولی	۲۰۰-۲۲۰	↓	۲	۲	۴۲	۴۰	>۱۴۰	۳ روز	۷۴
اسپراگ داولی	۱۵۰-۲۰۰	↔	NR	۶	۲۰	۲۵	۱۹۹/۸	۴ هفته	۷۳
اسپراگ داولی	۲۲۰-۲۵۰	↔	NR	۸	۵۸	۲۵	۱۹۹/۸	NR	۲۳
اسپراگ داولی	۱۷۵-۲۰۰	↓	۵	۵	۶۰	۲۵.۵۵	x	۱ تا ۲ هفته در میان	۲۲
اسپراگ داولی	۱۹۰±۱۰	↔	NR	۸	۶۰	#	>۲۵۰	۷ روز	۷۹
اسپراگ داولی	۲۰۰-۲۲۰	↔	NR	۹	۵۹/۸	۲۵	۱۹۹/۸	۷ روز	۷۹
اسپراگ داولی	۲۵۰±۲۰	↑	۸	۸	۲۰	۱۵	روز بعد از ۲ ماه	۲ روز و ۲ ماه	۳۹
اسپراگ داولی	۱۹۰±۱۰	↔	NR	۲	۲	#	>۲۵۰	۷ روز	۲۹
ویستار	۱۵۰±۲۰	↔	NR	۲	۲	۴۰	۲۰	۱۰ روز	۳۱
اسپراگ داولی	۱۸۰-۲۰۰	↑	۸	۸	۲۰	۲۵	۲۸۵/۲	۱ ماه	۶۶
ویستار	۱۸۰±۱۰	↑	۲	۲	۲۵	۴۰	>۲۵۰	۵ روز	۲۷
اسپراگ داولی	۱۸۰-۲۲۰	↔	NR	۷	۶	۴۰	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	۶ روز	۸۵
اسپراگ داولی	۱۵۰-۱۸۰	↑	۱۲	۱۲	۵۸/۸	۲۰.۳۵	۲۰	۳ روز	۲۶
ویستار	۲۶۰±۷	↓	۲	۲	۶۰	۱۵.۲۰	۱۵.۴۰/۲، ۱۵.۹/۶، ۲۴۶/۶	۷ روز	۴۰

\*HFD-STZ: رژیم پرچرب - استریتوزوسین، ↓ (کاهش)، ↑ (فزایش)، ↔ (عدم معنی داری با گروه کنترل)، NR (کزارش نشده)، × (غیر ناشناخت)، در تمامی مطالعات STZ به صورت داخل صفاقی تزریق شده مگر با علامت # مشخص شده باشد.

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

از فرایندهای سوخت و ساز بدن است، مسیر پروتئین کیناز

فعال شده با میتوژن<sup>۱</sup> (MAPK) که با تنظیم بیان بrixی ژن-

i-Mitogen-activated protein kinase

### HFD-STZ به انسولین در مدل دیابتی مقاومت

انسولین در کنترل هومئوستاز گلوبک، ساخت و نخیره‌ی

چربی و پروتئین، و رشد و تمایز سلول نقش دارد.<sup>۴۷،۴۸</sup>

سیگنال انسولینی از طریق ۳ مسیر اصلی انتقال می‌یابد:

می شود 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 در کردن MAPK، آن را فعال می‌کند؛ MAPK فسفریله در هسته با اثر روی فاکتورهای نسخه برداری، باعث بروز اثرات میتوژنیک انسولین می‌شود.<sup>۵۶</sup>

$PLC\gamma$  به وسیله‌ی پروتئین G فعال می‌شود و منجر به تولید اینوزیتولتریفسفات<sup>xv</sup> ( $IP3^{xv}$ ) و دی‌آسیل-گلیسرول<sup>xvi</sup> ( $DAG^{xvi}$ ) 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<sup>xvii</sup> ( $PKC^{xvii}$ ) می‌شود.<sup>۵۷</sup>  $PKC$  حداقل ۱۲ ایزوفرم متمایز متمایز دارد و به ۳ زیرگروه با ویژگی‌های کاتالیتیکی و تنظیمی متفاوت تقسیم می‌شوند.<sup>۵۸</sup>

Raf- MEK -MAPK و مسیر  $PKC$  را فعال کند<sup>۵۹</sup> و یا  $Raf$  را به طور مستقل از  $Ras$  فعال کند.<sup>۶۰,۶۱</sup> 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.<sup>۶۲</sup> اگر چه مکانیسم‌های دخیل در مقاومت به انسولین به طور کامل مشخص نیست، اما معلوم شده است که رژیم پرچرب منجر به انبساطه شدن برخی لیپیدها نظری سرامید و دی‌آسیل‌گلیسرول در میوسیت‌ها شده و مسیر IRS-1/ GLUT4 را مهار کرده و باعث اختلال انتقال<sup>۶۳,۶۴</sup> به غشای سلول می‌شود و برداشت گلوکز توسط عضلات اسکلتی را کاهش می‌دهد.<sup>۶۵</sup>

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  $C\gamma^{i}$  (PLC $\gamma^{ii}$ ).

هنگامی که انسولین به گیرنده‌اش متصل می‌شود، از طریق فسفریل‌اسیون سوبستراتی گیرنده‌ی انسولین-۱<sup>iii</sup>-IRS-1<sup>ii</sup> (IRS-1) موجب فعال شدن فسفاتیدیل‌اینوزیتولتری-کیناز<sup>iii</sup> (PI3K) می‌شود و PI3K تشکیل پیامبر ثانویه لیپیدی فسفاتیدیل‌اینوزیتولتری‌فسفات<sup>iv</sup> (PIP3) را کاتالیز می‌کند و سپس PIP3، منجر به فعال شدن Akt/PKB می‌شود.<sup>۵</sup> پس AS160<sup>v</sup> از فعال سازی، Akt/PKB سوبستراتی خود یعنی AS160 را فسفریله کرده و باعث غیرفعال شدن آن و فعال شدن Rab-GTPase را به شکل غیر فعال نگه داشته و از انتقال ناقل گلوکز-۴<sup>vii</sup> (GLUT-4) به غشای سلول‌های عضله اسکلتی جلوگیری می‌کند،<sup>۵۱</sup> اما مهار AS160 توسط Akt/PKB، باعث انتقال 4 به غشاء و ورود گلوکز به سلول می‌شود.<sup>۵۲,۵۳</sup>

Akt/PKB همچنین با کاهش سطح داخل سلولی cAMP، متابولیسم چربی را مهار می‌کند<sup>۵۴</sup> و در عضله اسکلتی با فسفریل‌اسیون و غیر فعال کردن گلیکوژن سنتاز کیناز ۳<sup>viii</sup> (GSK3<sup>vii</sup>)، ساخت گلیکوژن را تقویت می‌کند. گلیکوژن سنتاز، آنزیمی است که مرحله‌ی پایانی ساخت گلیکوژن را کاتالیز می‌کند و سوبستراتی اصلی GSK3 است.<sup>۵۵</sup> 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 ۲-۲ یعنی GRB2<sup>viii</sup> می‌شود که پروتئین آدیپتوری است که با یک فاکتور جابه‌جا کننده‌ی گوانین‌نوكلئوتید یعنی SOS<sup>ix</sup> در ارتباط است. SOS با کاتالیز کردن تبدیل گوانوزین دی‌فسفات<sup>x</sup> به گوانوزین‌تری‌فسفات<sup>xi</sup> باعث فعال شدن Ras<sup>xii</sup>

i -Phospholipase C $\gamma$

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

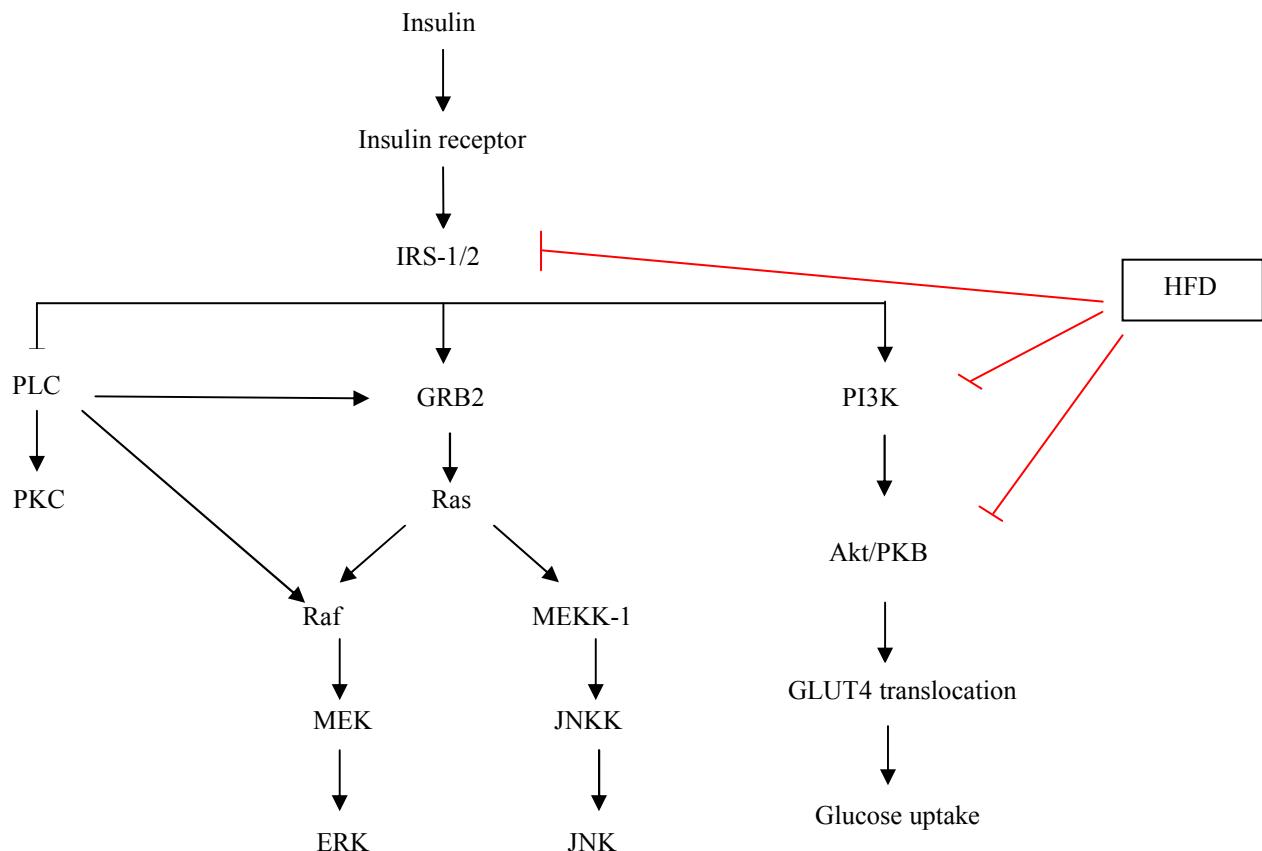
xvii-Protein kinase C

افزایش وزن،<sup>۲۲,۲۵</sup> افزایش ماتریکس مجازیال و ضخامت غشای پایه گلومرولی، گلومرولواسکلروز، هیالین آترواسکلروز و هایپرتروفی گلومرولی می‌شود.<sup>۱</sup>

می‌دهد؛ از این رو، حتی دوزهای پایین STZ می‌تواند عملکرد سلول‌های بتا را مختل کند.<sup>۸</sup>

#### HFD-STZ تغییرات سایر بافت‌ها در مدل دیابتی

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



شکل ۱- مسیر سیگنالیng انسولین و اثر رژیم پرچرب 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 $\gamma$ ; PKC, Protein kinase C; PI3K, Phosphatidylinositol-3 kinase.

در آئورت باعث ایجاد ضایعات آترواسکلروتیک و رگه‌های گسترده‌ی چربی می‌شود. عملکرد پلاکتی تغییر و تجمع پلاکتی تشکیل لخته را در عروق افزایش می‌دهد.<sup>۱</sup> در کبد منجر به افزایش اندازه و وزن شده<sup>۸</sup> و میزان آنزیمه‌ای آسپارتات آمینوترانسفراز، آلاتین آمینوترانسفراز،<sup>۲۴</sup> فعالیت گلیکوژن فسفریلاز و گلوکز-۶-فسفاتاز افزایش می‌یابد،<sup>۵</sup> ولی میزان گلیکوژن<sup>۲۵,۲۷</sup> و فعالیت آنزیمه‌ای گلوكوکیناز،<sup>۵,۷</sup> سوکسینات دهیدروژناز و گلیکوژن سنتاز<sup>۲۸</sup> 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.<sup>۶</sup> در شبکیه چشم، ادم و ضخیم شدن گیرنده‌های نوری و لایه سلول‌های دوقطبی و لایه سلول‌های اپیتلیوم دانه‌دار در موش‌های دیابتی مشاهده می‌شود.<sup>۶,۷</sup> در قلب، میزان گلیکوژن قلبی و فعالیت آنزیم پیروات دهیدروژناز افزایش می‌یابد، ولی عملکرد انقباضی قلب بدون تغییر باقی می‌ماند.<sup>۴</sup>

است و می‌تواند تحت برخی شرایط خاص، به خصوص در شرایط التهابی مانند دیابت، تغییر یابد.<sup>۷۸</sup>

#### HFD-STZ تغییرات بیان ژنی در مدل دیابتی

**HFD-STZ** بیان ژن GLUT4 در عضلات حیوانات دیابتی- STZ کمتر از حیوانات سالم است.<sup>۷۹</sup> همچنین بیان ژن IRS-1 که در مسیر سیگنالینگ انسولین نقش دارد، در کلیه، کبد و عضله اسکلتی حیوانات دیابتی کاهش می‌یابد.<sup>۷۴</sup> گیرنده‌ی فعال کننده‌ی تکثیر پراکسی زومی<sup>۱</sup> 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 برعی بیماری‌ها مانند دیابت، چاقی و آترواسکلروز نقش دارد.<sup>۷۹</sup> بیان ژن این پروتئین در حیوانات دیابتی کاهش می‌یابد.<sup>۷۴</sup> پیتید شبه گلوکاگن<sup>۱</sup>، توسط آنزیم کانورتاز ۱ از پروگلوکاگن در روده ساخته می‌شود. مشخص شده است که بیان پروگلوکاگن، آنزیم کانورتاز<sup>۷۷</sup> و پیتید شبه گلوکاگن<sup>۱</sup> در دیابت کاهش می‌یابد؛ البته بیان ژن پروگلوکاگن و آنزیم کانورتاز ۱ با رژیم پر چرب افزایش و منجر به افزایش ترشح انسولین می‌شود، اما تزریق STZ بیان آن را به شدت کاهش می‌دهد.<sup>۷۷</sup> بیان ژن بیومارکر NF-κB که در پاسخ به رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو نقش دارد، در بیماری دیابت افزایش می‌یابد.<sup>۷۴</sup> علاوه بر این، ثابت شده است که بیان ژن عوامل پیش برنده‌ی التهاب مانند TNF-α و TNF-α و اینترلوکین<sup>۶</sup> در حیوانات دیابتی و همچنین بیان ژن افزایش می‌یابد.<sup>۷۷</sup>

#### HFD-STZ مطالعه‌ی عوارض دیابت در مدل

مدل HFD-STZ در مدت زمان طولانی می‌تواند برای بررسی عوارض دیابت مانند نفروپاتی،<sup>۷۲</sup> نوروپاتی<sup>۸۰</sup> و پر فشاری خون<sup>۵۰</sup> 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 استرپوگلیاهای در نخاع باعث تغییر پاسخ به درد و هایپرآلرژی می‌شود.<sup>۸۱</sup> هایپرآلرژی 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 تحрیک شده، گلیکولیز را بیشتر مهار می‌کند.<sup>۷۱</sup> به علاوه، فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند کاتالاز، سوپراکسیدیسموتاز و گلوتاتیون ردوکتاز کاهش یافته و منجر به آسیب‌های اکسیداتیو در بافت‌ها می‌شود.<sup>۶۹,۷۲,۷۳</sup>

همچنین، کرآتنین خون، نیتروژن اورهی خون،<sup>۶۹,۷۴</sup> پروتئین ادرار،<sup>۷۰</sup> پراکسیداسیون لیپیدی، اسید نیتریک، اینترلوکین<sup>۶۶</sup>، هموگلوبین گلیکوزیله<sup>۲۱,۲۹,۳۶</sup> و α-TNF<sup>۳۹,۴۱</sup> در حیوانات دیابتی با رژیم پر چرب افزایش می‌یابد.

#### HFD-STZ تغییرات پروفایل لیپیدی در مدل دیابتی

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.<sup>۶</sup> 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.<sup>۴,۶,۱۰,۲۰,۲۱,۴۶,۷۵,۷۵</sup> 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.<sup>۷۶</sup> در یک مطالعه، تزریق STZ به تنها و بدون رژیم پر چرب، سطح کلسترول، تری‌گلیسرید و اسید چرب آزاد را تغییر نداد، در حالی که رژیم پر چرب باعث افزایش این فاکتورها شد و تزریق STZ در این حیوانات سطح افزایش یافته‌ی کلسترول، تری‌گلیسرید و اسید چرب آزاد را تشدید کرد.<sup>۶,۲۰</sup> اکثر مطالعات صورت گرفته با مدل دیابتی **HFD-STZ** افزایش سطح خونی کلسترول،<sup>۴,۶,۱۰,۲۰,۴۶,۷۵,۷۷</sup> تری‌گلیسرید،<sup>۶,۱۰,۲۰,۴۶,۷۵,۷۷</sup> اسید چرب آزاد<sup>۲۰,۷۱,۷۷</sup> و لیپوپروتئین با چگالی پایین<sup>۴,۶,۷۵,۷۷</sup> را گزارش کرده‌اند. این افزایش ممکن است به علت افزایش جذب آنها به دنبال مصرف رژیم پر چرب، افزایش ساخت کبدی و یا کاهش برداشت در بافت‌های محیطی باشد.<sup>۶</sup> نتایج متناقضی در سطح خونی لیپوپروتئین با چگالی بالا دیده می‌شود که در برخی این میزان افزایش<sup>۱</sup> و در برخی نیز کاهش یافته<sup>۴,۶,۷۵</sup> و یا بدون تغییر باقی مانده بود.<sup>۷۷</sup> لیپوپروتئین با چگالی بالا یک فاکتور هتروژن

طرف دیگر، رژیم غذایی پرچرب به تنها یی و بدون افزایش قند خون و پروتئین ادرار، موجب ایجاد آسیب معنی‌داری در کلیه و افزایش فشار خون می‌شود.<sup>۲۲,۶۵</sup> چون لیپیدها نقش مهمی در آسیب کلیه بازی می‌کنند و با افزایش ماکروفازهای گلومرولی ترشح ترکیبات شیمیایی و فاکتورهای اکسیداتیو را افزایش می‌دهند.<sup>۲۲</sup> اما باید توجه داشت که STZ روی کلیه اثر توکسیک دارد و این عامل تمیز آن را از عارضه‌ی دیابت مشکل می‌سازد.<sup>۸۳</sup>

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.

ارتباط مستقیم دارد، چرا که تزریق انسولین باعث کاهش درد می‌شود.<sup>۸۴</sup> 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 تنها یی و هم‌چنین به همراه STZ، باعث افزایش فرکانس پاسخ به درد ایجاد شده توسط محرك مکانیکی شد، ولی در موش‌های صحرایی، رژیم غذایی پرچرب به تنها یی تغییری را در رفتار درد مکانیکی و حرارتی به همراه نداشت، اما ترکیب آن با STZ فرکانس پاسخ به محرك مکانیکی را افزایش داد.<sup>۸۴</sup>

این مدل می‌تواند برای القای نفوپاتی 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 گلوكز خون و پروتئین ادرارشان کمتر است.<sup>۲۲</sup> از

## 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, Beagle 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 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.
- 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, 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.
- 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

- 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 ppary 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. Kongkachuchai RP, Surasiang R, Posuwan J, Charoen Siri 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.

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; 271: 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 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 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 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 anerifolia 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 S<sup>1</sup>, Bakhtiarzadeh F<sup>2</sup>, Ghasemi A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurophysiology Research Center & Department of Physiology, Faculty of Medicine, & <sup>2</sup>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