مجله دیابت و لیپید ایران. دو ماهنامه آذر- دی ۱۳۸۹؛ دوره ۱۰ (شماره ۲) ۱۳۹-۱۳۰

بررسی مقایسه‌ای اثرات دیابت نوع ۱ و نوع ۲ بر یادگیری و حافظه در رت‌های نر نژاد ویستار

ساره رستمی[۱]، مرتضی بهنام رسولی[۱*]، علی مقیمی، مسعود فریدونی[۱]، زینب مومنی[۱]

چکیده

مقدمه: نوروپاتی مرکزی یکی از رایج‌ترین عوارض دیابت است که منجر به اختلال در عملکردهای شناختی از قبیل یادگیری و حافظه می‌شود. هدف از مطالعه حاضر، بررسی همزمان و مقایسه‌ای اثرات دیابت نوع۱ و نوع۲ بر یادگیری، حافظه فضایی و حافظه احترازی در رت است.

روش‌ها: ۲۱ رت نر نژاد ویستار به سه گروه کنترل، دیابتی نوع ۱ و دیابتی نوع ۲ تقسیم شدند. القای دیابت نوع ۱ با تزریق داخل صفاقی استرپتوزتوسین با دوز ۶۰mg/kg وزن بدن و القای دیابت نوع ۲ با تجویز خوراکی فروکتوز ۱۰٪ در آب آشامیدنی به مدت ۸ هفته انجام شد. ۶ هفته پس از تأیید دیابت یادگیری و حافظه فضایی رت‌ها به وسیله آزمون ماز آبی موریس و حافظه احترازی با آزمون شاتل باکس بررسی شد.

یافته‌ها: در آزمون ماز آبی در مقایسه با گروه کنترل گروه دیابتی نوع ۱ افزایش معنی‌دار ($P<۰/۰۱$) در مسافت طی شده و زمان رسیدن به سکو نشان داد در حالی که این افزایش در گروه دیابتی نوع ۲ معنی‌دار نبود. در آزمون شاتل باکس نیز در رت‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل تأخیر در زمان ورود به محفظه تاریک بطور معنی‌داری ($P<۰/۰۱$) کاهش یافت.

نتیجه‌گیری: در هر دو نوع دیابت حافظه احترازی آسیب می‌بیند در حالی که در رابطه با حافظه فضایی این آسیب در دیابت نوع ۱ بارزتر است. در عین حال ممکن است آسیب حافظه فضایی در دیابت نوع ۲ وابسته به دوره ابتلای به بیماری و سن باشد.

واژگان کلیدی: دیابت، یادگیری و حافظه، ماز آبی موریس، شاتل باکس، رت

۱- دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد

* ***نشانی:*** مشهد، بلوار وکیل‌آباد، دانشگاه فردوسی، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، تلفن: ۰۹۱۵۱۱۱۴۰۳۷، نمابر: ۸۷۹۶۴۱۶-۰۵۱۱، پست الکترونیک: behnam@ferdowsi.um.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

مقدمه

دیابت نوعی اختلال متابولیک پیچیده با علت شناسی گوناگون است که بوسیله هیپرگلیسمی مزمن ناشی از عدم ترشح کافی انسولین و یا اختلال در عملکرد انسولین ایجاد می‌شود [۱]. دیابت روی قسمت‌های مختلف بدن از قبیل کلیه (نفروپاتی)، عضله، شبکیه (رتینوپاتی)، عروق خونی (کوچک و بزرگ) و سیستم عصبی (نوروپاتی) اثر می‌گذارد و نوروپاتی مرکزی یکی از شایع‌ترین عوارض دیابت است [۳-۱] و علاوه بر آن که موجب بروز اثرات نامطلوبی بر عملکردهای شناختی از قبیل سرعت پردازش اطلاعات و حافظه و یادگیری می‌شود [٤،٥]، خطر ابتلا به زوال عقل و آلزایمر را نیز افزایش می‌دهد [٦-۹]. اختلال شناختی مرتبط با دیابت از دهه ۱۹۲۰ در مطالعات پزشکی شناسایی شد و از آن به بعد تحقیقات بیشماری در جمعیت‌های انسانی و حیوانی به منظور بررسی اثر هر یک از انواع دیابت بر اختلالات شناختی و شناسایی مکانیسم‌های درگیر صورت گرفته است. همچنین در این رابطه مطالعات فراوانی در زمینه بهبود اختلالات شناختی ناشی از دیابت با استفاده از داروهای گیاهی و شیمیایی انجام شده است. از جمله عوامل موثر در بروز اختلالات شناختی ناشی از هیپرگلیسمی می‌توان به تغییر در سطح و شدت سیگنالینگ انسولین، نقص در فاکتور رشد شبه انسولین و تغییر در سطوح هورمون‌ها اشاره کرد [۱۰]. علاوه بر این دیابت به دنبال آتروفی قشری و زیر قشری [۱۱]، ضخیم شدن غشای پایه عروق مویرگ‌ها و دژنره شدن سلول‌های اندوتلیالی عروق کوچک [۱۲] و تغییر در غلظت نوروترانسمیترهایی مانند سروتونین [۱۳] موجب اختلالات عصب روانشناختی از قبیل اختلال در خواب، افسردگی و اختلال در عملکردهای شناختی می‌شود [۳،١٤]. در این رابطه قشر مغز و هیپوکامپ بیشتر از سایر مناطق تحت تأثیر هیپرگلیسمی قرار می‌گیرند و استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی از جمله فرایندهای پاتولوژیک هستند که در برخی نواحی مغز از جمله هیپوکامپ اتفاق می‌افتند [۳].

با توجه به مکانیزم متفاوت بروز دیابت نوع ۱ و نوع ۲ سوالی که مطرح می‌شود آن است که آیا هیپرگلیسمی ناشی از دیابت نوع ۱ و نوع ۲ اثرات یکسانی بر عملکردهای شناختی دارند؟ هدف از مطالعه حاضر بررسی همزمان و مقایسه‌ای اثرات دیابت نوع ۱ و نوع ۲ بر اختلالات یادگیری و حافظه فضایی و همچنین حافظه احترازی در رت‌های نر نژاد ویستار بوده است.

روش‌ها

در این تحقیق از ۲۱ رت نر نژاد ویستار دو ماهه که در اتاق حیوانات دانشکده علوم دانشکده فردوسی مشهد تکثیر و پرورش یافته بودند استفاده شد. این حیوانات در شرایط استاندارد با دمای ۲±۲۰ درجه سانتی‌گراد و ساعات روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری و با آب و غذای استاندارد رت (شرکت جوانه خراسان) مورد تغذیه قرار گرفتند. حیوانات با رعایت مقررات بین‌المللی اخلاق علمی و انجمن حمایت از حیوانات آزمایشگاهی نگهداری شدند. رت‌ها به صورت تصادفی به سه گروه هفت تایی شامل گروه کنترل و دو گروه آزمایشی شامل دیابتی نوع ۱ و دیابتی نوع ۲ تقسیم شدند. به منظور القای دیابت نوع ۲ (مقاومت به انسولین)، رت‌ها از سن دو ماهگی به جای آب آشامیدنی معمولی با آب آشامیدنی حاوی فروکتوز ۱۰٪ (Merk, Germany) تغذیه شدند [۱۵]. این روند به مدت ۸ هفته (یعنی تا سن چهار ماهگی) ادامه داشت تا مقاومت به انسولین القا گردید. در طی این مدت رت‌های گروه کنترل و گروه دیابتی نوع ۱ با آب و غذای معمولی تغذیه شدند. دیابت نوع ۱ در سن چهار ماهگی رت‌ها با تزریق استرپتوزتوسین STZ[1] القا شد. STZ (Merk, Germany) بصورت تک دوز و داخل صفاقی و با غلظت ٦۰ mg/kg حل شده در بافر بیکربنات تجویز شد و پس از چهار روز میزان گلوکز خون رت‌ها اندازه‌گیری شد. جهت اطمینان از ایجاد القای دیابت نوع ۲، از رت‌ها تست تحمل گلوکز گرفته شد و مساحت زیر منحنی و شاخص مقاومت به انسولین ناشتا در دو گروه کنترل و دیابتی نوع ۲ با یکدیگر مقایسه شدند. محاسبه آن با خون‌گیری از سینوس چشمی و اندازه‌گیری میزان انسولین و گلوکز ناشتا صورت گرفت. جهت پایدار نگه داشتن حالت مقاومت به انسولین تیمار با

1- Streptozotosin

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

فروکتوز در طول دوره آزمایش (شش هفته بعد) ادامه یافت. در تمام مدت آزمایش تغییرات وزن و گلوکز خون حیوانات بطور مداوم اندازه‌گیری و مورد ارزیابی قرار گرفت.

اندازه‌گیری تست تحمل گلوکز: در پایان هفته هشتم تیمار با فروکتوز و پس از ۱۲ ساعت ناشتا، وزن و قند خون ناشتای حیوانات با استفاده از دستگاه گلوکومتر اندازه‌گیری شد. سپس، محلول ۴۰٪ گلوکز (Merk, Germany) با غلظت ۲ گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی به حیوان تزریق و میزان گلوکز خون در زمان ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق گلوکز مورد ارزیابی قرار گرفت.

محاسبه شاخص مقاومت به انسولین ناشتا FIRI[1]: شاخص مقاومت به انسولین ناشتا معیاری برای تعیین دیابت نوع ۲ است که از فرمول ذیل به دست می آید [۱۶].

$$FIRI = \frac{\text{گلوکز ناشتا}\left(\frac{mg}{dl}\right) \times \text{انسولین ناشتا}\left(\frac{mIU}{ml}\right)}{25}$$

بررسی حافظه فضایی[2]: در هفته ششم پس از تائید دیابت نوع ۱ و نوع ۲، یعنی زمانی که رت‌ها به سن ۵/۵ ماهگی رسیدند، رت‌های متعلق به همه گروه‌ها ابتدا جهت بررسی میزان یادگیری و نگهداری حافظه فضایی مورد آزمون ماز آبی موریس MWM[3] قرار گرفتند [۱۷،۱۸]. دوره آزمون ماز آبی ۱۲ روز بود. در روز اول آزمایش به منظور سازگاری حیوان با محیط آزمایش و جلوگیری از استرس شنا هر رت به مدت دو دقیقه در ماز قرار گرفت. سپس در چهار روز متوالی حیوانات در هر روز با چهار کارآزمایی از جهات مختلف حوضچه، که بوسیله سیستم ردیاب به صورت تصادفی تعیین می‌شد، مورد آزمایش قرار گرفتند (آزمون فراگیری). بدین منظور در هر بار کارآزمایی به حیوان اجازه داده شد که در مدت ۶۰ ثانیه سکوی نجات را پیدا کند و به مدت ۳۰ ثانیه بر روی آن قرار گیرد. چنانچه حیوان در این مدت موفق به پیدا کردن سکو نمی‌شد به وسیله آزمایشگر به سمت سکو هدایت می‌شد. سپس حیوان از روی سکو برداشته شده و از نقاط دیگر نیز آزمایش تکرار می‌شد. پس از چهار کارآزمایی حیوان از ماز خارج و پس از خشک شدن با حوله به قفس خود برگردانده می‌شد. در پایان، مدت زمان سپری شده و مسیر طی شده توسط حیوان جهت رسیدن به سکو بوسیله نرم‌افزار ردیاب مورد ارزیابی و پردازش قرار گرفت. طی روزهای ششم و دوازدهم آزمایش آزمون جستجوگری انجام شد. بدین منظور در حالی که هیچ سکویی در حوضچه وجود نداشت با استفاده از نرم‌افزار ردیاب مدت زمان و مقدار مسافتی را که حیوان در چهار کارآزمایی در ربع جنوب غربی (محل سکو در طی آزمون اصلی) حوضچه می‌گذراند ثبت و بررسی شد [۱۹،۲۰]. روز ششم به عنوان مرحله یادآوری حافظه کوتاه مدت و روز دوازدهم به عنوان مرحله یادآوری حافظه بلند مدت نامیده شد [۲۱].

بررسی حافظه احترازی غیر فعال[4]: برای بررسی رفتار احترازی غیر فعال رت‌ها از شاتل باکس[5] استفاده شد. این دستگاه دارای دو محفظه روشن و تاریک با اندازه یکسان است که بوسیله درب گیوتینی از یکدیگر جدا شده‌اند و از میله‌های فلزی کف محفظه تاریک جهت اعمال یک تک شوک با شدت یک میلی‌آمپر و فرکانس ۵۰ هرتز به مدت دو ثانیه به پای حیوان استفاده گردید. مدت زمان انجام تست پنج روز پیاپی بود. در مرحله سازش هر یک از رت‌ها برای دو روز متوالی حداقل به مدت پنج دقیقه در داخل دستگاه قرار داده شدند تا آزادانه در دو محفظه حرکت کنند [۲۲]. در روز سوم آزمایش (مرحله اکتساب) هر یک از رت‌ها به صورت جداگانه در محفظه روشن قرار داده شدند. پس از گذشت دو دقیقه از ورود حیوان، درب گیوتینی برداشته شد و همزمان با آن کرنومتر بکار انداخته شد تا مدت زمانی که طول می‌کشد تا حیوان از محفظه روشن به محفظه تاریک برود، ثبت شود. این زمان تحت عنوان تاخیر اولیه یا IL[6] نامیده می‌شود. معیار ورود به محفظه تاریک، عبور پاهای عقبی حیوان از محل درب گیوتینی است. سپس درب گیوتینی پایین آورده شد و یک تک شوک به حیوان وارد آمد. بعد از اعمال شوک درب گیوتینی باز و حیوان به قفس خود منتقل شد. در ارتباط با این مرحله، رت‌های با تأخیر اولیه بیشتر از ۶۰ ثانیه از

1-Fasting Insulin Resistance Index
2-Spatial Memory
3-Morris Water Maze

4-Passive Avoidance Memory
5-Shuttle Box Apparatus
6- Initial Latency

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

آزمایشات حذف گردیدند. ۲٤ و ٤۸ ساعت پس از اعمال شوک مرحله نگهداری اطلاعات انجام شد. این مرحله مشابه مرحله قبل بود با این تفاوت که زمانی که حیوان به محفظه تاریک وارد می‌شد هیچ گونه شوکی دریافت نمی‌کرد. بدین ترتیب زمانی که درب گیوتینی برداشته می‌شد تمام رفتار حیوان به مدت پنج دقیقه بطور کامل زیر نظر گرفته می‌شد تا زمان تاخیر در زمان ورود به محفظه تاریک یا STL[1] هر حیوان ارزیابی شود [۲۳]. STL مدت زمانی است که حیوان بعد از اعمال شوک، در روز اول، قبل از آنکه وارد محفظه تاریک شود، در روزهای بعد در محفظه روشن باقی می‌ماند. پس از آن داده‌های مربوط به هر دو آزمون مورد ارزیابی و تحلیل آماری قرار گرفتند. بدین منظور برای بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختلف از آنالیز واریانس یک طرفه و برای تعیین سطح اختلاف معنی‌دار بین هر دو گروه از آزمون t-test در نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱٦ استفاده شد (از نظر آماری مقادیر P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد). نمودارها و جداول نیز با استفاده از نرم‌افزار Excell رسم گردیدند. نوع مطالعه تجربی بوده و حجم نمونه در هر گروه ۷ رت نر بالغ می‌باشد.

یافته‌ها

نتایج مربوط به تست تحمل گلوکز نشان داد که تفاوت میزان قند خون ناشتا، در نیم ساعت و دو ساعت پس از تزریق گلوکز بین دو گروه کنترل و گروه دیابت نوع ۲ معنی‌دار است (شکل۱). همچنین اندازه مساحت زیر منحنی و فاکتور FIRI نیز در گروه دیابتی نوع ۲ در مقایسه با کنترل افزایش معنی‌داری داشت (به ترتیب P<۰/۰۵، P<۰/۰۱).

بررسی وزن حیوانات در سه مقطع زمانی دو ماهگی (سطح پایه)، پنج ماهگی، پنج و نیم ماهگی (در ابتدای آزمون رفتاری) نشان داد که در طول این دوره وزن رت‌های دیابتی نوع ۱ بطور معنی‌داری کاهش و وزن رت‌های دیابتی نوع ۲ بطور معنی‌داری افزایش یافته است (جدول۱).

در گروه دیابتی نوع ۱ چهار روز پس از تزریق STZ (چهار ماهگی) میزان گلوکز خون بطور چشم‌گیری افزایش یافت و این افزایش در طی شش هفته بعد (پنج و نیم ماهگی) نیز حفظ شد و در گروه دیابتی نوع ۲ میزان گلوکز در پنج و نیم ماهگی (ابتدای آزمون رفتاری) نسبت به دو ماهگی افزایش معنی‌داری یافت. تغییرات وزن و گلوکز خون گروه کنترل در طول دوره آزمایش معنی‌دار نبود (جدول۱).

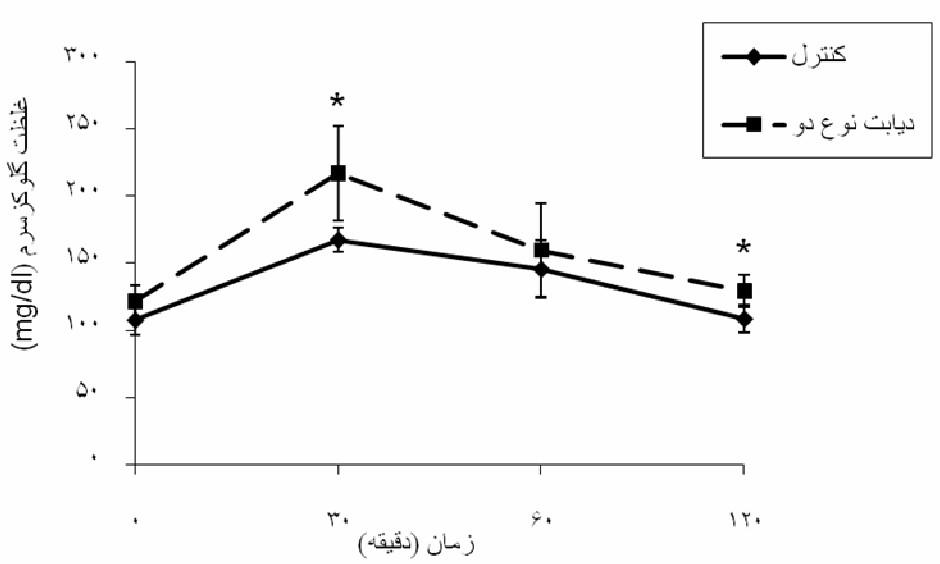
داده‌های مربوط به آزمون ماز آبی در گروه‌های کنترل و دیابتی اگرچه کاهش تدریجی مسافت و مدت زمان صرف شده توسط حیوان برای رسیدن به سکو را نشان می‌دهد، بطوری که حیوانات در روزهای پایانی سریع‌تر به سکوی هدف می‌رسیدند، در عین حال مسافت طی شده و مدت زمان صرف شده برای رسیدن به سکو در گروه دیابتی نوع ۱ در مقایسه با گروه‌های کنترل و دیابتی نوع ۲ افزایش یافت که این افزایش در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار است (شکل ۲ و ۳).

مقایسه نتیجه آزمون جستجوگری در روز شش و دوازده نشان داد که گروه دیابتی نوع ۱ کمترین زمان را در ربع هدف سپری کرد که در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار است. همچنین کاهش این زمان در گروه دیابتی نوع ۲ تنها در روز دوازده معنی‌دار بود. بین دو گروه دیابتی تفاوت قابل ملاحظه‌ای مشاهده نشد (شکل٤).

در آزمون شاتل باکس مقایسه تاخیر اولیه IL تفاوت قابل ملاحظه‌ای را بین گروه‌های کنترل و دیابتی نشان نداد. اما تاخیر در زمان ورود به محفظه تاریک در ۲٤ و ٤۸ ساعت بعد از اعمال شوک ($STL_{24,48}$) در گروه‌های دیابتی کمتر از کنترل است. مقایسه بین گروه‌های دیابتی نیز کاهش معنی‌دار STL_{24h} را در گروه دیابتی نوع ۲ نشان داد (شکل۵).

1- Step Through Latency

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]



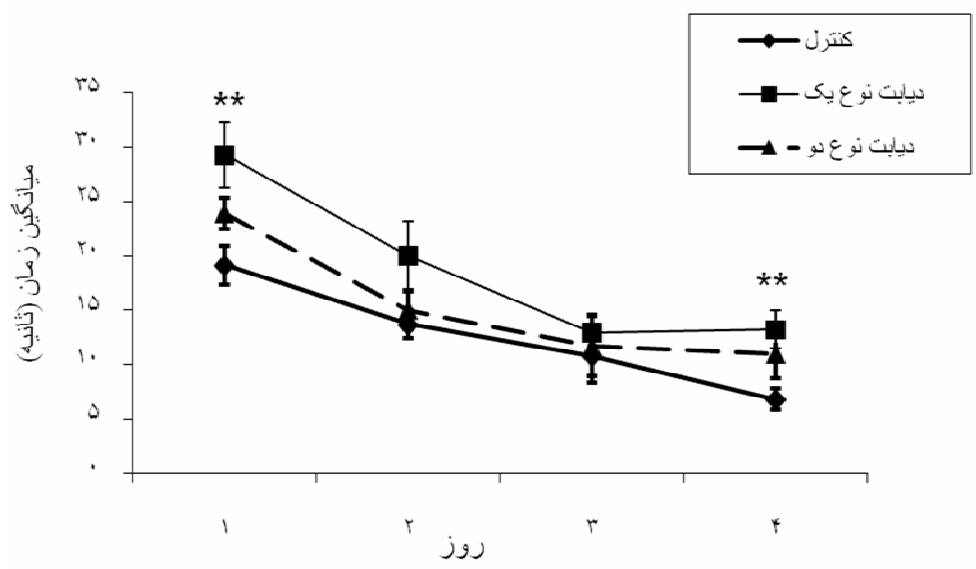
غلظت گلوکز ناشتا به عنوان غلظت گلوکز در زمان صفر در نظر گرفته شده است. P<۰/۰۵* در مقایسه با گروه کنترل (میانگین± انحراف معیار).

شکل۱- نمودار تست تحمل گلوکز بین گروه کنترل و گروه دیابت نوع ۲

جدول۱- تغییرات وزن و گلوکز سرم خون گروه‌های مختلف در طول دوره آزمایش

	وزن بدن (گرم)			گلوکز سرم(میلی گرم بر دسی لیتر)		
	دو ماهگی	پنج ماهگی	پنج و نیم ماهگی	دو ماهگی	چهار ماهگی	پنج و نیم ماهگی
کنترل	۲۱۰/۵±۲/۳	۲۲۷±۲/٤	۲۲۷/۸±۵/۲	۱۱۰/۸±۳/۷	۱۰۸±٤/٤	۹۵/۵±۱۰/۲
دیابت نوع ۱	۲۲۳/۲±۲/۲	۱۷٦/۷±٦/۹**	۱۷۰/۸±۹/٦**	۱۰۲±۲/٤	٤۷٤±۲۵/٦***	٤۹۵±٤۷***
دیابت نوع ۲	۲۰۸/۲±۳/۹	۲۵۸/۱±٦/۸**	۲۹۷/۷±٦/۷***	۱۰۵±۵/۷	۱۲۱/۷±٤	۱۷۷/۵±۳۲/٦*

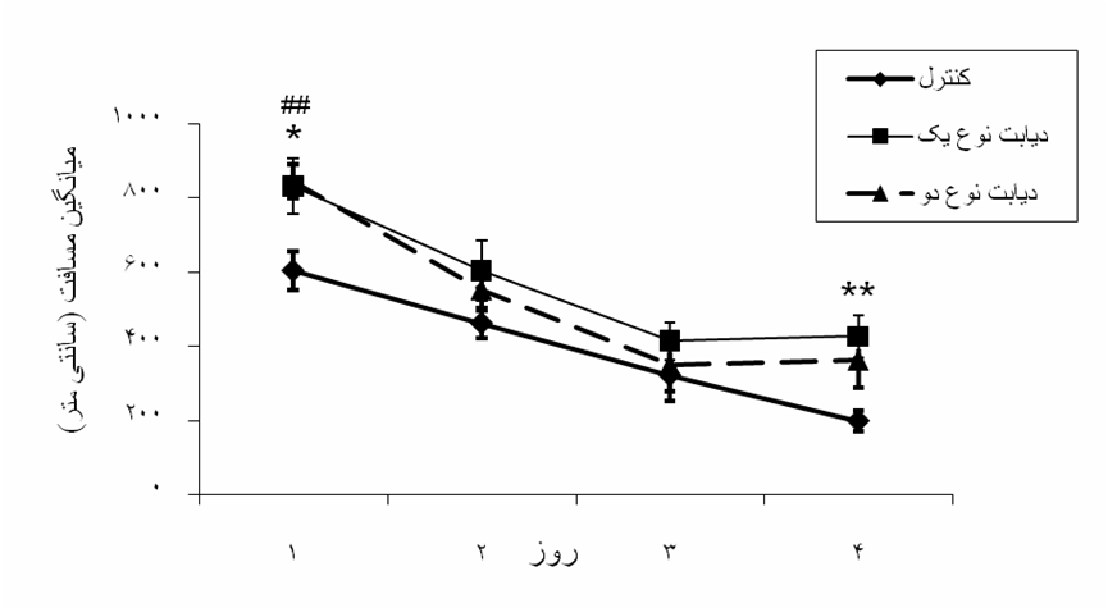
مقایسه (میانگین ± انحراف معیار) وزن و میزان گلوکز سرم در گروه‌های مختلف P<۰/۰۵*، P<۰/۰۱**، P<۰/۰۰۱*** در مقایسه با دو ماهگی (سطح پایه) در هر گروه.



(P <۰/۰۱ ** مقایسه گروه کنترل با گروه دیابتی نوع یک).

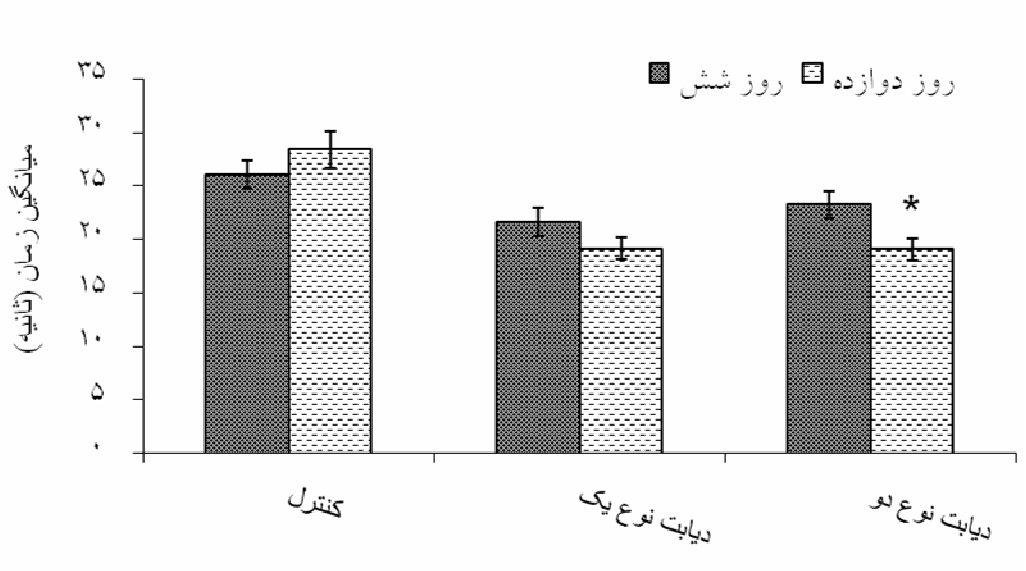
شکل۲- مقایسه (میانگین ± انراف معیار) زمان سپری شده برای رسیدن به سکوی هدف در روزهای کارآزمایی بین گروه‌های کنترل و دیابتی در آزمون ماز آبی موریس

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]



(P <۰/۰۵ *، P<۰/۰۱** مقایسه گروه کنترل با گروه دیابتی نوع یک) (P<۰/۰۱ ## مقایسه گروه کنترل با گروه دیابتی نوع دو).

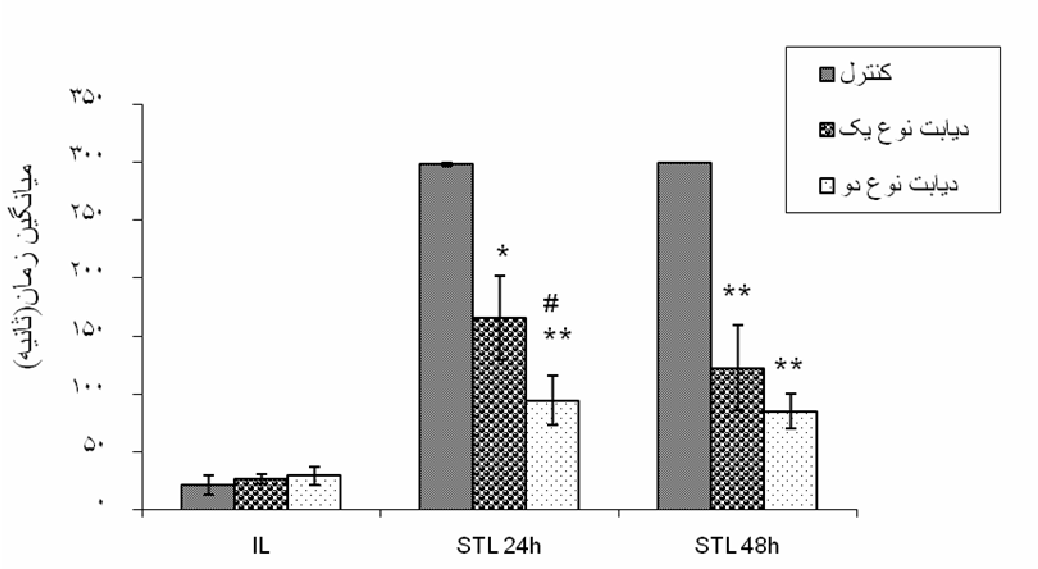
شکل۳- مقایسه (میانگین ± انحراف معیار) مسافت طی شده برای رسیدن به سکوی هدف در روزهای کارآزمایی بین گروه‌های کنترل و دیابتی در آزمون ماز آبی موریس



(P<۰/۰۵*، P<۰/۰۱**مقایسه با گروه کنترل).

شکل۴- مقایسه (میانگین ± انحراف معیار) زمان سپری شده در ربع دایره هدف در ششمین و دوازدهمین روز آزمون در گروه‌های کنترل و دیابتی در آزمون ماز آبی موریس

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]



نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه گردیده است (P<۰/۰۱*، P<۰/۰۰۱** در مقایسه با گروه کنترل. P<۰/۰۵ # مقایسه گروه‌های دیابتی با یکدیگر).

شکل۵- مقایسه تاخیر اولیه (IL)، تاخیر در زمان ورود به محفظه روشن در ۲۴ ساعت (STL_{24}) و ۴۸ ساعت (STL_{48}) پس از اعمال شوک در گروه‌های کنترل و دیابتی در آزمون شاتل باکس

بحث

نوروپاتی مرکزی یکی از شایع‌ترین عوارض بیماری دیابت است که با اختلالاتی در یادگیری، حافظه و مهارت‌های شناختی همراه است [۲۳]. این اختلافات که با گذشت زمان بروز یافته و تشدید می‌شوند، خطر ابتلا به زوال عقل و آلزایمر را در انسان افزایش می‌دهند [۱۰-۸]. هدف از مطالعه حاضر بررسی همزمان و مقایسه‌ای اثرات دیابت نوع ۱ و نوع ۲ بر اختلالات یادگیری، حافظه فضایی و احترازی در رت‌های نر نژاد ویستار بوده است.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهند که در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌دار وزن بدن، گلوکز خون، فاکتور FIRI و سطح زیر منحنی در گروه آزمایشی دو موئد القای دیابت نوع ۲ (مقاومت به انسولین) است [۲۴،۲۵] و افزایش گلوکز خون و کاهش وزن بدن در طول دوره آزمایش در گروه آزمایشی یک گواه القای دیابت نوع ۱ در رت‌ها است [۲۶].

نتایج حاصل از سنجش یادگیری و حافظه فضایی حیوانات با استفاده از آزمون ماز آبی موریس در هفتمین هفته پس از تائید القای دیابت اگرچه حاکی از کاهش تدریجی مدت زمان صرف شده و میزان مسافت طی شده برای رسیدن به سکو (به عنوان دو پارامتر قابل اندازه‌گیری) و در نتیجه کسب تدریجی یادگیری در همه گروه‌ها است [۲۶-۲۹] در عین حال مقایسه دو گروه کنترل و دیابتی نوع ۱ نشان داد که میانگین این پارامترها در رت‌های دیابتی نوع ۱ بزرگتر از گروه کنترل و در توافق با نتایج حاصل از مطالعات مشابه قبلی بر روی رت‌های دیابتی شده با STZ است [۲۷-۲۹]. به همین ترتیب و در توافق با تحقیقات قبلی [۲۶] در آزمون جستجوگری در روز شش و دوازده آزمایش گروه دیابتی نوع ۱ زمان کمتری را در ربع هدف سپری کرد که نشان دهنده کاهش دوام حافظه فضایی در مرحله جستجوگری است.

مقایسه نتایج آزمون ماز آبی موریس و فراگیری بین دو گروه کنترل و دیابتی نوع ۲ نشان می‌دهد که اگرچه تفاوت معنی‌داری در طول مسافت طی شده و مدت زمان رسیدن به سکو وجود ندارد اما در آزمون جستجوگری در روز شش و دوازده آزمایش گروه دیابتی نوع ۲ مدت زمان کمتری را در ربع هدف سپری کرد و این کاهش در روز دوازده آزمون معنی‌دار بود. در توجیه این یافته می‌توان چنین استدلال کرد که پیشرفت عوارض شناختی ناشی از

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

دیابت نوع ۲ تا حدودی وابسته به طول دوره ابتلای به دیابت و نیز افزایش سن است [۳۰]. یافته‌های مربوط به مطالعات دیگران استدلال بالا را مورد تأیید قرار می‌دهند. به عنوان نمونه در مطالعه‌ای که بر روی رت‌های Zucker که دارای علائم دیابت نوع ۲ هستند انجام شد، نشان داده شد که میزان یادگیری در آزمون ماز آبی موریس در هفته پنجم و هشتم طبیعی است و در میزان LTP[1] نورون‌های هرمی هیپوکامپ نیز تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل مشاهده نمی‌شود [۱۸]. بطور مشابه در مطالعه‌ای که بر روی مدل دیگری از دیابت نوع ۲ به نام رت‌های KKAy انجام شد، نشان داده شد که در مقایسه با گروه کنترل رت‌های مقاوم به انسولین در هفته ۱۱ دچار اختلال در یادگیری فضایی ماز آبی شده‌اند [۲۹]. به همین ترتیب آزمایشات انجام شده بر روی رت‌های دیابتی حاصل از تجویز فروکتوز نیز نتایج مشابهی را در برداشته‌اند بطوری که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت حافظه فضایی در رت‌های دیابتی پس از گذشت ۱۲ هفته از القا مقاومت به انسولین با کاهش معنی‌دار همراه بوده است [۳۱]. مقایسه نتایج دو نوع دیابت با یکدیگر نشان داد که بروز اختلالات یادگیری و حافظه فضایی در رت‌های دیابتی نوع ۱ سریع‌تر و شدیدتر است در حالی که بروز و شدت این اختلالات در دیابت نوع ۲ خفیف‌تر و دیرتر بروز می‌کند و از این رو به احتمال زیاد تحت تأثیر دوره ابتلای به بیماری و سن قرار می‌گیرند. در مقایسه با دیابت نوع ۲، هیپرگلیسمی شدید و وقوع سریع اختلالات متابولیکی ناشی از آن و همچنین کاهش سریع سیگنالینگ انسولین در نورون‌های مرکزی به ویژه نورون‌های ناحیه هیپوکامپ [۳] را می‌توان از دلایل احتمالی بروز اختلالات یادگیری چشم‌گیر در رت‌های دیابتی نوع ۱ به حساب آورد.

نتایج حاصل از آزمون شاتل باکس اختلالات حافظه‌ای را مورد تأیید قرار می‌دهند. در آزمون شاتل باکس از آنجایی که میزان $STL_{24.48h}$ در گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار یافت می‌توان چنین گفت که حیوانات دیابتی در ذخیره‌سازی و به یادآوری اطلاعات کسب شده دچار اختلال شده‌اند. در توافق با این یافته نتایج حاصل از بررسی‌های گوناگونی که بر روی رت‌های دیابتی شده با STZ در سنین مختلف سه، چهار، هشت و دوازده هفتگی انجام شد نشان می‌دهد که میزان STL در حیوانات دیابتی در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی‌داری کاهش می‌یابد [۳۳،۳۲،۲۹،۲۳،۲۱]. همچنین میزان حافظه احترازی غیر فعال رت‌های KKAy (مدلی از دیابت نوع ۲) که از هفته هفتم تا هفدهم مورد بررسی قرار گرفت نشان داده است که کاهش میزان STL در گروه دیابتی از هفته هفتم آغاز می‌شود و تشدید این کاهش از هفته دوازدهم به بعد بیانگر وابسته به سن بودن آسیب شناختی در دیابت نوع ۲ است [۳٤،۳۰]. همچنین میزان STL در ۲٤ ساعت پس از اعمال شوک در گروه دیابتی نوع ۲ بطور معنی‌داری کمتر از گروه دیابتی نوع ۱ است. این نتایج نشان می‌دهند که اگرچه آسیب شناختی مربوط به حافظه احترازی غیر فعال در هر دو نوع دیابت مشهود است اما چنین به نظر می‌رسد که این آسیب در دیابت نوع ۲ شدیدتر است. در عین حال و از آنجائی که تاکنون مطالعات زیادی در زمینه مقایسه اثرات دو نوع دیابت بر میزان آسیب‌های شناختی در مدل‌های جانوری صورت نگرفته است و از آنجا که مکانیسم آسیب‌های شناختی در دو نوع دیابت به احتمال زیاد مشابه نیست و نمی‌توان تنها به هیپرگلیسمی که وجه مشترک دو نوع دیابت است استناد کرد زیرا علاوه بر هیپرگلیسمی تفاوت در میزان دسترسی به انسولین و پپتید C و همچنین عوامل دیگر نیز می‌توانند دلیل تفاوت در اختلالات شناختی در دو نوع دیابت باشند [۳۵]، این موضوع نیاز به بررسی بیشتری دارد.

مطالعه حاضر نشان داد که پس از گذشت هفت هفته از القای دیابت اختلال در یادگیری فضایی در دیابت نوع ۱ بارزتر و سریع‌تر است و این اختلال در رت‌های دیابتی نوع ۲ با گذشت زمان و به تدریج بروز می‌کنند. سرعت وقوع هیپرگلیسمی و یا فقدان سریع انسولین در دسترس در دیابت نوع ۱ می‌تواند بروز سریع اختلالات شناختی در دیابت نوع ۱ را توجیه کند. اما اختلال در یادگیری احترازی غیر فعال ناشی از دیابت در هفته هشتم بطور آشکاری ظاهر می‌شود و به نظر می‌رسد که این اختلال در دیابت نوع ۲ شدیدتر است. از آنجائی که مطالعات به عمل

1- Long-Term Potentiation

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

آمده در این زمینه آنقدر نیست که نتیجه‌گیری قطعی را امکان‌پذیر نماید، این موضوع احتیاج به بررسی بیشتری دارد. برای ارزیابی دقیق‌تر نقش دوره ابتلای به بیماری و نیز سن در بروز اختلالات شناختی پیشنهاد می‌شود که تحقیقات مشابهی بر روی حافظه فضایی رت‌های مسن و نیز رت‌های با سابقه طولانی ابتلای به دیابت صورت گیرد.

سپاسگزاری

بخشی از بودجه تحقیقاتی پژوهش حاضر از محل اعتبار پژوهشی معاونت پژوهشی دانشگاه فردوسی مشهد تأمین شده است که بدینوسیله تشکر می‌گردد. همچنین نویسندگان مقاله از مساعدت‌های مدیریت و کارشناسان گروه زیست‌شناسی دانشگاه که امکان انجام این پژوهش را فراهم آوردند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

مأخذ

1. Seyfaddini R. Cognitive function in diabetes mellitus patients. *American Journal of Applied Sciences* 2006; 3: 1682-4.
2. Li L, Holscher Ch. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: A review. *Brain Res Rev* 2007; 56: 384-402.
3. Li Z, Sima AAF. C-peptide and central nervous system complications in diabetes. *Exp Diabetes Res* 2004; 5: 79-90.
4. Brands AMA, Biessels GJ, De Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. *Diabetes Care* 2005; 28: 726-35.
5. Starr VL, Convit A. Diabetes, sugar-coated but harmful to the brain. *Current Opinion Pharmacology* 2007; 7: 638-42.
6. Kumari M, Brunner E, Fuhrer R. Mechanisms by which the metabolic syndrome and diabetes impair memory. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: 228-32.
7. Brands A, Biessels GJ, Kapplle LJ, Haan E, Valk HW, Algra A, et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 343-50.
8. Barrou Z, Lemaire A, Boddaert J, Verny M. Diabetes mellitus and cognition: is there a link. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2008; 6:189-98.
9. Roriz-Filho JS, Sa-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves MLF, et al. (Pre) diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 432-43.
10. De Almeida-Pititto B, Filho Cde M, Cendoroglo MS. Cognitive deficit: another complication of diabetes mellitus? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 1076-83.
11. Gold SM, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Rogers K, Bruehl H, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 711–9.
12. Esther SC, Lon R, Scheltens Ph, Lenore J. Brain Aging in Very Old Men with Type 2 Diabetes. *Diabetes* Care 2006; 29: 2268–74.
13. Jackson-Guilford J, Leander JD, Nisenbaum LK. The effect of streptozotocin-induced diabetes on cell proliferation in the rat dentate gyrus. *Neurosci Lett* 2000; 293: 91-4.
14. Aszalos, Z. Cerebral complications of diabetes mellitus. *Orv Hetil* 2007; 148: 2371-6.
15. Feletou M, Boulanger M, Staczek J, Broux O, Duhault J. Fructose diet and VEGF-induced plasma extravasation in hamster cheek pouch. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 207-11.
16. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Alaghband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1995; 346: 120–21.
17. Biessels GJ, Kamal A, Urban IJ, Spruijt BM, Erkelens DW, Gispen WH. Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. *Brain Research* 1998; 800: 125-35.
18. Belanger A, Lavoie N, Trudeau F, Massicotte G, Gagnon S. Preserved LTP and water maze learning in hyperglycaemic-hyperinsulinemic ZDF rats. *Physiol Behav* 200483: 483-94.
19. Kamal A, Biessels GJ, Gispen WH, Ramakers, GM. Synaptic transmission changes in the pyramidal cells of the hippocampus in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Brain Research* 2006; 1073: 276-80.
20. Schubert M, Gautam D, Surjo D, Ueki K, Baudler S, Schubert D, et al. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 3100–5.
21. Turan-Isik A, Celik T, Ulusoy G, Ongoru O, Elibol B, Doruk H, et al. Curcumin ameliorates impaired insulin/IGF signaling and memory deficit in a streptozotocin-treated rat model. *Journal of the American Aging Association* 2009; 31: 39–49.
22. Lupien SB, Bluhm EJ, Ishii DN. Systemic insulin-like growth factor-I administration prevents cognitive impairment in diabetic rats, and brain IGF regulates learning/memory in normal adult rats. *Neuroscience* Research 2003; 74: 512–23.
23. Roghani M, Joghataie MT, Jalali MR, Baluchnejadmojarad T. Time course of changes in passive avoidance and Y-maze performance in male diabetic rats. *Iran Biomed J* 2006; 10: 99-104.
24. Kasim-Karakas SE, Vriend H, Almario R, Chow LC, Goodman MN. Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 208-13.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]

25. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. *Eur Respir J* 1998; 12: 641–5.
26. Dou JT, Chen M, Dufour F, Alkon DL, Zhao WQ. Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn Mem* 2005; 12: 646-55.
27. Kamal A, Biessels GJ, Duis SEJ, Gispen WH. Learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: interaction of diabetes and ageing. *Diabetologia* 2000; 43: 500-6.
28. Awasthi H, Tota S, Hanif K, Nath C, Shukla R. Protective effect of curcumin against intracerebral streptozotocin induced impairment in memory and cerebral blood flow. *Life Sciences* 2010; 86: 87-94.
29. Sakata A, Mogi M, Iwanami J, Tsukuda K, Min LJ, Jing F, et al. Female exhibited severe cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus mice. *Life Sciences* 2010; 86: 638-45.
30. Clark C, Lee A. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 18: 1211-8.
31. Jalal R, Bagheri, SM, Moghimi A, Behnam-Rassouli M. Hypoglycemic effect of aqueous shallot and garlic extracts in rats with fructose-induced insulin resistance. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 41: 218-23.
32. Grzeda E, sniewskav RJ, sniewski K. Effect of an NMDA receptor agonist on T-maze and passive avoidance test in 12-week STZ rats. *Pharmacological Reports* 2007; 59: 656-63.
33. Khalili M, Kiasalari Z, Rahmati B, Narenjkar j. Behavioral and histological analysis of Crocus Sativus effect in intracerebroventricular streptozotocin model of alzheimer disease in rats. *The Iranian Journal of Pathology* 2010; 5: 27 – 33.
34. Tsukuda K, Mogi M, Li JM, Iwanami J, Min LJ, Sakata A, et al. Diabetes-associated cognitive impairment is Improved by a calcium channel blocker, nifedipine. *Hypertension* 2008; 51: 528-33.
35. Sima AAF, Zhang W, Li ZG, Kamiya H. The Effects of C-peptide on type 1 diabetic polyneuropathies and encephalopathy in the BB/Wor-rat. *Exp Diabetes Res* 2008; 2008: 230458.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-12-19]