مجله دیابت و لیپیدایران. بهار ۱۳۸۷؛ دوره ۷(شماره ۳):۲۷٤-۲٦۷

نقش گاما آمینوبوتیریک اسید(GABA) در پیشگیری از دیابت نوع یک در موش‌های نژاد NOD

نپتون سلطانی*[۱] ، منصور کشاورز[۲] ، چینوا ونگ[۳]

چکیده

مقدمه: یکی از مشکلات عمده بیماران دیابتی افزایش قند خون و کاهش ترشح انسولین است که به نوبه خود سبب ایجاد سایر عوارض دیابت می‌شود. بنابراین به نظر می رسد یافتن ترکیباتی که از بروز دیابت جلوگیری کنند، می‌تواند مفید باشد. گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا) یک میانجی مهاری در سیستم عصبی است. علاوه بر آن گابا، در پاتوفیزیولوژی دیابت نقش دارد. گابا در بافت پانکراس مبتلایان به دیابت کاهش می یابد . این مطالعه قصد دارد نشان دهد آیا تجویز گابا می‌تواند از بروز دیابت پیشگیری نماید.

روش‌ها: در این مطالعه از ۲۰ عدد موش نر نژاد NOD با سن چهار هفته استفاده شد. حیوانات به دو گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. یک گروه از حیوانات روزانه ۲۰۰ میکرو مول گابا که درPBS حل شده بود به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت نمودند و گروه دیگر به عنوان کنترل، هم حجم گابا از محلول PBS دریافت کردند و به مدت بیست و پنج روز تحت کنترل قرار گرفتند.

یافته‌ها: میزان قند خون، گلوکاگن، حجم ادرار و آب مصرفی در گروه دریافت کننده گابا نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داده و غلظت C-peptide پلاسما افزایش معنی داری پیداکرد. همچنین تست تحمل گلوکز نیز نسبت به گروه کنترل به حالت طبیعی بازگشت.

نتیجه‌گیری: تجویز گابا می‌تواند از طریق حفاظت سلول‌های بتای پانکراس و ترشح انسولین و پیشگیری از افزایش ترشح گلوکاگن از ابتلا به دیابت نوع ۱ پیشگیری نماید و شاید بتوان در آینده برای پیشگیری از دیابت نوع ۱ از آن کمک گرفت.

واژگان کلیدی: دیابت ، گابا، گلوکاگن، C-peptide

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
۲ - گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تورنتوکانادا

* ***نشانی***: بندرعباس، بلوار جمهوری، بیمارستان شهید محمدی، معاونت آموزشی و پژوهشی، تلفن ۰۹۱۲-۳۲۵۱۰٦۷ ، پست الکترونیک : nsoltani@hums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸٦/۱۱/۲۰
تاریخ پذیرش: ۸۷/۲/۳۰

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-02]

مقدمه

دیابت یک بیماری متابولیک با اثرات گسترده جهانی است که با افزایش سطح خونی گلوکز پلاسما مشخص می‌شود. ۱۵۰ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ دچار این بیماری بوده اند و بیش‌بینی می‌شود این رقم به ۲۲۰ میلیون نفر در سال ۲۰۱۰ برسد[۱و۲]. کشور ما نیز از نظر مبتلایان به دیابت جزو مناطق با تراکم بالا در سطح جهان محسوب می‌شود. به گونه‌ای که بیش از ۸ درصد جمعیت کشور ما مبتلا به دیابت می‌باشند. دیابت و عوارض مرتبط با آن تا حد قابل توجهی تبدیل به یک مشکل بهداشت اجتماعی شده است. از مشکلات عمده بیماران دیابتی افزایش قند خون و کاهش ترشح انسولین است که به نوبه خود سبب ایجاد سایر عوارض دیابتی می‌شود. بنابراین به نظر می رسد یافتن ترکیباتی که بتوانند از بروز دیابت جلوگیری کنند می‌تواند به بهداشت جامعه کمک کند.گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا)، به عنوان یک ناقل و تنظیم کننده عصبی در سیستم عصبی اتونوم و به عنوان یک هورمون یا عامل تروفیک در بافت‌های غیر عصبی محیطی وجود دارد[۳]. گابا به صورت گسترده در بافت‌های اندوکرین شامل هیپوفیز، تخمدان وجود دارد[۳] .علاوه بر آن گابا در پاتوفیزیولوژی اختلالات اندوکرین از قبیل دیابت، بیماری‌های غده آدرنال و سیستم تولید مثلی نقش دارد [۳]. اثرات گابا بر پانکراس در مطالعات زیادی مورد مطالعه قرار گرفته و اثرات افزایش دهنده انسولین و کاهش دهنده گلوکاگن آن در جزایز جدا شده بررسی شده، اما نتایج بدست آمده ضد ونقیصی‌باشند [٤و٥]. برخی از محققین نشان دادند که گابا دربافت پانکراس مبتلایان به دیابت نسبت به نمونه‌های سالم به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد[٦]. اما این که کاهش غلظت گابا در پانکراس سبب بروز دیابت می‌شود و یا به دنبال ابتلا به دیابت،غلظت گابا کاهش می‌یابد ناشناخته است. این مطالعه قصد دارد نشان دهد آیا تجویز داخل صفاقی گابا می‌تواند از بروز دیابت پیشگیری نماید؟

روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه از ۲۰ عدد موش ماده نژاد NOD (Non Obese Diabetic mice) با سن چهار هفته استفاده شد. حیوانات در شرایط دمای۲±۲۲درجه سانتی گراد و چرخه نوری ۱۲ ساعت نور و ۱۲ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند.

قند خون غیر ناشتای حیوانات به کمک گلوکومتر(Ascensia ELITE XL metr) و وزن آنها هر سه روز یکبار اندازه‌گیری شد. حیوانات به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند، یک گروه از حیوانات به مدت بیست و پنج روز، روزانه ۲۰۰ میکرومولار گابا که در PBS حل شده بود به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند و گروه دیگر معادل همین حجم PBS دریافت نمودند.

حیوانات دو گروه قبل از تجویز گابا و PBS ویک هفته بعد از شروع تجویز گابا و بیست و پنج روز پس از تجویز گابا تحت تست تحمل گلوکز قرار گرفتند. جهت انجام این تست حیوانات از شب قبل از آزمایش ناشتا نگه داشته شدند و صبح روز بعد ابتدا قند خون ناشتا از طریق خون ورید دمی اندازه گیری شد و سپس به حیوانات gr/kg ۱/۵ گلوکز به صورت داخل صفاقی تزریق گردید و قند خون حیوانات ۱۰ ، ۲۰، ۳۰، ٦۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق گلوکز از طریق خون ورید دمی سنجیده شد.

تست تحمل انسولین (ITT) : بیست و پنج روز بعد از تجویز گابا و PBS , ابتدا قند خون غیر ناشتا از طریق خون ورید دمی درحیوانات دو گروه اندازه گیری شده و سپس U/kg ۲/۵ انسولین به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد و در زمان‌های ۲۰، ۳۰، ٤۰، ٦۰، ۹۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق انسولین، قند خون اندازه گیری گردید.

آنالیز متابولیک: حیوانات دو گروه قبل از اولین تزریق گابا و PBS و قبل از کشته شدن، داخل قفس متابولیک قرار داده شدند و میزان مصرف آب و غذا و همچنین حجم ادرار آنها به مدت ۲٤ ساعت مورد سنجش قرار گرفت.

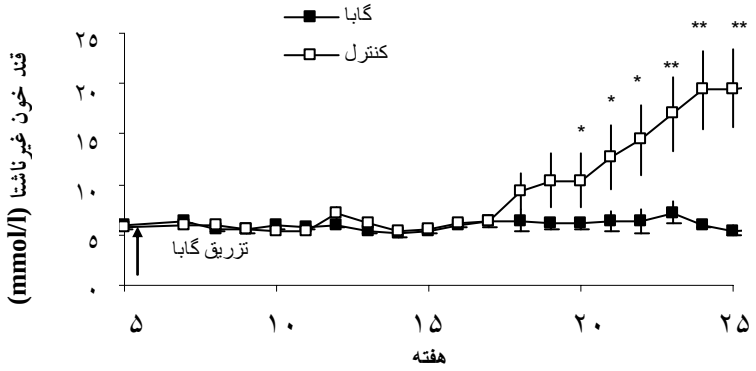
روش اندازه گیری C-peptide *و گلوکاگن:* قبل از تجویز گابا و PBS, ۲۰۰ میکرو لیتر خون از طریق ورید سافنوس گرفته شد. بیست و پنج روز پس از تجویز گابا نیز کلیه حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم کتامین به اضافه Xylazine بیهوش شده و سپس از قلب

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-02]

حیوانات به میزان یک میلی لیتر خون گرفته شد. به ازای هر ۲۰۰ میکرولیتر خون، ۲ میکرولیتر مهار کننده پروتئاز به خون اضافه شده، پس از سانتریفوژ کردن سرم آن جدا شده و در ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. C-peptide به روش رادیو ایمنو اسی توسط کیت C-peptide رت (Crystal chem., Chicago, USA) و گلوکاگن به روش رادیو ایمنواسی توسط کیت گلوکاگن رت (Linco, St. Charles, MO) اندازه گیری شدند.

اندازه گیری توزیع چربی در بدن: بعد از کشتن حیوانات، دو گروه چربی نواحی شکم و مزانتر جدا شده و به کمک ترازوی دقیق وزن گردید.

آنالیز آماری: تمام نتایج این تحقیق به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. برای مقایسه میانگین بین دو گروه از T-test استفاده شد. علاوه براین از ANOVA دو طرفه برای مقایسه قند خون در روزهای مختلف و همین طور تغییرات قند خون در تست تحمل گلوکز دو گروه استفاده گردید. P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار بودن تلقی گردید.

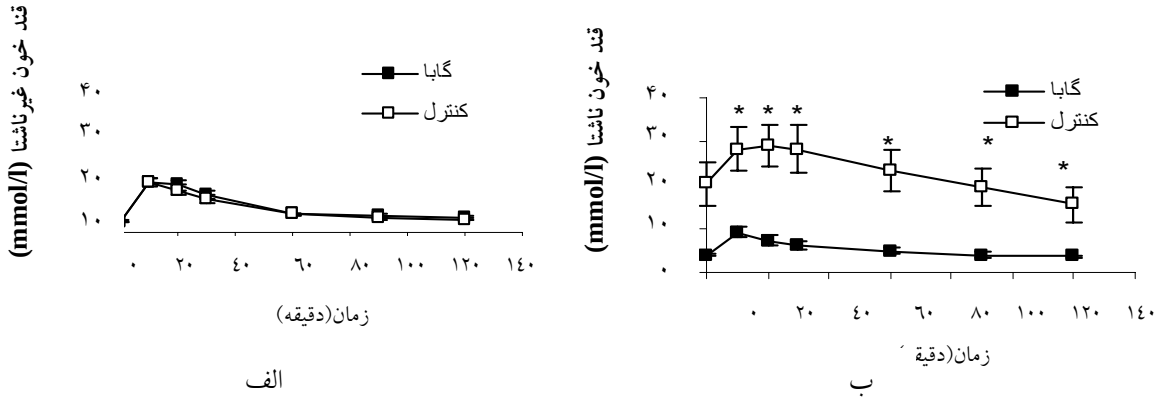


شکل ۱- تغییرات میزان قند خون را بر حسب mmol/l در دو گروه دریافت کننده گابا و کنترل به مدت بیست و پنج روز

تعداد حیوانات در هر دو گروه برابر ۱۰ عدد می باشد و مطالعه از نوع تجربی است.

* اختلاف معنی دار بین دو گروه را نشان می دهد($P< ۰/۰۵$).

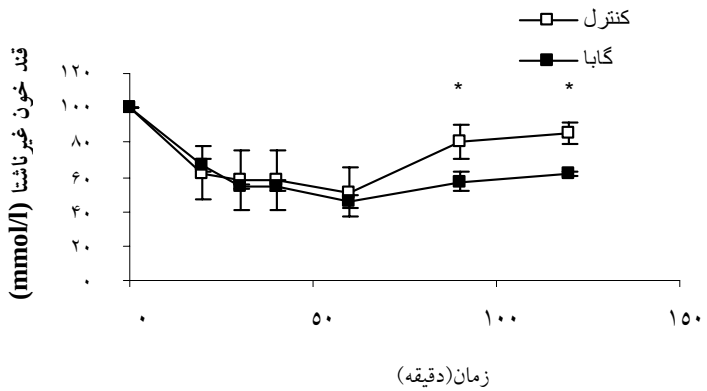
** اختلاف معنی دار بین دو گروه را نشان می دهد($P< ۰/۰۱$).



شکل ۲- تغییرات تست تحمل گلوکز در دو گروه دریافت کننده گابا و کنترل. غلظت قند بر حسب mmol/l است.

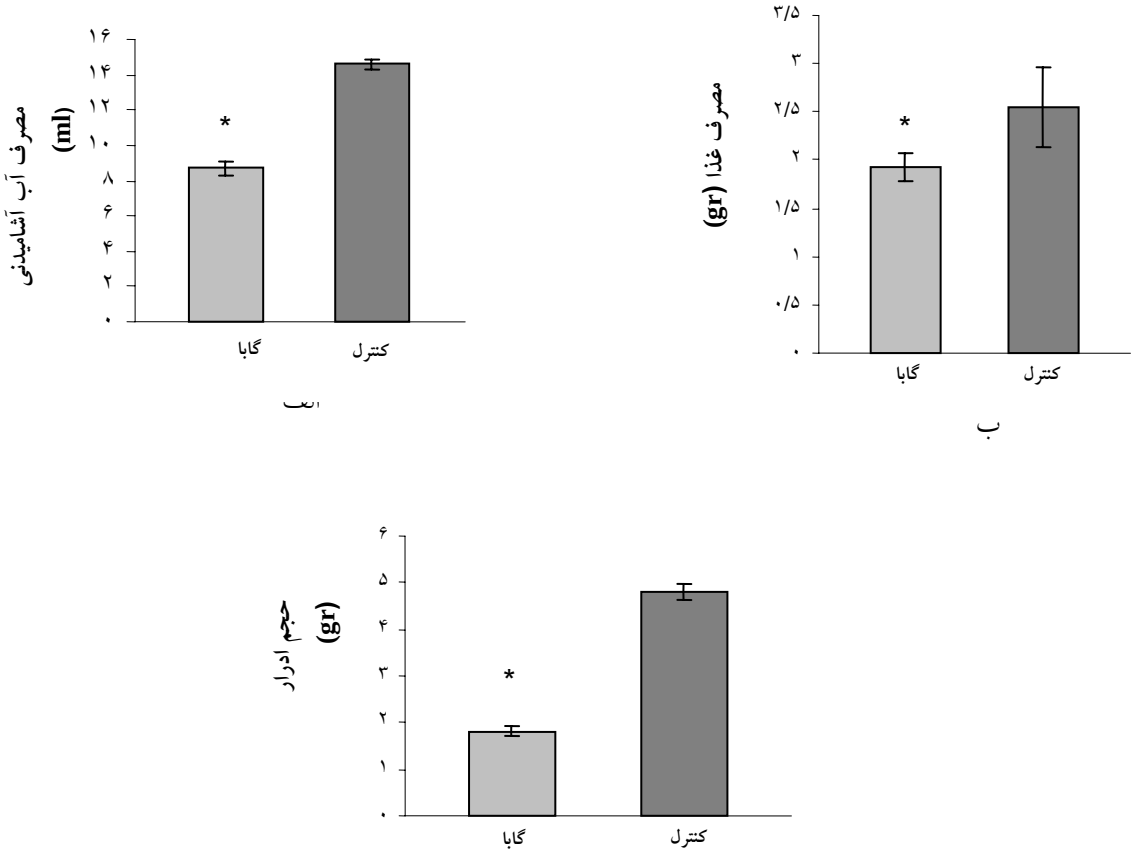
نوع مطالعه تجربی بوده و تعداد حیوانات در هر گروه برابر ۱۰ عدد می باشد. نمودار الف این تغییرات را یک هفته پس از درمان با گابا نشان می دهد در حالی‌که نمودار ب مربوط به پنج هفته پس از درمان می باشد. * اختلاف معنی دار بین دو گروه را نشان می دهد.($P< ۰/۰۰۱$).

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-02]



شکل ۳- تغییرات تست تحمل انسولین در دو گروه دریافت کننده گابا و کنترل. غلظت قند بر حسب mmol/l است.

نوع مطالعه تجربی بوده و تعداد حیوانات در هر گروه برابر ۱۰ عدد می باشد. * اختلاف معنی دار بین دو گروه را نشان می دهد.۰۵(۰/ >P).

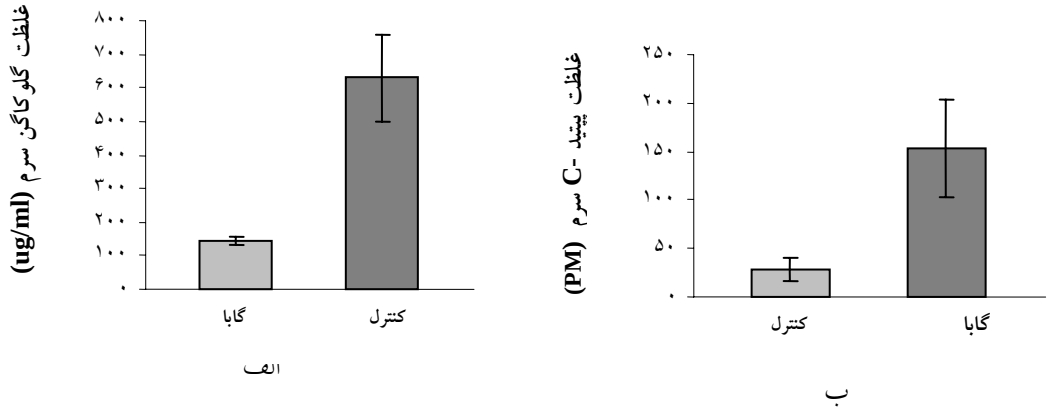


شکل ٤- تغییرات میزان آب آشامیدنی بر حسب ml (الف)، غذای مصرفی بر حسب gr (ب) و حجم ادرار بر حسب ml (ج) ۲٤ ساعته در دو گروه دریافت کننده گابا و کنترل.

نوع مطالعه تجربی بوده و تعداد حیوانات در هر گروه برابر ۱۰ عدد می باشد.

* اختلاف معنی دار بین دو گروه را نشان می دهد(۰۰۱/ ۰ >P).

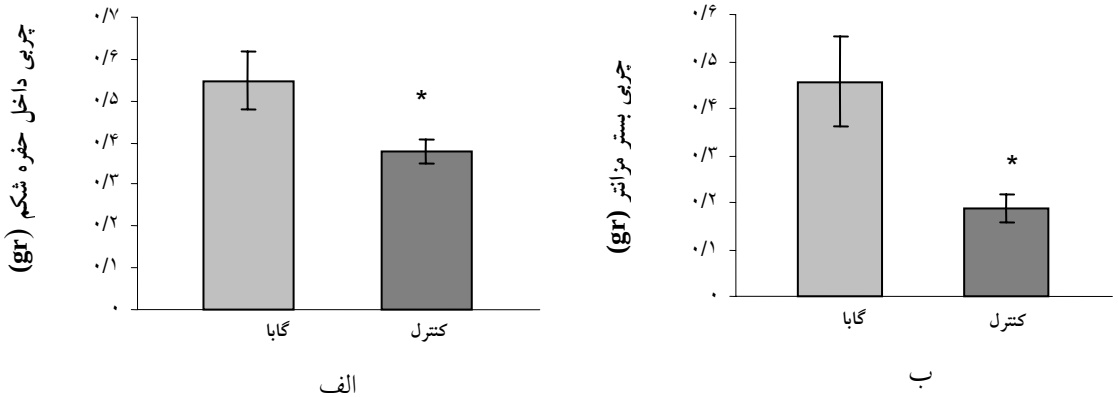
[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-02]



شکل ۵- تغییرات میزان گلوکاگن سرم بر حسب ug/ml (الف) و C-peptide سرم بر حسب PM (ب) در دو گروه دریافت کننده گابا و کنترل.

نوع مطالعه تجربی بوده و تعداد حیوانات در هر گروه برابر ۱۰ عدد می باشد.

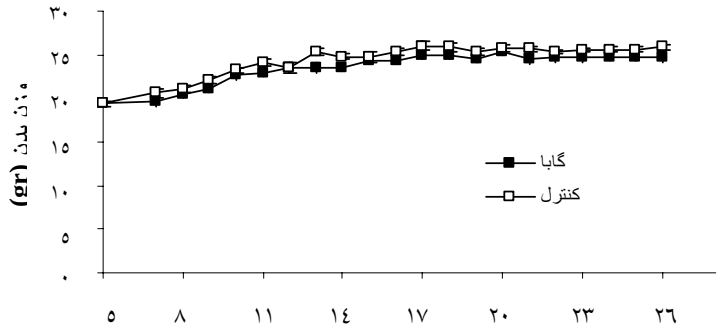
* اختلاف معنی دار بین دو گروه را نشان می دهد(۰۰۱ /۰ >P).



شکل ٦- تغییرات میزان چربی بر حسب گرم در ناحیه شکم (الف) و مزانتر(ب) در دو گروه دریافت کننده گابا و کنترل.

نوع مطالعه تجربی بوده و تعداد حیوانات در هر گروه برابر ۱۰ عدد می باشد.

* اختلاف معنی دار بین دو گروه را نشان می دهد(۰۵ /۰ >P).



شکل ۷- تغییرات وزن بدن بر حسب گرم در دو گروه دریافت کننده گابا و کنترل

نوع مطالعه تجربی بوده و تعداد حیوانات در هر گروه برابر ۱۰ عدد می باشد.

* اختلاف معنی دار بین دو گروه مشاهده نمی شود.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-02]

یافته‌ها

بین دو گروه قبل از تزریق گابا و PBS از نظر وزن، قند خون غیر ناشتا، نتایج تست تحمل گلوکز ، میزان آب و غذای مصرفی و حجم ادرار تفاوت معنی داری وجود نداشت (نتایج نشان داده نشده است).

تغییرات قند خون: تغییرات قند خون غیر ناشتای حیوانات دریافت کننده گابا و PBS در شکل ۱ نشان داده شده است. همانطور که در منحنی دیده می‌شود در روز صفر قبل از شروع تجویز گابا و یک هفته پس از تجویز گابا بین دو گروه تفاوتی وجود ندارد؛ اما هفده روز پس از تجویز گابا، در گروه دریافت کننده گابا میانگین قند خون به صورت معنی داری نسبت به گروه کنترل کمتر بوده و این تفاوت تا پایان روز بیست و پنجم ادامه داشت.

تست تحمل گلوکز به صورت تزریق داخل صفاقی: نتایج تست تحمل گلوکز به صورت تزریق داخل صفاقی در شکل ۲ نشان داده شده است. شکل الف مربوط به نتایج این تست یک هفته پس از تجویز گابا و PBS می باشد. همانطور که منحنی نشان می‌دهد، تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نمی‌شود؛ اما نمودار ب مربوط به بیست و پنج روز پس از تجویز گابا و PBS می باشد. همانطور که منحنی ها نشان می دهد؛ در هر دو گروه پس از تزریق گلوکز میزان قند خون افزایش یافته اما در گروه کنترل پس از ۱۲۰ دقیقه قند خون به سطح نرمال باز نگشته در حالیکه در گروه دریافت کننده گابا ٦٠ دقیقه پس از تزریق گلوکز میزان قند خون کاهش یافته و در دقیقه ۱۲۰ به حد کنترل باز گشته است و در تمام مراحل بین دو گروه تفاوت معنی داری وجود دارد.

تست تحمل انسولین: نتایج مربوط به تست تحمل انسولین را در دو گروه مورد مطالعه در شکل۳ نشان داده شده است. همان طور که در منحنی مشخص است، تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر پاسخ دهی به انسولین وجود ندارد.

تغییرات میزان آب آشامیدنی، غذای مصرفی و حجم ادرار ٢٤ ساعته: بین میزان آب و غذای مصرفی و همچنین حجم ادرار دو گروه تحت مطالعه قبل از تجویز گابا و PBS تفاوت معنی داری ملاحظه نگردید (نتایج نشان داده نشده است). شکل ٤- الف وج به ترتیب میزان مصرف آب آشامیدنی و حجم ادرار ٢٤ ساعته دو گروه تحت مطالعه را بیست و پنج روز پس از تجویز گابا و PBS نشان می دهد که نتایج نشان دهنده تفاوت معنی داری بین دو گروه است(میزان مصرف آب و حجم ادرار در گروه کنترل به ترتیب ۰/۲± ١٤/٦ و ۰/۱± ٤/٧٨ در حالی که در گروه دریافت کننده گابا به ترتیب ۰/۳ ±۸/۷و ۰/۱ ±۱/۸ می باشند). اما بین میزان غذای مصرفی دو گروه بیست و پنج روز پس از تجویز گابا و PBS تفاوت معنی داری ملاحظه نگردید (شکل ٤- ب).

تغییرات میزان C-peptide و گلوکاگن سرم: بین میزان C-peptide و گلوکاگن سرم دو گروه قبل از تجویز گابا تفاوت معنی داری وجود نداشت (نتایج نشان داده نشده است). تغییرات گلوکاگن سرم بیست و پنج روز پس از تجویز گابا و PBS در دو گروه تحت مطالعه درشکل ٥-الف نشان داده شده است. غلظت گلوکاگن سرم در گروه کنترل و دریافت کننده گابا به ترتیب ١٢٦/٧٦ ±٦٢٨/٦٨ و ١٢/٠٧ ±١٤١/٥١ است. نتایج حاکی از آن است که تجویز گابا به صورت معنی داری از افزایش میزان گلوکاگن سرم در مقایسه با گروه کنترل جلوگیری کرده است.

میزان تغییرات C-peptide سرم بیست و پنج روز پس از تجویز گابا و PBS در دو گروه تحت مطالعه درشکل٥- ب نشان داده شده است. غلظت انسولین در گروه کنترل و دریافت کننده گابا به ترتیب ١٢/١٧±٠ ٢٧/٣٣ و ٥٠/٥١ ±١٥٢/٣٥ است. همان طور که ملاحظه می‌شود، تجویز گابا به مدت بیست و پنج روز از کاهش غلظت سرمی C-peptide در مقایسه با گروه کنترل جلوگیری نموده است.

تغییرات میزان چربی بدن:میزان تغییرات چربی ناحیه شکم (شکل٧-الف) و مزانتر(شکل ٧-ب) نشان می دهد که تجویز گابا به مدت بیست و پنج روز سبب افزایش معنی داری در میزان چربی در نواحی مختلف در مقایسه با گروه کنترل شده است.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-02]

تغییرات میزان وزن بدن: بیست و پنج روز پس از تجویز گابا و PBS، بین وزن در دو گروه تحت مطالعه تفاوت معنی داری وجود نداشت(شکل ۸).

بحث

دیابت نوع ۱، نوعی بیماری خود ایمن بوده که به دلایل ناشناخته ای بدن بر علیه پانکراس شروع به ساختن آنتی بادی می‌نماید که در نهایت سبب تخریب بافت پانکراس شده و منجر به کاهش ترشح انسولین می‌شود[۷]. در بیشتر مطالعات از تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) برای ایجاد دیابت نوع ۱ استفاده می‌شود. این ماده از طریق باند شدن به گلوت دو وارد سلول‌های بتا شده وسبب تخریب این سلول‌ها می گردد[۸ و ۹]. اما از آنجایی که STZ علاوه بر تخریب پانکراس اثرات مخربی بر روی سایر ارگان‌های بدن نیز دارد، بنابراین به نظر می رسد با وجود استفاده وسیع از آن نمی‌تواند روش مناسبی برای القای دیابت نوع ۱ محسوب شود. بنابراین در این مطالعه از موش‌های نژاد NOD یا Non obese diabetic mice استفاده شده است که به دلیل دستکاری ژنتیکی با افزایش سن در بدن این حیوانات مشابه با افراد مستعد به ابتلای دیابت نوع ۱، نوعی آنتی بادی بر علیه پانکراس، ساخته می‌شود و با تخریب پانکراس حیوان به دیابت نوع ۱ مبتلا می‌شود [۱۰].

یکی از مشکلات عمده بهداشتی، دیابت و عوارض مرتبط با آن است. از مشکلات عمده بیماران دیابتی نوع ۱ افزایش قند خون و کاهش ترشح انسولین است که به نوبه خود سبب ایجاد سایر عوارض دیابت می‌شود. بنابراین به نظر می رسد یافتن ترکیباتی که بتواند از بروز دیابت جلوگیری کند، می‌تواند به بهداشت جامعه کمک کند. .برخی از محققین نشان دادند که گابا در بافت پانکراس مبتلایان به دیابت نسبت به نمونه های سالم به طور معنی داری کاهش می یابد [٦]. تجویز گابا با تاثیر بر گیرنده گابای نوع A که به وسیله لنفوسیت‌های T بیان می‌شود می‌تواند واکنش‌های التهابی که منجر به تخریب سلول‌های بتا می‌شوند را متوقف نماید [۱۱]

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویر گابا توانست از بروز دیابت نوع ۱ جلوگیری نماید، همان طورکه در شکل یک مشاهده می‌شود، سه هفته پس از تجویز گابا نه تنها قند خون در حد کنترل باقی ماند، بلکه تست تحمل گلوکز نیز نشان داد حیوانات گروه دریافت کننده گابا از نظر ترشح انسولین در پاسخ به افزایش قند خون کاملا طبیعی هستند و انسولین خون در حدی است که بتواند قند خون را به حد کنترل بازگرداند. همان طور که شکل دو(ب) نشان می دهد در گروه دریافت کننده گابا با تزریق گلوکز، قند خون افزایش یافته ولی ٦٠ دقیقه پس از تزریق گلوکز قند خون به طور معنی داری کاهش یافته و پس گذشت دو ساعت به حد اولیه خود باز گشته است. در حالیکه در گروه کنترل با تزریق داخل صفاقی گلوکز قند خون بالا رفته ولی به دلیل عدم توانایی پانکراس این حیوانات در ترشح انسولین، قند خون نمی‌تواند پس از دو ساعت به حالت اولیه خود باز گردد. این مطالعه همچنین نشان داد که احتمالا به علت نرمال باقی ماندن قند خون در گروه دریافت کننده گابا، برخی از علایم دیابت نظیر پر نوشی و پر ادراری به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بوده است (شکل ٤ الف و ب)، اما تجویز گابا اثری بر روی میزان غذای مصرفی نداشت که نتایج سایر مطالعات همخوانی دارد [۱۲].

نتایج ما همچنان نشان داد که میزان حساسیت بافت‌ها به انسولین در هر دو گروه کاملا مشابه بوده و کاهش قند خون متعاقب تزریق گلوکز تنها به دلیل کافی بودن میزان انسولین می باشد (شکل ۳).

مطالعه حاضر همچنان که در شکل ٥(الف و ب) نشان داده شده، حاکی از آن است که تجویز گابا اثرات محافظتی بر روی پانکراس داشته و از تخریب سلول‌های بتا توسط آنتی بادی ضد سلول‌های بتا جلوگیری کرده است، چرا که میزان C-peptide پلاسما که معیاری برای ترشح انسولین می باشد؛ در گروه دریافت کننده گابا به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل بیشتر است که این امر دلیلی بر سالم بودن پانکراس است. علاوه بر این، نتایج ما نشان داد که گابا می‌تواند از افزایش ترشح گلوکاگن جلوگیری نماید چرا که افزایش ترشح گلوکاگن یکی از مشکلات عمده

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-02]

بیماران دیابتی نوع ۱ محسوب می‌شود کـه سـبب افـزایش قند خون می گردد.

نتایج ما نشان داد که افزایش ترشح انـسولین سـبب حفـظ چربی‌های بدن شده (شکل ٦ الف وب) و از تخریب بافت چربی و احتمالا از افزایش ورود کلسترول به داخل خون و پیامد آن آترواسکلروز جلوگیری می نماید.

به طور خلاصه از این مطالعه می تـوان نتیجـه گرفـت کـه احتمالا گابا دارای اثرات حفاظتی بر روی پانکراس بـوده و از تخریب آن و در نتیجه ابتلا به دیابت نـوع ۱ جلـوگیری می کند. چرا که در موش‌های نژاد NOD که بـا دسـتکاری ژنتیکی با گذشت زمان به دیابت نوع ۱ مبتلا می‌شوند، بـا تجویز گابا از ابتلای به دیابت نوع ۱ جلـوگیری بـه عمـل آمده است. بنابراین با انجام تحقیقات بیشتر شاید بتوان در آینده از گابا که به طور وسیعی در بیماران دچار اخـتلالات عصبی استفاده می‌شود، برای پیشگیری از ابتلا بـه دیابـت نوع ۱ نیز استفاده نمود.

سپاسگزاری

نویسندگان ایـن مقالـه مراتـب تـشکر خـود را از کارکنـان بیمارستان سنت مایکل تورنتو در کشور کانادا که در انجـام این پروژه ما را یاری نمودند اعلام می نمایند.

ماخذ

1. Stumvoll M, Goldstein BJ, Timon Haeften WV. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005; 365:1333-46.
2. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175:165-703.
3. Gladkevich A, Korf J, Hakobyan VP, Melkonyan KV. The peripheral GABAergic system as a target in endocrine disorders. *Auton Neurosci* 2006; 124(1-2):1-8.
4. Franklin IK, Wollheim CB. GABA in the endocrine pancreas: its putative role as an islet cell paracrine-signalling molecule. *J Gen Physiol* 2004; 123(3):185-90.
5. Braun M, Wendt A, Buschard K, Salehi A, Sewing S, Gromada J, Rorsman P. GABAB receptor activation inhibits exocytosis in rat pancreatic beta-cells by G-protein-dependent activation of calcineurin. *J Physiol* 2004; 1(559-Pt 2):397-409.
6. Adeghate E, Ponery AS. GABA in the endocrine pancreas: cellular localization and function in normal and diabetic rats. *Tissue Cell* 2002; 34(1):1-6.
7. Prudhomme GJ, Chang Y. Prevention of autoimmune diabetes by intramuscular gene therapy with a nonviral vector encoding an interferon-gamma receptor/IgG1 fusion protein. *Gene Ther* 1999; 6: 771-777.
8. Sun N, Yang G, Zhao H, Savelkoul HF, An L. Multidose streptozotocin induction of diabetes in BALB/c mice induces a dominant oxidative macrophage and a conversion of TH1 to TH2 phenotypes during disease progression. *Mediators Inflamm* 2005; 31 (4):202-9.
9. Müller A, Schott-Ohly P, Dohle C, Gleichmann H. Differential regulation of Th1-type and Th2-type cytokine profiles in pancreatic islets of C57BL/6 and BALB/c mice by multiple low doses of streptozotocin. *Immunobiology* 2002; 205(1):35-50.
10. Piccirillo CA, Tritt M, Souroudis E, Albanese A, Pyzik M, Hay V. Control of Type 1 Autoimmune Diabetes by Naturally Occurring $CD4^{+}CD25^{+}$ Regulatory T Lymphocytes in Neonatal NOD Mice. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005; 1051: 72–87 .
11. Ligon B, Yang J, Morin SB, Ruberti MF, Steer ML. Regulation of pancreatic islet cell survival and replication by gamma-aminobutyric acid. *Diabetologia* 2007; 50(4):764-73.
12. Prabhaker M, Ebenezer IS. The effects of intraperitoneal administration of the GABA(B) receptor agonist baclofen on food intake in CFLP and C57BL/6 mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 569(1-2): 90-3.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-02]