

مدل‌های حیوانی ایجاد دیابت

محسن ایمن شهیدی: دستیار فارماکولوژی، بخش فارماکولوژی دانشکده پزشکی مشهد
حسین حسین‌زاده*: دانشیار فارماکولوژی مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی و دانشکده داروسازی مشهد

چکیده

در این مقاله مروری مدل‌های حیوانی دیابت در دو بخش مدل‌های شبه نوع ۱ و مدل‌های شبه دیابت نوع ۲ معرفی شده‌اند. مدل‌های شبه دیابت نوع ۱ در دو قسمت مدل‌های ژنتیک و شیمیایی و مدل‌های شبه دیابت نوع ۲ در چهار قسمت شامل مدل‌های دیابت نوع ۲ در موش، در رت، ناشی از تغذیه و ناشی از تکثیر انتخابی ارائه گردیده و از نظر اختلالات متابولیک، وضعیت پانکراس، عوارض درازمدت و مزیت‌های پژوهشی بررسی شده‌اند.

کلیدواژه‌ها: دیابت قندی، مدل‌های حیوانی، آلوکسان، استرپتوزوسین

مقدمه

گردد و بر آن اساس مدل مناسب انتخاب گردد. همین جا لازم به ذکر است که مدل‌های *in vitro* نیز برای بررسی دیابت وجود دارند ولی این روشها موضوع این بحث نیستند. ضمن اینکه به‌طور کلی می‌توان گفت مزیت مدل‌های حیوانی بر مدل‌های *in vitro* در این است که می‌توان به بررسی تعاملات هورمونی و تغذیه‌ای در دیابت پرداخت (۲).

تقسیم‌بندی مدل‌های حیوانی دیابت

از جنبه‌های مختلف می‌توان مدل‌ها را تقسیم‌بندی کرد ولی بهتر از همه تقسیم‌بندی آنها به دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ می‌باشد که در شمای زیر ارائه شده است (۳):

الف) مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۱

- مدل‌های شیمیایی: تخریب سلولهای بتا توسط استرپتوزوسین و آلوکسان
- مدل‌های ژنتیک: BB Rat و NOD Mouse

همانند تمام زمینه‌های دیگر پژوهشهای زیستی در انسان، ابزار اصلی در بررسی مکانیسم‌ها و راههای درمان دیابت، مدل‌های حیوانی است. مدل‌های زیادی از دیابت حیوانی وجود دارند که برخی شبیه دیابت نوع ۱ و برخی شبیه دیابت نوع ۲ هستند. هرچند معیارهای مختلفی برای مزایا و معایب این مدل‌ها ارائه شده است، به‌عنوان یک اصل کلی می‌توان گفت که هرچه دیابت حیوانی بیشتر حالت دیابت انسانی را تقلید کند (خواه دیابت نوع ۱ و خواه دیابت نوع ۲)، آن مدل و اطلاعات به دست آمده از آن سودمندی بیشتری دارد (۱). البته در عمل نمی‌توان انتظار داشت که یک مدل حیوانی همه جنبه‌های دیابت انسانی را دقیقاً نشان دهد. از این جهت انتخاب مدل اهمیت زیادی دارد چرا که در واقع مدل‌های حیوانی هر یک برای بررسی یک جنبه خاص از دیابت مناسب‌تر است و بنابراین به نظر می‌رسد بهتر باشد که اختلال و عارضه مورد بررسی دقیقاً مشخص

* نشانی: مشهد، صندوق پستی ۹۱۷۷۵-۱۳۶۵؛ پست الکترونیک: hosseinzadehh@yahoo.com

ساب‌دیابتوزنیک STZ، مثلاً ۱۵ mg/kg، تغییر معنی‌داری در قند خون ایجاد نمی‌کند ولی تجویز ۵ روز متوالی STZ با مقدار ۱۵ mg/kg باعث دیابتی معادل تک دوز ۳۵ mg/kg می‌گردد. به نظر می‌رسد که در این شکل ایجاد دیابت تجویز دوزهای متوالی کوچک باعث بروز تغییرات آنتی‌ژنیک در سلولهای بتا می‌شود و سپس دستگاه ایمنی حیوان، سلولهای بتا را تخریب می‌کند (۲، ۴، ۵).

۲- آلوکسان

این ماده باعث تخریب سلولهای بتا در بسیاری از گونه‌های آزمایشگاهی می‌شود ولی خوکچه هندی به آن مقاوم است. علت سمیت انتخابی آن شباهت ساختمانی به گلوکز است و مکانیسم اثر آن تولید رادیکال آزاد می‌باشد چرا که مواد آنتی‌اکسیدان مانع آسیب آن می‌گردند. دوز مصرفی در رت ۱۷۵، در خرگوش ۱۵۰ و در سگ ۶۰ میلی‌گرم به ازای هرکیلو وزن عنوان شده است.

در مورد موش، در مطالعه‌ای اثر دوزهای ۳۵، ۷۰ و ۹۰ mg/kg به صورت تزریق وریدی و دوزهای ۱۵۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ mg/kg به صورت درون صفاقی مقایسه گردید که از بین آنها دوز ۹۰ mg/kg وریدی بیشترین تعداد موش دیابتی را ایجاد نمود. برخلاف STZ که تزریق دوزهای ساب‌دیابتوزنیک آن باعث ایجاد دیابت از طریق مکانیسم‌های ایمونولوژیک می‌گردد، در مورد آلوکسان چنین اثری دیده نمی‌شود. به نظر می‌رسد که در مورد آلوکسان، مکانیسم‌های ترمیمی می‌توانند بدون فعال کردن دستگاه ایمنی عمل کنند (۵-۱۰).

B- مدل‌های ژنتیک

۳- BB Rat

در سال ۱۹۷۶ نوعی رت ویستار از آزمایشگاههای Bio Breeding کانادا گزارش شد که در حدود سن ۶۰ تا ۱۲۰ روزگی به صورت ناگهانی دچار دیابت می‌شود و علائمی شامل هیپرگلیسمی، هیپوانسولینمی، هیپرگلوکاگونی و کتوز در آنها بروز می‌کند. بعداً مشخص شد که این حالت در اثر تخریب خودایمنی سلولهای بتای پانکراس ایجاد می‌شود و همچنین نشان داده شد که تجویز داروی

ب) مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲

– در موش : BL/6 ob/ob، C57 BL/KS db/db، KK-NZO Mice، Mice
– در رت : Zucker، WDF/Ta-Fa، LA-cp، jcr: SHR/N-cp
– ناشی از تغذیه : Macaca Mulatta، Sand Rat
– ناشی از تکثیر انتخابی : GK Rat، Cohen Rat، ess Rat

الف- مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۱

A- مدل‌های شیمیایی

در مدل‌های شیمیایی از دو ماده شامل استرپتوزوسین و آلوکسان برای تخریب سلولهای بتا استفاده می‌گردد.

۱- استرپتوزوسین (STZ)

این ماده در سال ۱۹۵۶ از یک گونه استرپتومایسس به‌عنوان آنتی‌بیوتیک استخراج شد و طیف ضد میکروبی وسیعی هم دارد ولی بعداً آثار دیابتوزنیک، انکولیتیک و انکوژنیک آن مشخص گردید. در حال حاضر علاوه بر کاربرد بالینی در درمان بدخیمی سلولهای بتا، به عنوان یک عامل ایجاد دیابت آزمایشگاهی به کار می‌رود. این ماده از نظر ساختمانی یک گلوکزآمین نیتروز اوره است. به دلیل شباهت ساختمانی به گلوکز، وارد سلولهای بتا می‌شود و از این رو به صورت انتخابی باعث تخریب آنها می‌شود. مکانیسم اثر آن تولید رادیکال آزاد است که باعث تخریب DNA می‌شود. مکانیسم دیگر آن کاهش NAD سلولهای بتا است که باعث کاهش سنتز پروتئین می‌گردد. از این ماده برای ایجاد دیابت در حیوانات مختلف استفاده شده است که دوز مصرفی ۲۰۰-۵۰ mg/kg و معمولاً به صورت تک دوز می‌باشد. در رت تک دوز ۶۰-۷۵ mg/kg در عرض ۲۴-۴۸ ساعت باعث دیابت می‌شود و قند خون به حدود ۴۰۰ mg/dl می‌رسد. دو هفته بعد حیوان برای آزمایشهای فارماکولوژیک حالت پایدار پیدا می‌کند. حیواناتی که با STZ درمان می‌شوند، اگرچه هیپرگلیسمی وابسته به انسولین شدیدی پیدا می‌کنند، برای زنده ماندن نیاز به انسولین تزریقی ندارند که از این نظر فرصت مناسبی برای مطالعه آثار متابولیک کمبود انسولین فراهم می‌شود. در رت، تجویز تک دوز

گفته می‌شود دیابت نوع ۲ یک بیماری نیست بلکه گروهی از بیماریها با مکانیسم‌های مختلف می‌باشد که به مقاومت انسولینی، ناکارایی سلولهای بتا و نقایص دیگر منجر می‌گردد که نتیجه آنها هیپرگلیسمی است. در بسیاری از موارد، علاوه بر علائم فوق، چاقی هم وجود دارد و همراهی چاقی با دیابت نوع ۲ به‌ویژه در بسیاری از مدل‌های حیوانی، به حدی است که آنها را مجموعاً "Diabesity می‌نامند. مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲ که در این مبحث به آنها می‌پردازیم در چهار قسمت شامل مدل‌های موجود در موش، رت، مدل‌های ناشی از تغذیه و مدل‌های ناشی از تکثیر انتخابی معرفی خواهند شد.

A- موشهای مبتلا به سندرم دیابت و چاقی ژنتیک (دیابستی)

چندین نژاد موش شناخته شده‌اند که در طی قسمت عمده‌ای از دوره زندگی خود، دیابت و چاقی دارند (شکل ۱). در برخی از آنها یک تک ژن جهش یافته به عنوان عامل بیماری شناخته شده است و در برخی دیگر ژن یا ژنهای مسؤول بیماری و مکانیسم مربوط مشخص نیست (۱، ۳).



شکل ۱- موش مبتلا به دیابستی در مقایسه با موش طبیعی

شد. به دنبال آن، این ژن به تعدادی موش از نژادهای دیگر منتقل گردید. از جمله این ژن به موش نژاد C57 BL/6j (که به اختصار BL/6 نامیده می‌شود) منتقل گردید تا مشاهده شود که در زمینه‌های ژنتیکی دیگر این ژن چگونه

سرکوبگر ایمنی مایکوفنولات مانع بروز دیابت در این حیوانات می‌شود.

۴- NOD Mouse

این نژاد که ۲۵ سال پیش شناسایی شده است، به‌صورت ناگهانی و در حدود سن ۱۰۰-۲۰۰ روزگی دچار دیابت، کاهش وزن، پرادراری، پرنوشی و گلوکوزوری شدید می‌شود و اگر با انسولین درمان نشود، بیش از یک ماه زنده نمی‌ماند. در این نژاد هم علت دیابت تخریب خودایمنی سلولهای بتای پانکراس است. مثل انسان، در موش NOD هم در ضمن بیماری حمله لنفوسیت‌ها به جزایر لانگرهانس (انسولیتیس) اتفاق می‌افتد و با سرکوب فعالیت لنفوسیت‌های T، می‌توان بیماری را به تأخیر انداخت.

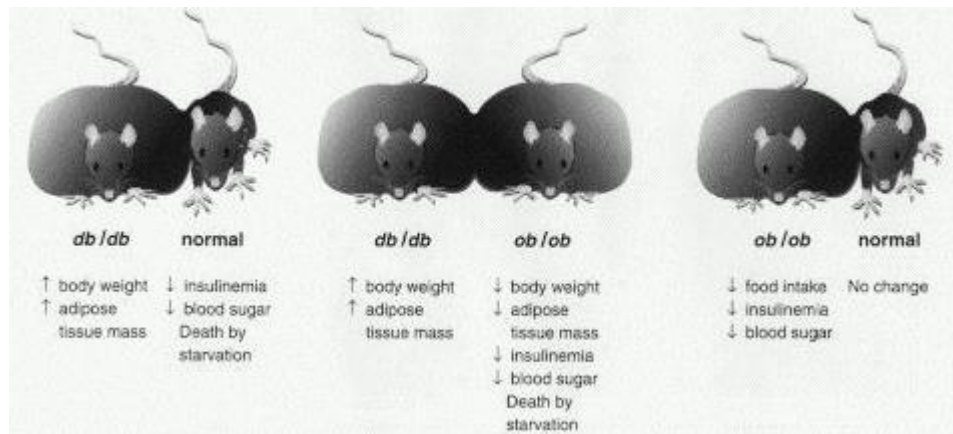
از نظر ژن یا ژنهای مسؤول بیماری در این دو نژاد (NOD Mouse, BB Rat)، مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که دیابت خودایمنی آنها احتمالاً ناشی از وجود چند ژن معیوب است و در حال حاضر شناسایی این ژنها در حال انجام می‌باشد (۲، ۶، ۱۱، ۱۲).

ب) مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲

دیابت نوع ۲ در مقایسه با دیابت نوع ۱ از نظر علت بروز و نمودهای بالینی، پیچیدگی بیشتری دارد به طوری که

۵- ob/ob Mice

در سال ۱۹۴۹ در آزمایشگاهی در آمریکا تعدادی موش مشاهده شد که بیش از حد معمول رشد می‌کنند و به وزن ۹۰ گرم می‌رسند (شکل ۲). بعداً مشخص شد که سندرم چاقی این حیوانات ناشی از یک ژن اتوزومال مغلوب بر روی کروموزوم ۶ است که ژن ob (از کلمه obese) نامیده



شکل ۲- موشهای ob/ob

اثرش بر وزن بدن عمدتاً از طریق اثر بر هیپوتالاموس باشد. در هیپوتالاموس بخشی از اثر لپتین به‌خاطر مهار عملکرد NPY که یک محرک قوی برای غذا خوردن است، اعمال می‌شود. البته به نظر می‌رسد که لپتین از راههای دیگر غیر از NPY هم اثر داشته باشد. چرا که موشهایی که هم از نظر لپتین و هم در NPY جهش (mutation) دارند، باز هم چاق هستند. لپتین دارای آثار محیطی نیز هست که در این قسمت اثر آن مهار رهایش پایه انسولین از پانکراس و افزایش حساسیت محیطی به انسولین است. در مجموع می‌توان گفت ویژگیهای فیزیولوژیک لپتین بیانگر این است که این هورمون به‌عنوان یک عامل تنظیم‌کننده ذخایر چربی پیکری (سوماتیک) است. اگر ذخایر چربی کم باشد، این ماده کمتر ترشح می‌شود و در نتیجه پرخوری و افزایش وزن ایجاد می‌گردد. همان‌گونه که در ابتدا اشاره شد، ژن ob به موشهای با زمینه ژنتیکی مختلف وارد شده است و مشاهده شده که شدت و الگوی اختلالات متابولیک با هم فرق دارد. بنابراین می‌توان گفت که این ژن جهش یافته به تنهایی مسؤول اختلال متابولیک مشاهده‌شده نیست بلکه تداخل آن با زمینه ژنتیکی باعث بروز کامل اختلال می‌گردد. در ادامه مثالی از این مورد ذکر خواهد شد (۱، ۶، ۱۲-۱۴).

۶- C57 BL/KS db/db Mice

در موشهای نژاد C57 BL/KS در اثر یک جهش خودبخود، ژن دیابتی db وارد شده است. این ژن یک ژن

بروز و ظهور دارد. در ادامه در مورد اثر این زمینه‌های ژنتیکی بر عملکرد ژن ob توضیح داده خواهد شد ولی به هر حال منظور از ob/ob Mice در واقع همین موش BL/6 همراه با ژن ob است. از نظر خصوصیات همان‌گونه که گفته شد، تظاهر اصلی در این نژاد چاقی است؛ ضمن اینکه مقاومت انسولینی شدید، هیپرانسولینمی ۱۰ تا ۵۰ برابر حالت طبیعی، هیپرگلیسمی متوسط و هیپرپلازی و هیپرتروفی سلولهای بتا از دیگر عوارض این بیماری هستند. موشهای ob/ob نازیند و تکثیر آنها از طریق موشهای هتروزیگوت (ob/+) انجام می‌شود. سندرم دیابتی این حیوانات با گذشت زمان فروکش می‌کند. انسولین پلاسمایی و مقاومت انسولینی و وزن چربی بدن در سال دوم زندگی کاهش می‌یابد و جالب اینکه این موشها علی‌رغم هیپرانسولینمی، عوارض دیررس دیابت را نشان نمی‌دهند.

از نظر علت بروز این بیماری همان‌گونه که گفته شد، اختلال مشاهده شده، موتاسیون در یک ژن است که این ژن مسوول ساخت پروتئینی با ۱۶۷ اسید آمینه به نام «لپتین» می‌باشد. موشهای ob/ob قادر به ساخت این پروتئین نیستند. مشاهده شده که تزریق درون صفاقی یا داخل مایع مغزی- نخاعی لپتین به این موشها باعث از دست رفتن وزن، کاهش غذا خوردن و افزایش فعالیت بدنی می‌گردد. در حالت فیزیولوژیک، لپتین از بافت ذخیره چربی پیکری (somatic) آزاد می‌شود و به نظر می‌رسد که

خفیف‌تر است. اما جالب اینکه علائم در موش BL/KS ob/ob هم شبیه موش BL/KS db/db است و در مقابل علائم در موش BL/6 db/db نیز مشابه BL/6 ob/ob می‌باشد.

۷- KK Mice

در سال ۱۹۵۷ در ژاپن یک نژاد موش مبتلا به پرخوری و چاقی متوسط و همچنین پلی‌اوری مشاهده گردید و KK Mice نامیده شد. بعداً این موش با نژادهای BL/6 (زمینه ژنتیکی موش ob/ob) اختلاط داده شد که باعث پیدایش موش KKBL (یا دورگه تورنتو-KK) گردید. در موش KK اصلی، علائم دیابت زمانی مشاهده می‌شود که حیوان در معرض رژیم غذایی پرکالری باشد ولی در موش KKBL، در رژیم غذایی معمولی هم سندرم دیابتی مشاهده می‌گردد.

چاقی و هیپرانسولینمی موشهای KK به اندازه موش ob/ob بارز نیست و در جنس نر برجسته‌تر از ماده است ولی از سوی دیگر هیپرگلیسمی آنها بیشتر از موشهای ob/ob می‌باشد. افزایش وزن و مقاومت به انسولین در ماه دوم تا سوم زندگی اتفاق می‌افتد، در حدود پنج ماهگی به حداکثر می‌رسد و در ۹-۱۲ ماهگی به حالت طبیعی برمی‌گردد. طول عمر این موشها از موشهای غیردیابتی هم‌نژاد به مقدار واضحی کوتاهتر است. از بین عوارض دیررس دیابت ضایعات میکروآنژیوپاتی و گلومرولی در آنها گزارش شده است. این مدل برای مطالعه مقاومت به انسولین کبد و عضلات و همچنین برای بررسی اثر داروهای ضد دیابت مناسب ذکر شده است. موشهای KK از نظر ژنتیکی و ژن مسؤل بیماری چندان مشخص نیستند و پیشنهاد شده است که وراثت آنها پلی ژنیک است (۳، ۶، ۱۴).

۸- NZO Mice

این موشها از یک کلونی مخلوط موشهای نیوزیلندی و با تکثیر انتخابی موشهای چاق، بعد از دوازده نسل به دست آمده‌اند. در طی ده هفته اول زندگی وزن بدن حیوان به مقدار قابل توجهی افزایش می‌یابد و در ۱۰-۱۲ ماهگی به حداکثر خود می‌رسد. در کنار آن هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی وجود دارد. شدت هیپرانسولینمی بسته به کلونی موش NZO فرق می‌کند ولی عموماً کمتر از موش ob/ob یا KK است در حالی که هیپرگلیسمی می‌تواند

موتاسیونی اتوزومال مغلوب بر روی کروموزوم ۴ است. البته موشهای BL/KS db/db هم مثل موشهای BL/6 ob/ob نازا هستند و برای تکثیر آنها از حاملهای هتروزیگوت (db/+) استفاده می‌گردد که ۲۵٪ فرزندانشان دیابتی می‌شوند.

از نظر علائم، این موشها در حدود یک ماهگی هیپرانسولینمیک هستند و افزایش وزن دارند. در ۲ تا ۳ ماهگی علی‌رغم اینکه انسولین خون ۶ تا ۱۰ برابر حالت عادی است، هیپرگلیسمی به ۴۰۰-۶۰۰ mg/dl می‌رسد. بعد از این اوج (peak)، هیپرانسولینمی شروع به کاهش می‌کند و تخریب سلولهای بتا آغاز می‌گردد و به حدی می‌رسد که ترشح انسولین کاملاً قطع می‌شود. حیوان وزنش را از دست می‌دهد، دچار کتوز می‌شود و کلاً بیش از ده ماه عمر نمی‌کند.

در این نژاد عوارض کلیوی و ریزعروقی (microvascular) دیابت مشاهده می‌شود که با کنترل قند خون کاهش می‌یابد. به‌طور کلی این مدل برای بررسی عوارض دیابت که مربوط به هیپرگلیسمی و مسیر پلی‌اول هستند، مفید می‌باشد.

از نظر علت بروز بیماری، به نظر می‌رسد جهشی که در کروموزوم ۴ اتفاق افتاده است، باعث شده که گیرنده‌های لپتین اختلال کارکرد پیدا کنند یعنی در واقع نوعی مقاومت به لپتین پدید بیاید. به همین خاطر برخلاف موشهای BL/6 ob/ob که تزریق لپتین علائمشان را برطرف می‌کرد، در اینجا تزریق لپتین اثری ندارد.

همان‌گونه که در بحث موش BL/6 ob/ob اشاره شد، ژن جهش یافته به‌تنهایی مسؤل اختلال متابولیک نیست بلکه تداخل آن با زمینه ژنتیکی حیوان، الگوی بیماری را تعیین می‌کند. مثال واضح در این مورد، ژنهای ob و db و زمینه‌های ژنتیکی BL/6 و BL/KS می‌باشد. اشاره شد که موش BL/KS db/db در دو تا سه ماهگی دچار هیپرگلیسمی شدید می‌شود و بعد ترشح انسولین متوقف شده، حیوان لاغر می‌شود و در حدود ده ماهگی می‌میرد. در مقابل، موش BL/6 ob/ob هیپرگلیسمی ضعیف‌تری دارد و هیپرانسولینمی و چاقی تا آخر عمر باقی می‌ماند. حیوان ۱۸-۲۰ ماه عمر می‌کند و کلاً دیابت در این حیوان

هیپرلیپیدمی شدیدی که دارند، مدل مناسبی برای بررسی داروهای ضد چربی به‌ویژه مهارکننده‌های سنتز کلسترول در نظر گرفته شده‌اند. به عبارت دیگر رتهای Fa/Fa تاکنون بیشتر به عنوان مدلی از چاقی مطرح بوده‌اند تا مدلی برای دیابت نوع ۲ که علت آن چاقی شدید و هیپرگلیسمی ضعیف آنها است. هرچند به نظر می‌رسد چنین دیدگاهی کاملاً درست نباشد چراکه به هر حال این حیوانات دچار مقاومت به انسولین، اختلال تحمل گلوکز و هیپرانسولینمی شدید هستند. به علاوه اخیراً "محققى با تکثیر انتخابی این رت‌ها در ده نسل (انتخاب بالاترین قند خون در هر نسل) رت‌هایی به نام 2DF/Drt-Fa تولید کرده که قند خون آنها به ۴۰۰ mg/dl می‌رسد و از طرفی چاقی و هیپرانسولینمی کمتری دارند و مدل مناسب‌تری برای دیابت نوع ۲ به نظر می‌رسند.

از نظر علت بروز این سندرم، همان‌گونه که اشاره شد، این رت‌ها در کروموزوم ۵ یک ژن جهش یافته به نام Fa دارند که باعث اختلال در کارکرد گیرنده لپتین می‌شود (شبیه موتاسیون db) و در واقع مقاومت به لپتین وجود دارد (۲، ۳، ۶).

۱۰- Wistar Diabetic Kyoto Rat (WDF/Ta-Fa) این رت که معمولاً "رت چاق ویستار نامیده می‌شود از انتقال ژن چاقی (Fa) از رت زوکر به رت ویستار Kyoto در ژاپن به‌دست آمده است. رت‌های ویستار در مقایسه با رت‌های زوکر، چاقی و هیپرلیپیدمی کمتری دارند ولی اختلال تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین در آنها شدیدتر است، ضمن اینکه هیپرگلیسمی آنها هم شدیدتر بوده ممکن است قند خونشان به ۳۰۰ mg/dl برسد. به نظر می‌رسد که این رت برای پژوهش درباره دیابت نوع ۲ مناسب‌تر از رت زوکر باشد به‌ویژه که این رت‌ها تمایل به پرفشاری خون (hypertension) هم دارند (۳).

۱۱- (SHR/N-CP) Spontaneously Hypertensive, Diabetic Corpulent Rat این ژن جهش یافته CP (از کلمه Corpulent به معنی چاق) آلل ژن Fa می‌باشد و نخستین بار توسط Koletsky شناسایی گردیده است. ژن CP باعث تولید لپتینی می‌شود که قادر به فعال کردن گیرنده خود نیست. بعداً این ژن

برجسته‌تر باشد. مقاومت محیطی به انسولین زیاد است به طوری که ۲۰ U/kg انسولین به مقدار خفیفی قند خون را کاهش می‌دهد؛ در حالی که در موشهای سالم نیوزیلندی حداکثر دوز قابل تحمل ۰/۴ U/kg است.

مرحله اول ترشح انسولین در این موشها مختل شده است و به نظر می‌رسد که در متابولیسم گلوکز توسط سلولهای بتا هم اختلال وجود داشته باشد. این مدل برای مطالعه متابولیسم گلوکز در سلولهای بتا و ارتباط تحریک سلولهای بتا با ترشح انسولین مناسب است. از نظر ژنتیکی عیب موشهای NZO دقیقاً مشخص نیست و مثل موشهای KK وراثتی پلی‌ژنیک دارند. در تکثیر متوالی بسته به اینکه تکثیر تصادفی باشد یا تکثیر فرزندان با یکدیگر انجام شود، تفاوت در ویژگیهای آنها پدید می‌آید و کلاً تکثیر یکنواخت آنها مشکل است (۳، ۶، ۱۴).

B- رت‌های مبتلا به سندرم دیابت و چاقی ژنتیک

۹- Zucker Fa/Fa Rat

این مدل رت توسط دو محقق به نام زوکر شناسایی شده است و به خاطر چاقی همراه با مقاومت انسولین به صورت گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. ژن معیوبی که در این نژاد تشخیص داده شده است، ژن Fa (از کلمه Fatty) بر روی کروموزوم ۵ می‌باشد که به صورت اتوزومال مغلوب باعث انتقال بیماری می‌گردد. رت‌های هوموزیگوت از نظر ژن Fa، پرخوری و چاقی شدید دارند به طوری که ترجیح می‌دهند در قفس روی پشتشان لم بدهند تا اینکه روی پایشان باشند. علاوه بر چاقی، این رت‌ها دچار هیپرانسولینمی شدید و هیپرگلیسمی خفیف هستند که تا آخر عمرشان باقی می‌ماند. جنس ماده کلاً نازاست و جنس نر باروری کمی دارد. برای تکثیر این نژاد هم از رت‌های هتروزیگوت (Fa/+) استفاده می‌شود. به طور کلی علائم رتهای زوکر شباهت زیادی به موشهای ob/ob (از نظر چاقی زیاد و هیپرگلیسمی خفیف) دارد.

با وجودی که رت‌ها دچار هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین هستند، عوارض دیررس دیابت از جمله مشکلات عروقی در این رت‌ها پدید نمی‌آید. از طرفی با توجه به

می‌شوند. به نظر می‌رسد که سیستم متابولیک این حیوانات در سازش با دریافت انرژی زیاد محدودیت دارد. دو نمونه از این نوع مدل حیوانی دیابت ذکر می‌شود:

۱۳- *Psammomys obesus* Sand rat

این حیوان در واقع یک نوع جربیل است که در شنهای ساحل زندگی می‌کند. زیستگاه طبیعی این حیوان شمال آفریقا و شرق مدیترانه است و در این جاها رژیم علف‌خواری دارد. وقتی این حیوان از زیستگاه طبیعی‌اش به آمریکا برده شد و رژیم معمولی جوانگان آزمایشگاهی به او داده شد، دچار دیابتی گردید. شدت علائم در حیوانات مختلف فرق دارد و از مقاومت به انسولین و افزایش وزن در موارد خفیف شروع می‌شود و در موارد شدید و با گذشت زمان هیپرگلیسمی، قطع ترشح انسولین و کتوز پدید می‌آید. مشاهده شده که در این حیوانات، تعداد گیرنده‌های انسولین کبد و تمایل پیوند به این گیرنده‌ها کمتر از رت آلبینو است. این حیوان مدل مناسبی برای آترواسکلروز وابسته به دیابت است که به رژیم غذایی و درمان دارویی حساس می‌باشد (۲، ۳).

۱۴- میمون هندی (*Macaca mulatta*)

این حیوان وقتی در محیط مصنوعی نگهداری می‌شود، به دلیل دسترسی به غذای زیاد و تحرک کم، به تدریج مبتلا به دیابت نوع ۲ مبتلا می‌شود. در مراحل اولیه، هیپرانسولینمی و افزایش وزن اتفاق می‌افتد ولی بعداً "به تدریج هیپرگلیسمیک شده و غلظت انسولین خون شروع به کاهش می‌کند. در میمون‌های ۱۰-۲۰ ساله دیابت کامل به صورت کاهش وزن و نارسایی سلولهای بتا اتفاق می‌افتد.

D- دیابت ناشی از تکثیر انتخابی در جمعیت طبیعی

در اغلب مواردی که تاکنون ذکر شدند، حیوان به صورت تصادفی یا با دستکاری ژنتیکی دیابتی شده بود ولی بر اساس نظریه‌ای که وجود دارد، می‌توان با استفاده از تکثیر انتخابی متوالی در جمعیت طبیعی رت‌ها و انتخاب ۱۰٪ بالایی فرزندان از نظر تحمل گلوکز، دیابت نوع ۲ ایجاد کرد. این کار در مورد رت‌های ویستار انجام شده است و بعد از ده نسل رت‌های دیابتی حاصل شده‌اند. این رت‌ها که GK نامیده شده‌اند، با تکثیر بیشتر تا ۳۵ نسل تغییر بیشتری

جهش یافته به نژادهای مختلف از جمله نوع خاصی از رت SHR به نام SHR/N وارد شده و رت SHR/N-CP حاصل شده است که رت‌هایی چاق، فشارخونی، هیپرانسولینمیک و هیپرلیپوپروتینمیک و مبتلا به اختلال تحمل گلوکز هستند. عارضه دیابتی اختصاصی در این رت‌ها، پروتئینوری و گلوومرولوپاتی زودرس است که رژیم غذایی طولانی‌مدت حاوی ساکاروز این تغییرات گلوومرولی را تشدید می‌کند؛ از این رو این مدل برای مطالعه اثر هیپرانسولینمی، پرفشاری خون و تغذیه بر ضایعات کلیوی مناسب است (۳، ۱۵).

۱۲- *LA-CP Rat* : jcr

این نژاد از رت‌های LA/N-CP مشتق شده است و برخلاف بسیاری دیگر از مدل‌های دیابت نوع ۲ از جمله رت Fa/Fa و SHR/N-CP که عوارض قلبی-عروقی ندارند، این رت‌ها ضایعات آترواسکلروتیک زودرس نشان می‌دهند؛ به طوری که در سن ۹ ماهگی تقریباً ۱۰٪ حیوانات ضایعات آترواسکلروتیک را در عروق بزرگ خود نشان می‌دهند. جالب اینکه اگر این حیوانات روزی ۶ تا ۱۰ کیلومتر دوامده شوند و رژیم غذایی آنها کنترل گردد، دچار آترواسکلروز نمی‌شوند. هیپرانسولینمی، هیپرلیپیدمی و چاقی از علائم اصلی این حیوانات است ولی عیب آنها به عنوان مدل دیابت نوع ۲، نرموگلیسمیک بودن در حالت ناشتا است.

در مجموع رت *jcr: LA-CP* مدل حیوانی مناسبی برای مطالعه بیماریهای عروقی آترواسکلروتیک در زمینه دیابت است. قبل از دستیابی به این مدل، آترواسکلروز بیشتر از طریق مدل‌هایی غیر از جواندگان قابل بررسی بوده است چرا که رت اصولاً "حیوانی مقاوم به آترواسکلروز است و موش هم به دلیل کوچکی عروق مدل مناسبی نمی‌باشد (۱، ۳).

C- دیابت نوع ۲ ناشی از تغذیه

برخلاف حیواناتی که برپایه ویژگیهای ژنتیکی به صورت خودبخود دچار دیابت می‌شوند و تغذیه در آنها تنها می‌تواند نقش کمکی یا فرعی داشته باشد، چند زیرگونه حیوانی غیردیابتی وجود دارند که در صورت قرار گرفتن در معرض رژیم غذایی با انرژی فراوان دچار دیابت نوع ۲

شبکیه‌ای در آنها ظاهر می‌شود. از این مدل برای بررسی نقش مصرف زیاد ساکاروز در پیدایش دیابت استفاده می‌شود.

۱۶- رت *ess* با دیابت نوع ۲ خودبخود و دیررس در اثر تکثیر متوالی حیوانات نزدیک به هم در آرژانتین حاصل شده است. در ۲ ماهگی تحمل گلوکز مختل می‌شود. در حدود یک سالگی دیابت بروز می‌کند و از دست رفتن تدریجی سلولهای بتا اتفاق می‌افتد. محدودیت کالری پیشرفت بیماری را کند می‌کند و در مقابل، رژیم غذایی پرانرژی آغاز بیماری را جلو می‌اندازد و شدت آن را بیشتر می‌نماید. عوارض دیررس دیابت شامل عوارض کلیوی، عصبی و عدسی چشم در آنها ظاهر می‌شود (۳، ۶).

از نظر شدت دیابت پیدا نمی‌کنند. از نظر عوارض دیررس دیابت، در آنها گلوومرولوپاتی و نوروپاتی ایجاد می‌شود.

۱۵- Cohen Rat

مثل رت *GK*، حاصل تکثیر انتخابی‌اند. ضمن تکثیر، رژیم غنی از ساکاروز دریافت کرده‌اند و در نسل چهارم تا پنجم دیابت ظاهر شده است. در این مورد علاوه بر ۱۰٪ بالایی، ۱۰٪ پایینی هم انتخاب شده‌اند که در نسل پنجم علی‌رغم مصرف رژیم غنی از ساکاروز، حالت نرموگلیسمیک آنها حفظ شده است. در نسل پنجم، رت‌های دیابتی هیپرگلیسمیک و مقاوم به انسولین هستند ولی چاق نیستند. ابتدا هیپرانسولینمی و بعد هیپوانسولینمی بروز می‌کند. عوارض مختلف دیابت از جمله عوارض کلیوی و

خصوصیات مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲ (۳)

گونه	اختلالات متابولیک - آندوکراین	وضعیت پانکراس	عوارض	مزیت پژوهشی
C57 BL/6j ob mice	چاقی، هیپرانسولینمی، مقاومت به انسولین	افزایش ترشح انسولین، هیپرپلازی و هیپرتروفی سلولهای بتا	نازایی، عوارض درازمدت ناچیز	عوامل نوروآندوکراین، پاسخ هیپوتالاموس به انسولین
KK mice	چاقی ناشی از تغذیه بیش از حد، مقاومت به انسولین، هیپرگلیسمی	شبهه موش <i>ob</i>	میکروآنژیوپاتی، نفروپاتی	مقاومت به انسولین کبد و عضلات، داروهای ضد دیابت
NZO mice	چاقی، مقاومت به انسولین، انسولینمی کمتر از موش <i>ob</i>	حذف فاز اول ترشح و در عین حال ترشح بیش از حد، اختلال در متابولیسم گلوکز در سلولهای بتا	عوارض کلیوی که لزوماً مربوط به دیابت نیستند.	متابولیسم گلوکز در جزایر پانکراس، جفت شدن تحریک و ترشح، توزیع چربی بدن
C57 BL/KS db mice	هیپرانسولینمی با چاقی، سپس هیپوانسولینمی و کتوز، پرخوری، پاسخ کم گیرنده‌های انسولین	هیپرتروفی سلولهای بتا و به دنبال آن تخریب سلولهای بتا	عوارض کلیوی و عروقی، نوروپاتی که لزوماً مربوط به مسیر پلی اول نیست.	اثر ژنتیک و تغذیه بر تکثیر و زنده ماندن سلولهای بتا، داروهای که مقاومت به انسولین را تحت تاثیر قرار می‌دهند.
Zucker Fa and ZDF/Drt Fa Rats	چاقی، پرخوری، هیپرانسولینمی شبیه موش <i>ob</i> ، هیپرلیپیدمی	افزایش پایدار ترشح انسولین	تغییرات کلیوی، پرفشاری خون احتمالی، نازایی	آثار نوروآندوکراین، اثر انسولین بر گلوکونئوژنز و لیپوژنز، مکانیسم‌های افزایش ترشح سلولهای بتا، داروهای ضد دیابت (ZDF/Drt Fa)
SHR/N-CP Rat	چاقی، هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین که با رژیم پرساکاروز تشدید می‌شود، پرفشاری خون، هیپرلیپیدمی	افزایش ترشح طولانی‌مدت و هیپرپلازی	تغییرات شدید و منتشر ندولار گومرولی	ارتباط متقابل هیپرانسولینمی، پرفشاری خون و تغذیه بر عوارض کلیوی، اقدامات پیشگیری کننده

ادامه دارد

خصوصیات مدل‌های حیوانی دیابت نوع ۲ (ادامه)

اقدامات پیشگیری کننده از جمله بلوک کانالهای کلسیم، عوارض هیپرانسولینمی	عوارض ایسکمیک	شش‌بیه رت	چاقی، هیپرانسولینمی، مقاومت به انسولین، پرفشاری خون، هیپرلیپیدمی	jcr : LA-CP Rat
عوارض هیپرانسولینمی مقاومت به انسولین ناشی از تغذیه بیش از حد	آب مروارید، ماکروآنژیوپاتی، عوارض کلیوی، نوروپاتی همراه با هیپرالژزی	ابتدا ترشح بیش از حد همراه با هیپرپلازی و سپس تغییرات نکروتیک	هیپرانسولینمی ناشی از تغذیه بیش از حد، چاقی و هیپرلیپیدمی، سپس هیپوانسولینمی و هیپرگلیسمی شدید، لاغری و کتوز	Sand Rat
اختلال ترشح انسولین، اثر داروها بر دیابت متوسط ناشی از مقاومت به انسولین	نوروپاتی و نوروپاتی	تغییر شکل جزایر و اختلال ترشح، از دست رفتن تدریجی سلولهای بتا	هیپرگلیسمی خفیف، عدم چاقی، مقاومت به انسولین، عدم کتوز	GK Rat
اثر متقابل رژیم پرساکاروز و کم مس (Cu ²⁺) بر ایجاد دیابت	نوروپاتی، رتیونپاتی و استئوپاتی	نقص فаз اول ترشح و نقص ترشح ناشی از تحریک	هیپرگلیسمی، هیپرانسولینمی گذرا و سپس دیابت کامل	Cohen Rat
اثر مخرب پرخوری بدون چاقی، منشأ و الگوی تغییرات جزایر	آب مروارید، نوروپاتی، عوارض کلیوی توبولار و گلومولار	عوارض فیبروتیک، واکوئولیزه شدن جزایر، تخریب سلولهای بتا	ابتدا اختلال تحمل گلوکز و سپس هیپوانسولینمی	ess Rat

مآخذ

- Clark TA, Pierce GN. Cardiovascular complication of non-insulin-dependent diabetes the JCR : LA-cp rat. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 2000; 43: 1-10.
- Mathe D. Dyslipidemia and diabetes : animal models. *Diabetes and Metabolism (Paris)* 1995; 21: 106-11.
- Shafir E. Animal models of non-insulin dependent diabetes. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1992; 8: 179-208.
- Ling L. Streptozotocin. *Free radical and radiation biology program*. Iowa, The University of Iowa; 2001.
- Rossini AA, Like AA, Chick WL, Appel MC. Studies of streptozotocin-induced insulinitis and diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1977; 74: 2485-9.
- Anonymous antidiabetic activity. In: Vogel HG, Vogel WH (editors). *Drug Discovery and Evaluation*. Berlin: Springer; 1997. p 535-46.
- صادقی، عباس. مقایسه اثرات پایین‌آورنگی قند خون درخت شاه توت (*Morus nigra*) و درخت توت سفید (*Morus alba*) بر موش سفید کوچک. پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی. مشهد. دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ سال تحصیلی ۱۳۷۵-۱۳۷۶.
- Hosseinzadeh H, Ramezani M, Danaei R. Antihyperglycemic effect and acute toxicity of *Securigera securidaca* L. seed extracts in mice. *Phytotherapy Research* 2003; [article in press].
- حسین‌زاده، حسین؛ ایلامی، فرید. بررسی اثر ضد درد باکلوفن در موشهای دیابتی شده با آلوکسان. *مجله دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۰؛ دوره ۱ (شماره ۱): ۵۳-۵۷.
- Hosseinzadeh H, Haddad Khodaparast MH, Shokoohzadeh H. Antihyperglycemic activity of *salvia leriifolia* benth. leaf and seed extracts in mice. *Iranian Journal of Medical Sciences* 1993; 23: 94-8.
- Nakhoda AF, Like AA, Chappel CI, Murray FT, Marliiss EB. The spontaneously diabetic wistar rat. *Diabetes* 1976; 26: 100-12.
- McDuffie M. Genetics of autoimmune diabetes in animal models. *Current Opinion in Immunology* 1998; 10: 704-9.

13. Stearns SB, Benzo CA. Glucagon insulin relationships in genetically diabetic (db/db) and in streptozotocin induced diabetic mice. *Hormone and Metabolic Research* 1978; 10 :20-3.
14. Herberg L, Coleman DL. Laboratory animals exhibiting obesity and diabetes syndromes. *Metabolism* 1977; 26: 59-99.
15. Leibel RL, Chung WK, Chua SC. The molecular genetics of rodent single gene obesities. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272: 31937-40.
16. Clarkson TB, Koritnik DR, Weingard KW, Miller LC. Nonhuman primate models of atherosclerosis : potential for the study of diabetes mellitus and hyperinsulinemia. *Metabolism* 1985; 34: 51-9.