پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۲۹، شماره ۴، زمستان ۸۴، صفحات ۳۴۳ تا ۳۵۰

Original Article

اثر استرس روانی مزمن بر متابولیسم کربوهیدرات در موش صحرایی

حمیرا زردوز[۱]، صالح زاهدی‌اصل[۲]، محمدکاظم غریب‌ناصری[۱]، مهدی هدایتی[۲]

[۱] گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور، اهواز
[۲] مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *مطالعات متعدد اثرات مهم استرس بر متابولیسم کربوهیدرات را نشان داده‌اند. شواهدی مبنی بر اثر استرس درالقاء دیابت نوع ۱و۲ وجود دارند، با این حال تاثیر استرس روانی کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است. در تحقیق حاضر نقش استرس روانی بر متابولیسم کربوهیدرات در موش صحرایی نر بررسی شده است.*

روش بررسی: *حیوانات به دو گروه مساوی کنترل و آزمون (هر گروه ۸ سر) تقسیم شدند. در روزهای اول، پانزدهم و سی‌ام آزمایش، از دم حیوانات ناشتا خونگیری به عمل آمد، سپس تست تحمل گلوکز خوراکی در این حیوانات انجام شد. استرسورهای محدود کنندهٔ مختلف روزانه دوبار در حیوانات گروه آزمون استفاده می‌شد. گلوکز با روش گلوکز اکسیداز، انسولین با استفاده از کیت RIA (رادیو ایمنواسی)، انسولین و کورتیکوسترون با استفاده از کیت RIA کورتیکوسترون Rat اندازه‌گیری شدند.*

یافته‌ها: *گلوکز ناشتای پلاسما در روز پانزدهم در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل و نسبت به روز اول در گروه آزمون افزایش معنی‌داری داشت. همچنین افزایش معنی‌دار گلوکز پلاسما ۱۵ و۶۰ دقیقه پس از انجام تست تحمل گلوکز خوراکی در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل در روزهای پانزدهم و سی‌ام مکنترله شد. غلظت انسولین ناشتای پلاسما در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل در روزهای پانزدهم و سی‌ام کاهش معنی‌داری را نشان داد. ۱۵و۶۰ دقیقه پس از انجام تست تحمل گلوکز خوراکی انسولین پلاسما در گروه آزمون بطور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل در روز پانزدهم کاهش یافت. غلظت کورتیکوسترون ناشتای پلاسما در روز پانزدهم در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل و همچنین نسبت به روز اول در گروه آزمون افزایش معنی‌داری را نشان داد. در گروه آزمون غلظت کورتیکوسترون پلاسما بلافاصله پس از اعمال استرس تنها در روز اول بطور معنی‌داری نسبت به قبل از اعمال استرس افزایش یافت.*

نتیجه‌گیری: *از نتایج تحقیق حاضر می‌توان نتیجه گرفت که استرس روانی مزمن نیز می‌تواند در متابولیسم گلوکز اختلال ایجاد نماید و این اثر ممکن است ناشی از تغییر در میزان ترشح انسولین و/یا کورتیکوسترون باشد. با این وجود نقش سایر هورمون‌های استرسی نیز در این زمینه می‌بایست مورد توجه قرار گیرد.*

واژگان کلیدی: *استرس، گلوکز، تست تحمل گلوکز، انسولین، کورتیکوسترون، موش صحرایی.*

مقدمه

استرس به شرایطی اطلاق می‌شود که در آن مغز مقدار تحریک را بیش از اندازه و یا کیفیت تحریک را تهدیدکننده ارزیابی می‌نماید (۱). مواجهه با شرایط مخاطره‌آمیز (استرسور) سبب آغاز پاسخهای تطابقی مهمی جهت مقابلهٔ ارگانیسم با تغییرات محیط می‌شود (۲،۳). یک استرس حاد و مناسب می‌تواند کارآیی فرد را بالا برده و بنابراین در موارد معینی مفید واقع شود (۴). با این وجود زمانی‌که استرس طولانی و یا تکراری شود می‌تواند بسیار مضر باشد (۳). استرس موجب رها

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه فیزیولوژی، حمیرا زردوز
(**email:** h-zardooz@hotmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸٤/٦/۱۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸٤/۱۰/۱۱

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

شدن هورمون‌هایی می‌شود که بطور کلی هورمون‌های استرسی نامیده می‌شوند. از جمله این هورمون‌ها کاتکولامین‌های بخش مرکزی غده فوق کلیوی، گلوکوکورتیکوئیدهای بخش قشری غده فوق کلیوی و آدرنوکورتیکوتروپین هیپوفیز قدامی می‌باشند (۲،۵). در واقع در مواجهۀ ارگانیسم با طیف وسیعی از استرسورها سیستم‌های سمپاتیکی- فوق کلیوی و هیپوتالاموسی- هیپوفیزی- قشر فوق کلیوی بطور پیچیده‌ای جهت حفظ محیط داخلی با یکدیگر تعامل می‌کنند (۲).

افزایش سطح گلوکز پلاسما و یا سرم متعاقب کاربرد استرس‌های حاد (۶،۷) و مزمن (۸،۹) نشاندهندۀ اثر استرس در ایجاد اختلال در متابولیسم گلوکز می‌باشد که در مواردی با کاهش (۶) یا افزایش (۸) و حتی عدم تغییر (۹) انسولین پلاسما همراه می‌باشد. کاهش تحمل گلوکز نیز به عنوان نشانه‌ای از اختلال در متابولیسم گلوکز در مطالعات متعدد انسانی (۱۰،۱۱) و حیوانی (۸،۱۲) مکنترله شده است. استرس همچنین باعث افزایش مقاومت به انسولین در سلولهای مختلف می‌شود (۸،۱۳). برخی مطالعات انسانی نشان داده است که استرس قادر به القاء دیابت نوع ۱ (۱۴) و ۲ (۱۵) می‌باشد. در مطالعات حیوانی نیز مکنترله شده است که انواع مختلف استرسورها می‌توانند موجب القاء و یا مهار دیابت نوع ۱ در انواع مختلف مدلهای تجربی این بیماری شوند (۱۶،۱۷). در این راستا شواهد قوی‌تری نقش استرس را در دیابت نوع ۲ حمایت می‌کند (۱۸).

علیرغم شواهد موجود هنوز نقش دقیق استرس بخصوص استرس روانی در ایجاد دیابت مشخص نیست. در مطالعه حاضر اثر استرس روانی مزمن بر متابولیسم کربوهیدرات در موش صحرایی بررسی شده است.

مواد و روشها

حیوانات: در این بررسی از موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar (انستیتو پاستور ایران) استفاده شد. وزن موشها در شروع آزمایش ۱۷۰ الی ۲۵۰ گرم بود. حیوانات در دمای ۲±۲۲ درجه سانتیگراد در قفسها بصورت دو تایی نگهداری شدند. سیکل تاریکی ـ روشنایی ثابت (روشنایی از ۷ صبح الی ۷ عصر) تأمین شد. حیوانات به آب و غذای (پلت‌های استاندارد) کافی جز در زمان آزمایش دسترسی داشتند.

روش القای استرس: حیوانات به دو گروه مساوی کنترل و آزمون تقسیم شدند (هر گروه ۸ سر). استرس در دوره‌های ۱۵ و ۳۰ روزه به حیوانات گروه آزمون اعمال می‌شد. حیوانات گروه آزمون دو بار در روز هر بار به مدت یک ساعت با استرس مواجه می‌شدند. اولین مواجهه بین ساعت ۹ تا ۱۲ صبح و دومین مواجهه بین ساعت ۱۳ تا ۱۶ بعدازظهر صورت می‌گرفت. جهت به حداقل رساندن تطابق حیوانات با استرس، به طور تصادفی از ۴ نوع استرسور استفاده می‌شد (۱۹). استرسورهای مورد استفاده عبارت بودند از: پیچیدن حیوان در یک حوله و بستن آن با نوار، محدود کردن حیوان در یک جعبۀ پلکسی‌گلاس که دارای درپوش بود، محدود کردن حیوان در یک لولۀ پی وی سی که از هر دو سر بسته بود و بی‌حرکت کردن حیوان روی یک تخته از طریق بستن اندامها بوسیلۀ نوار به پایه‌های فلزی متصل به تخته. گروه کنترل در طی دورۀ آزمایش در محلی که دور از مکان اعمال استرس روی حیوانات گروه آزمون بود نگهداری می‌شد. برای به حداقل رساندن تشویش در حیوانات گروه کنترل، حیواناتی که با استرس مواجه می‌شدند ۱۵ دقیقه بعد به محل نگهداری حیوانات منتقل می‌شدند (۱۹).

نمونه‌گیری از خون و اندازه‌گیری گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون ناشتای پلاسما: خونگیری پس از بیهوشی سبک با اتر، از طریق بریدن انتهای دم با تیغ بیستوری انجام می‌شد (۲۰). حیوانات به مدت ۱۶ ساعت ناشتا بودند (۲۱). در هنگام شروع آزمایشها و نیز انتهای دوره‌های آزمایش (۱۵ و ۳۰ روز) پس از اندازه‌گیری وزن از هر حیوان ۱ میلی‌لیتر خون در لوله‌های اپندورف حاوی ۵ µl هپارین (۵۰۰۰U/ml) تهیه می‌شد (۲۲). پس از سانتریفوژ لوله‌ها به مدت ۵ دقیقه در ۳۰۰۰ دور در دقیقه و دمای ۴ درجه سانتیگراد، پلاسما جدا و برای اندازه‌گیری گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری می‌شد (۱۹). گلوکز پلاسما با روش گلوکز اکسیداز (شرکت پارس آزمون، ایران)، انسولین با استفاده از کیت RIA انسولین (شرکت دیاسورین Diasorin، شمارۀ کاتالوگ P2796، ایتالیا) و کورتیکوسترون با استفاده از کیت RIA کورتیکوسترون Rat (شرکت DRG، شمارۀ کاتالوگ RIA-1364، آلمان) اندازه‌گیری شدند. کیت انسولین مورد استفاده با انسولین موش صحرایی ۱۰۰٪ cross-reactivity داشت. ضریب تغییرات درون و برون آزمونی گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون به ترتیب ۲/۰۴٪، ۱۰/۶٪، ۷/۱٪ و ۹/۸۸٪، ۱۰/۸٪، ۶/۵٪ بود.

بررسی اثر القاء استرس بر تست تحمل گلوکز و اندازه گیری گلوکز و انسولین: برای این منظور از تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT=Oral glucose tolerance test) استفاده شد. حیوانات به مدت ۱۶ ساعت ناشتا بودند. گلوکز بصورت محلول

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

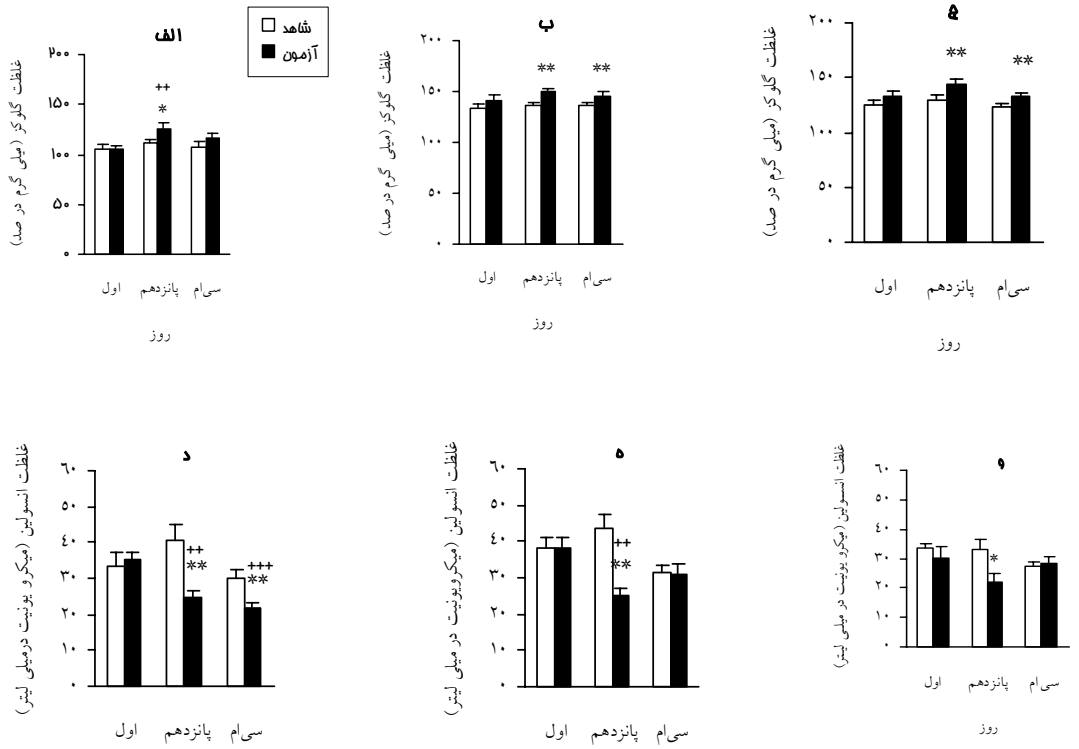
۴۵٪ و به میزان ۲ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از طریق لوله‌ای که وارد مری می‌گردید به حیوانات خورانده می‌شد (۲۱،۲۳). پس از ۱۵ و ۶۰ دقیقه نمونه‌های خون برای اندازه‌گیری غلظت‌های گلوکز و انسولین جمع‌آوری می‌شدند. خونگیری در این مورد نیز در هر دو گروه کنترل و آزمون در روزهای اول، پانزدهم و سی‌ام انجام می‌گرفت.

بررسی اثر القاء استرس بر غلظت کورتیکوسترون پلاسما: بلافاصله پس از القاء اولین استرس روزانه از حیوانات گروه آزمون در روزهای اول، پانزدهم و سی‌ام ، به روشی که قبلا ذکر شد، به منظور اندازه‌گیری غلظت کورتیکوسترون پلاسما خونگیری انجام می‌شد.

تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات بصورت mean±SEM غلظت گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون پلاسما بیان شده است. به منظور بررسی وجود اختلاف در گروه‌ها در روزهای مختلف از آنالیز واریانس یک طرفه و به منظور بررسی اختلاف میان گروه‌های کنترل و آزمون در روزهای مختلف از آنالیز واریانس دو طرفه به همراه آزمون توکی استفاده شد. P<۰/۰۵ مرز معنی‌دار بودن اختلافات در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

غلظت گلوکز پلاسما در حالت ناشتا و پس انجام تست تحمل گلوکز در روزهای مختلف در گروه‌های کنترل و آزمون: همانطور که در نمودار۱- الف نشان داده شده است در گروه آزمون افزایش معنی‌داری در غلظت گلوکز ناشتای پلاسما در روز پانزدهم نسبت به روز اول وجود دارد (p<۰/۰۱). همچنین غلظت گلوکز ناشتای پلاسما در روز پانزدهم در گروه آزمون (۱۲۶±۴/۷mg/dl) نسبت به گروه کنترل (۱۱۱±۳/۳mg/dl) بطور معنی‌داری افزایش یافته است (p<۰/۰۵). نتایج آزمایشهای حاضر نشان می‌دهند که در گروه آزمون ۱۵ و ۶۰ دقیقه پس از انجام تست تحمل گلوکز خوراکی غلظت گلوکز پلاسما در روزهای پانزدهم و سی‌ام در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی‌داری افزایش یافته است (p<۰/۰۱) (نمودارهای ۱- ب و۱- ج). در حالیکه ANOVA ی یکطرفه اختلاف معنی‌داری را بین روزهای مختلف و در دقایق مختلف پس از انجام تست تحمل گلوکز در گروه آزمون نشان نمی‌دهد (نمودارهای ۱- ب و۱- ج).

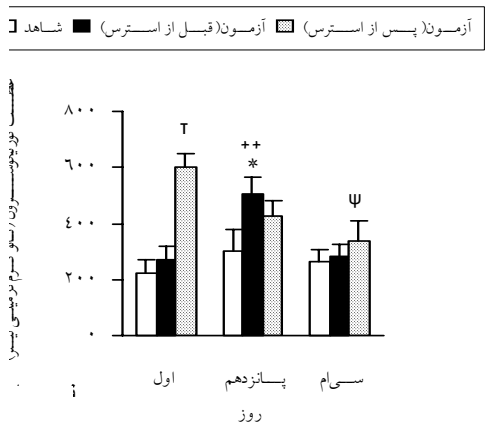


نمودار ۱- (الف) غلظت گلوکز ناشتای پلاسما، (ب) مقایسه گلوکز پلاسما ۱۵ دقیقه پس از تست تحمل گلوکز خوراکی، (ج) غلظت گلوکزپلاسما ۶۰ دقیقه پس ازتست تحمل گلوکز خوراکی، (د) غلظت انسولین ناشتای پلاسما، (ه) غلظت انسولین پلاسما ۱۵ دقیقه پس از تست تحمل گلوکز خوراکی، و (و) مقایسه انسولین پلاسما ۶۰ دقیقه پس از تست تحمل گلوکز خوراکی در روزهای اول، پانزدهم و سی‌ام بین گروه‌های کنترل و آزمون. هر نقطه بیانگر mean±SEM برای ۸ سر حیوان می‌باشد. $^{*}p<۰/۰۵$ ، $^{**}p<۰/۰۱$ نشان دهندة اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و $^{++}p<۰/۰۱$ و $^{+++}p<۰/۰۰۱$ نشان دهندة اختلاف

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

غلظت انسولین پلاسما در حالت ناشتا و پس انجام تست تحمل گلوکز در روزهای مختلف در گروه‌های کنترل و آزمون: غلظت انسولین ناشتای پلاسما در گروه آزمون در روزهای پانزدهم ($p<۰/۰۱$) و سی‌ام ($p<۰/۰۰۱$) بطور معنی‌داری نسبت به روز اول کاهش یافته است (نمودار ۱- د). همچنین کاهش معنی‌دار غلظت انسولین ناشتای پلاسما در روزهای پانزدهم و سی‌ام در گروه آزمون (روز پانزدهم: ۲۴/۷۰±۱/۸۸μU/ml، روز سی‌ام: ۲۱/۵۸±۱/۷۲μU/ml) در مقایسه با گروه کنترل (روز پانزدهم: ۴۰/۶۲±۴/۴۱μU/ml، روز سی‌ام: ۳۰/۱۹±۲/۴۵μU/ml) مشاهده می‌شود ($p<۰/۰۱$) (نمودار ۱- د).

نتایج حاصل از تست تحمل گلوکز خوراکی نشان می‌دهد که غلظت انسولین پلاسما در گروه آزمون ۱۵دقیقه پس از انجام تست تحمل گلوکز خوراکی در روز پانزدهم بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و همچنین در مقایسه با روز اول در گروه آزمون کاهش یافته است ($p<۰/۰۱$) (نمودار ۱– ه). نمودار ۱– و نشان می‌دهد که در زمان ۶۰ دقیقه پس از انجام تست تحمل گلوکز خوراکی در گروه آزمون کاهش معنی‌داری در روز پانزدهم نسبت به گروه کنترل وجود دارد ($p<۰/۰۵$).



نمودار ۲- مقایسهٔ تغییرات غلظت کورتیکوسترون پلاسما (در شرایط پایه و پس از اعمال استرس) بین گروه‌های آزمون و کنترل در روزهای اول، پانزدهم و سی‌ام آزمایش. هر نقطه بیانگر mean±SEM برای ۸ سر حیوان می‌باشد. $^{\times}p<۰/۰۵$، نشان دهندهٔ اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل و $^{++}p<۰/۰۱$ نشان دهندهٔ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه آزمون (قبل از استرس) است. $^{\tau}p<۰/۰۵$، نشان دهندهٔ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه آزمون (قبل از استرس) و $^{\Psi}p<۰/۰۱$ نشان دهندهٔ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه آزمون (پس از استرس) می‌باشد

اثر استرس بر غلظت کورتیکوسترون پلاسمای گروه آزمون و مقایسهٔ آن با گروه کنترل: نمودار ۲ نشان می‌دهد که غلظت کورتیکوسترون ناشتای پلاسما در روز پانزدهم در گروه آزمون (۵۰۴±۶۳ng/ml) نسبت به گروه کنترل (۲۹۸±۸۰ng/ml) بطور معنی‌داری افزایش یافته است ($p<۰/۰۵$). همچنین افزایش معنی‌دار غلظت کورتیکوسترون ناشتای پلاسما در گروه آزمون در روز پانزدهم در مقایسه با روز اول مشاهده می‌شود ($p<۰/۰۱$) (نمودار ۲).

غلظت کورتیکوسترون پلاسمای گروه آزمون پس از اعمال استرس در روزهای مختلف (با افزایش روزهای مواجهه با استرس) کاهش می‌یابد بطوری‌که در روز سی‌ام کاهش معنی‌دار غلظت کورتیکوسترون پلاسما پس از اعمال استرس در مقایسه با روز اول مشاهده می‌شود ($p<۰/۰۱$) (نمودار ۲). به این ترتیب غلظت کورتیکوسترون پلاسما پس از اعمال استرس تنها در روز اول آزمایش نسبت به قبل از اعمال استرس افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p<۰/۰۵$) (نمودار ۲).

بحث

نتایج مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که غلظت گلوکز ناشتای پلاسما در گروه استرس دیده در روز پانزدهم نسبت به گروه کنترل بطور معنی‌داری افزایش یافته است. افزایش معنی‌دار غلظت گلوکز پلاسما پس از انجام تست تحمل گلوکز خوراکی نیز در روزهای پانزدهم و سی‌ام در حیوانات استرس دیده مشاهده می‌شود.

غلظت انسولین ناشتای پلاسما کاهش معنی‌داری را در روزهای پانزدهم و سی‌ام در گروه آزمون نشان می‌دهد اما پس از انجام تست تحمل گلوکز خوراکی تنها در روز پانزدهم کاهش معنی‌دار غلظت انسولین پلاسما در حیوانات استرس دیده نسبت به حیوانات کنترل وجود دارد.

اعمال استرس روانی مزمن منجر به افزایش معنی‌دار غلظت کورتیکوسترون ناشتای پلاسما در روز پانزدهم آزمایش گردیده است. افزایش غلظت کورتیکوسترون پلاسما پس از اعمال استرس تنها در روز اول آزمایش نسبت به قبل از اعمال استرس معنی‌دارمی‌باشد.

افزایش گلوکز و کاهش انسولین پلاسما در روز پانزدهم در گروه آزمون با نتایج حاصل از مواجه کردن حاد موشهای

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

صحرایی با استرس شنای اجباری (Forced swimming) (استرس روانی) مطابقت دارد (۶). بنابراین به نظر می‌رسد که استرس روانی حاد و مزمن می‌توانند تغییرات مشابهی را در سطوح گلوکز و انسولین ایجاد نمایند. با وجود این برخی مطالعات نتایج متفاوتی را به دست آورده‌اند که حاکی از افزایش سطوح پلاسمایی گلوکز و انسولین (۸) و یا افزایش گلوکز بدون تغییر در غلظت انسولین (۷،۹) و حتی عدم تغییر سطوح گلوکز و انسولین (۶،۷) متعاقب اعمال استرس می‌باشد. تنوع در نتایج حاصل از آزمایشهای مختلف می‌تواند بعلت اختلاف در خصوصیات استرس (نوع، شدت، مدت زمان)، دفعات مواجهه با استرس و یا فواصل زمانی میان اعمال استرس‌ها باشد (۲۴). نتایج حاصل از مطالعهٔ حاضر و همچنین بسیاری از مطالعات دیگر نشان می‌دهد که تغییرات سطوح پلاسمایی انسولین و گلوکز در طی استرس با یکدیگر مرتبط نمی‌باشند (۶). افزایش غلظت گلوکز خون در طی استرس می‌تواند حاصل مکانیسم رها شدن کاتکولامین‌ها و گلوکوکورتیکوئیدها، که خود ناشی از فعال شدن سیستم‌های سمپاتیکی- فوق کلیوی (بخش مرکزی) و هیپوفیزی-فوق کلیوی (بخش قشری) می‌باشد (۱۸،۲۵) و همچنین مکانیسم مهار ترشح انسولین از طریق فعال شدن سیستم سمپاتیکی- فوق کلیوی (بخش مرکزی) (با دخالت رسپتورهای α- آدرنرژیکی) (۲۷-۲۵) باشد، که هر دو مکانیسم اثر افزایش دهنده در غلظت گلوکز خون دارند.

در مطالعهٔ حاضر غلظت کورتیکوسترون ناشتای پلاسما در روز پانزدهم در گروه آزمون بطور معنی‌داری افزایش یافته است که احتمالا به علت هیپرتروفی غدهٔ فوق‌کلیوی در اثر اعمال مکرر استرس می‌باشد (۲۸). کورتیکوسترون به‌عنوان یکی از هورمون‌های استرسی (۵) نه تنها موجب افزایش غلظت گلوکز پلاسما می‌شود بلکه اثر تحریکی روی سلول‌های بتای پانکراس داشته و در نتیجه موجب افزایش ترشح انسولین از این سلول‌ها می‌گردد (۲۷،۲۶). با این وجود در این مطالعه علیرغم افزایش کورتیکوسترون پلاسما غلظت انسولین کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. بنابراین، این احتمال وجود دارد که فعال شدن سیستم سمپاتیک متعاقب استرس، و به دنبال آن مهار ترشح انسولین از سلولهای بتای لانگرهانس (۲۷-۲۵) اثر تحریکی کورتیکوسترون افزایش یافته را بر ترشح انسولین (۲۷،۲۶) ب‌پوشاند. احتمال دیگری که در مورد کاهش ترشح انسولین وجود دارد، القاء افزایش کلیرانس کبدی انسولین توسط استرس می‌باشد. غلظتهای بالای کورتیکوسترون متعاقب مواجهه با استرس می‌تواند بیان ژن یک گیرنده هورمونی بنام PPARα (Peroxisome proliferator-activated receptor α) را در هسته سلولهای کبد موش صحرائی افزایش دهد (۲۹). نشان داده شده است که PPARα افزایش تعداد و اندازه پراکسیزوم‌ها را به همراه افزایش بیان برخی ژن‌های هدف که آنزیم‌های دخیل در مسیر اکسیداسیون بتای پراکسیزومی می‌باشند، خصوصا در جوندگان، کد می‌کند (۲۹). از آنجائی که پراکسیزوم‌های کبدی حاوی آنزیم تخریب‌کننده انسولین (IDE= Insulin degrading enzyme) نیز می‌باشند (۳۰). این احتمال وجود دارد که با افزایش غلظت کورتیکوسترون، بیان ژن IDE نیز افزایش یابد که بدین ترتیب تخریب انسولین نیز افزایش یافته و منجر به کاهش سطح انسولین پلاسما خواهد شد.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که استرس مزمن روانی همچنین قادر است تحمل گلوکز خوراکی را مختل نماید، بطوریکه غلظت گلوکز پلاسما ۱۵ و ۶۰ دقیقه پس از انجام تست تحمل گلوکز خوراکی در روزهای پانزدهم و سی‌ام در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. نتایج حاصله از آن جهت حائز اهمیت است که تست تحمل گلوکز خوراکی به عنوان یک تست اولیه و روشی قابل اعتماد جهت غربالگری دیابت استفاده می‌شود (۲۶،۳۱) و اختلال در تحمل گلوکز و همچنین اختلال در گلوکز ناشتا به عنوان مرحله‌ای واسطه‌ای غالبا قبل از شروع دیابت اتفاق می‌افتد (۳۱). تست تحمل گلوکز تزریقی یا IVGTT (Intravenous glucose tolerance test) در موشهای صحرائی بلافاصله پس از سه روز متوالی استرس شوک الکتریکی نیز یک عدم تحمل گلوکز را نسبت به گروه کنترل نشان داده است (۸). به این ترتیب شوک الکتریکی به عنوان یک استرس فیزیکی نیز نظیر استرس روانی تحمل گلوکز را کاهش می‌دهد. هر چند Yamaguchi و همکارش نشان دادند که شوک الکتریکی مزمن(۳ هفته)، که بطور تصادفی به موشهای صحرائی (با تغذیهٔ استاندارد) اعمال می‌شد، تغییری در تحمل گلوکز ایجاد نکرد (۳۲). بنابر این روش و برنامهٔ القاء استرس در بروز پاسخ‌های متفاوت مؤثر می‌باشد.

یافته‌های بررسی حاضر همچنین نشان می‌دهند که غلظت انسولین پلاسما پس از انجام تست تحمل گلوکز خوراکی در دقیقه‌های ۱۵ و۶۰ پس از انجام تست تنها در روز پانزدهم در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل بطور معنی‌داری کاهش می‌یابد. این کاهش می‌تواند یکی از علل اختلال در تحمل گلوکز مشاهده شده در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل باشد. یافته‌های موافق (۳۳) و مخالف (۱۰،۱۱) با نتایج، غلظت

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

انسولین متعاقب انجام تست تحمل گلوکز، مطالعهٔ حاضر نیز نشاندهندهٔ اثر نوع و شدت استرس و نیز طول دوره استرس در بروز پاسخهای مختلف می‌باشد (۲۴). در مطالعهٔ حاضر، در گروه کنترل افزایش نسبی انسولین در روز پانزدهم، در حالت ناشتا و ۱۵ دقیقه پس از تست تحمل گلوکز نسبت به روزهای اول و سی‌ام مشاهده می‌شود. با توجه به ضریب تغییرات اندازه‌گیری انسولین، که از مقدار قابل قبولی برخوردار است، تنها توجیه قابل تصور در این رابطه می‌تواند دخالت عامل زمان باشد. با توجه به اینکه گروه آزمون نیز در شرایط مشابه با گروه کنترل (به استثنای اعمال استرس) نگهداری و آزمایش می‌شدند، که در این صورت عامل احتمالی زمان روی هر دو گروه به طور یکسان اثر خواهد داشت، به نظر می‌رسد که اختلاف مشاهده شده بین دو گروه به دلیل تاثیر استرس در طول زمان است.

از سوی دیگر، یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که غلظتهای پایه گلوکز و کورتیکوسترون در روز سی‌ام تقریبا به غلظتهای قبل از مواجهه با استرس نزدیک می‌شوند. این نتیجه نشان‌دهنده احتمال تطابق حیوان با استرس می‌باشد (۲۴). اگرچه در این مطالعه چهار استرسور متفاوت بطور تصادفی جهت کاهش احتمال تطابق با استرس بکار رفته است، اما شاید به دلیل کم بودن نسبی فواصل میان کاربرد استرسورها و همچنین طولانی شدن دوره استرس، تطابق اتفاق افتاده است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که تطابق با استرس بطور معکوس با فاصله زمانی میان اعمال استرسورها ارتباط دارد (۲۴).

تطابق با استرس در افزایش غلظت کورتیکوسترون فقط در روز اول اعمال استرس نیز منعکس است. این نتایج با نتایج برخی از مطالعات دیگر مطابقت دارند. برای مثال، نشان داده شده است که در موشهای صحرائی، بدنبال مواجهه مکرر با استرسهایی مثل سروصدا (۳۴) غلظت کورتیکوسترون پلاسما کاهش می‌یابد. در مقابل، به دنبال استفاده از استرسورهای نسبتا شدیدتر نظیر استرس شوک الکتریکی (۳۵) نشانه‌ای از سازش با استرس دیده نشده و غلظت کورتیکوسترون پلاسما کماکان افزایش یافته است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که خواص استرسور بکار گرفته شده (نوع، شدت و تناوب آن) در کاهش واکنش هیپوفیزی-قشر فوق‌کلیوی در مقابل مواجهات مکرر با استرسور تعیین‌کننده می‌باشند (۲۴).

علیرغم کاهش معنی‌دار غلظت انسولین در حالت ناشتا در روز سی‌ام در گروه آزمون نسبت به گروه کنترل، غلظت انسولین در دقایق ۱۵ و ۶۰ پس از انجام تست تحمل گلوکز، در دو گروه تفاوت معنی‌داری ندارد. شاید علت این امر افزایش احتمالی حساسیت سلولهای بتای جزایر لانگرهانس موشهای استرس دیده، در روز سی‌ام در مقایسه با روز پانزدهم، نسبت به غلظت بالای گلوکز باشد (۳۶)، که ممکن است هورمونهای استرسی از جمله کورتیکوسترون در این امر دخالت داشته باشند (۲۶،۲۷،۳۷). اما با وجود عدم کاهش غلظت انسولین، همچنان غلظت گلوکز در گروه آزمون در روز سی‌ام در دقایق ۱۵ و ۶۰ نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. این نتیجه ممکن است به دلیل پاسخ سیستم سمپاتوآدرنال به استرس باشد که به نظر می‌رسد نسبت به استرس تطابق حاصل نکرده و احتمالا با کاهش برداشت گلوکز توسط عضله و بافت چربی (۲۶) در گروه آزمون، موجب افزایش غلظت گلوکز پلاسما نسبت به گروه کنترل، به دنبال مصرف غلظت بالایی از گلوکز، شده است.

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که استرس روانی مزمن می‌تواند با ایجاد اختلال در متابولیسم گلوکز که شاید ناشی از تغییر در میزان ترشح انسولین و کورتیکوسترون باشد، سبب القاء دیابت و یا حداقل زمینه‌ساز آن شود.

تشکر و قدردانی

هزینه این تحقیق توسط مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم‌پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی تامین شده است. نویسندگان برخود لازم می‌دانند از همکاری خانمها فرجی، سلیمی و خانم نسرین حسینی و آقایان علویان (عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز) و گودرزوند سپاسگزاری نمایند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

REFERENCES

1. Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response: The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. Ann N Y Acad Sci 1998;851:311-35.
2. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. Eur J Pharmacol 2003;463:235-72.
3. Sabban EL, Kvetnansky R. Stress-triggered activation of gene expression in catecholaminergic systems: dynamics of transcriptional events. Trends in Neurosciences 2001;24:91-8.
4. Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. Stress in cardiovascular diseases. Med Sci Monit 2002;8:RA93-101.
5. Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: Their interaction and regulation. Science 1984;224:452-9.
6. Armario A, Castellanos JM, Balasch J. Chronic noise stress and insulin secretion in male rats. Physiol Behav 1985;34:359-61.
7. Macho L, Fickova M, Zorad S, Kevetnansky R. Changes of insulin binding in rat tissues after exposure to stress. Physiol Res 1999;48:51-8.
8. Farias-Silva E, Sampaio-Barros MM, Amaral MEC, Carneiro EM, Boschero AC, Grassi-Kassisse DM, et al. Subsensitivity to insulin in adipocytes from rats submitted to foot-sock stress. Can J Physiol Pharmacol 2002;80:783-9.
9. Thiagarajan AB, Gleiter CH, Nutt DJ. Electroconvulsive shock does not increase plasma insulin in rats. Convuls Ther 1988;4:292-6.
10. Macho L, Koska J, Ksinantova L, Pacak K, Hoff T, Noskov VB, et al. The response of endocrine system to stress loads during space flight in human subject. Adv Space Res 2003;31:1605-10.
11. Iwatani N, Miike T, Kai Y, Kodama M, Mabe H, Tomoda A, et al. Glucoregulatory disorders in school refusal students. Clin Endocrinol 1997;47:273-8.
12. Okeefe MP, Perez FR, Kinnick TR, Tischler ME, Henriksen EJ. Development of whole-body and skeletal muscle insulin resistance after one day of hindlimb suspension. Metabolism 2004;53:1215-22.
13. Strommer L, Permert J, Arnelo U, Koehler C, Isaksson B, Larsson J, et al. Skeletal muscle insulin resistance after trauma: insulin signaling and glucose transport. Am J Physiol 1998;275:E351-8.
14. Robinson N, Fuller JH. Role of life events and difficulties in the onset of diabetes mellitus. J Psychosom Res 1985;29:583-91.
15. Esposito-Del Puente A, Lillioja S, Bogardus C, McCubbin JA, Feinglos MN, Kuhn CM, et al. Glycemic response to stress is altered in euglycemic Pima Indians. Int J Obes Relat Metab Disord 1994;18:766-70.
16. Capponi R, Kawada ME, Varela C, Vargas L. Diabetes mellitus by repeated stress in rats bearing chemical diabetes. Horm Metab Res 1980;12:411-2.
17. Huang SW, Plaut SM, Taylor G, Wareheim BA. Effect of stressful stimulation on the incidence of streptozotocin induced diabetes in mice. Psychosom Med 1981;43:431-7.
18. Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN. Stress and diabetes mellitus. Diabetes Care 1992;15:1413-22.
19. Toleikis PM, Godin DV. Alteration of antioxidant status in diabetic rats by chronic exposure to psychological stressors. Pharmachol Biochem Behav 1995;52:355-66.
20. Bonner-Weir S, Trent DF, Honey RN, Weir GC. Responses of neonatal rat islets to streptozotocin, limited β cell regeneration and hyperglycemia. Diabetes 1981;30:64-9.
21. Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications, Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. Diabetes 1992;41:1422-8.
22. Chalkley SM, Hettiarachchi M, Chisholm DJ, Kraegen EW. Long-term high-fat feeding leads to severe insulin resistance but not diabetes in Wistar rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2002;E1231-8.
23. Gasa R, Clark C, Yang R, DePaoli-Roach AA, Newgard CB. Reversal of diet-induced glucose intolerance by hepatic expression of a variant glycogen-targeting subunit of protein phosphatase-1. J Biol Chem 2002;277:1524-30.
24. De Boer SF, Koopmans SJ, Slangen JL, Van der Gugten J. Plasma catecholamine, corticosterone and glucose responses to repeated stress in rats: effect of interstressor interval length. Physiol Behav 1990;47:1117-24.
25. Halter JB, Beard JC, Porte D. Jr. Islet function and stress hyperglycemia: plasma glucose and epinephrine interaction. Am J Physiol 1984;247:E47-52.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

26. Porterfield SP, editor. Endocrine physiology. 2nd ed. Missouri: Mosby, 2001.

27. Polonsky KS, O'meara NM. Secretion and metabolism of insulin, proinsulin, and c-peptide. In: De Groot LJ, editor. Endocrinology. 3rd edition. Philadelphia, Saunders, 1995; p:1355-6.

28. Rai D, Bhatia G, Sen T, Palit G. Comparative study of perturbations of peripheral markers in different stressors in rats. Can J Physiol Pharmacol 2003;81:1139-46.

29. Lemberger T, Saladin R, Vazquez M, Assimacopoulos F, Staels B, Desvergne B, et al. Expression of the peroxisome proliferator- activated receptor alpha gene is stimulated by stress and follows a diurnal rhythm. J Biol Chem 1996;271:1764-9.

30. Morita M, Kurochkin IV, Motojima k, Goto S, Takano T, Okamura S, et al. Insulin-degrading enzyme exists inside of rat liver peroxisomes and degrades oxidized proteins. Cell Structure and Function 2000;25:309-15.

31. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo D, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th edition. USA: McGraw-Hill, 2001;p:2109-12.

32. Yamaguchi K, Matsuoka A. The effects of electric stress on pancreatic B cell function in rats fed a high fat diet (I). Glucose tolerance and glucose-induced insulin release from the perfused pancrease. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 1979;55:1469-81.

33. Vallerand AL, Lupien J, Bukowiecki LJ. Interactions of cold exposure and starvation on glucose tolerance and insulin response. Am J Physiol 1983;245:E575-81.

34. Armario A, Castellanos JM, Balasch J. Adaptation of anterior pituitary hormones to chronic noise stress in male rats. Behav Neural Biol 1984;41:71-6.

35. Kant GJ, Bunnell BN, Mougey EH, Pennington LL, Meyerhoff JL. Effects of repeated stress on pituitary cyclic AMP, and plasma prolactin, Corticosterone and growth hormone in male rats. Pharmacol Biochem Behav 1983;18:967-71.

36. Yamaguchi K, Matsuoka A. Effects of a high fat diet and electric stress on adenylate cyclase activity and insulin release in isolated islets of Langerhans. Horm Metab Res 1982;14:117-21.

37. Barbera M, Fierabracci V, Novelli M, Bombara M, Masiello P, Bergamini E, et al. Dexamethasone-induced insulin resistance and pancreatic adaptive response in aging rats are not modified by oral vanadyl sulfate treatment. Eur J Endocrinol 2001;145:799-806.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]