

نقش استرس روانی در بروز یا تشدید دیابت شیرین، تغییرات سطح گلوکز، کورتیزول و اختلاف وزن در رات

**

*

چکیده:

زمینه و هدف: در تحقیق حاضر تأثیر استرس روانی مزمن بر تغییرات سطح سرمی گلوکز و کورتیزول و همچنین اختلاف وزن ابتدا و انتهای آزمایش و تأثیر آن در بروز و یا تشدید دیابت شیرین بررسی گردید. **مواد و روشها:** بدین منظور در طی یک سری آزمایشات این متغیرها در ۷ گروه هشت تایی ($n=8$) از رات نر نژاد Wistar با وزن ابتدایی (۲۵۰-۲۰۰ گرم) تحت سنجش قرار گرفتند. در این تجربه از استرس روانی ترس از خفگی در آب به مدت یک دقیقه در هر ساعت و چهار ساعت در هر روز در طی ۱۴ روز استفاده گردید. **نتایج:** این تحقیق نشان داد که: (۱) اگرچه این نوع استرس تکراری و مزمن باعث تغییر معنی داری حدود ۲۲٪ در سطح گلوکز سرم شد ($P<0/01$) ولی با این مدت زمان ایجاد دیابت واقعی ننمود و صرفاً یک موقعیت پیش دیابت در نمونه های غیردیابتی ایجاد کرد و ممکن است باعث تشدید این بیماری در نمونه های دیابتی شود. (۲) میزان افزایش گلوکز سرم در نمونه های غیردیابتی تحت استرس حدود ۲۲٪ و در نمونه های دیابتی تحت استرس حدود ۱۶/۴٪ بود که تقریباً مشابه بود ($P<0/01$). (۳) سطح کورتیزول سرم در این نوع استرس تکراری مزمن تغییر معنی دار نداشت. (۴) افزایشی حدود ۳۹/۳٪ در سطح کورتیزول سرم در دیابت شیرین معنی دار بود ($P<0/05$). (۵) میزان افزایش سطح کورتیزول سرم را در نمونه های غیردیابتی تحت استرس حدود ۱۲/۷٪ و در نمونه های دیابتی تحت استرس حدود ۸/۹٪ بود که تقریباً مشابه بود. (۶) اثر دیابت شیرین در مقایسه با استرس بر تغییرات سطح کورتیزول حدود ۲۳/۶٪ بود که به مراتب بیشتر از استرس روانی بود ($P<0/05$). به عبارتی دیابت شیرین یک استرس قوی برای سیستم فیزیولوژیک بدن است. (۷) استرس باعث کاهش وزنی حدود ۳۷/۴۲٪ در نمونه های غیردیابتی و کاهش وزنی حدود ۲/۹۴ برابر در نمونه های دیابتی شد. (۸) دیابت نسبت به استرس اثر بیشتری بر کاهش وزن داشت ($P<0/01$). (۹) استرس در نمونه های دیابتی نسبت به نمونه های غیردیابتی باعث کاهش وزن به مراتب شدیدتر شد ($P<0/01$) که این تغییر نشان دهنده اثر جمع شونده استرس و دیابت بر کاهش وزن بود که احتمالاً به علت تغییرات هورمونی مانند هورمون رشد می باشد. باید یادآوری کرد که سطح گلوکز و کورتیزول سرم و اختلاف وزن در هیچکدام از نمونه های غیردیابتی و دیابتی شاهد (شاهد استرس و شاهد تزریق) اختلاف معنی داری در ($P<0/01$) نشان ندادند. نتیجه گیری: در مجموع استرس روانی مزمن باعث بروز هیپرگلیسمی و ایجاد یک موقعیت پیش دیابت گردید ولی ایجاد دیابت ننمود از سوی دیگر دیابت باعث افزایش سطح کورتیزول سرم شد که این اثر به مراتب بیشتر از اثر استرس روانی بود. علاوه بر این دیابت نسبت به استرس اثر بیشتری بر کاهش وزن داشت و در نهایت استرس در نمونه های دیابتی نسبت به غیردیابتی باعث کاهش وزن به مراتب شدیدتر شد.

واژه های کلیدی: اختلاف وزن، استرس، دیابت شیرین، کورتیزول، گلوکز.

*کارشناس ارشد فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی تهران: اصفهان - خیابان عسگریه - خیابان دشتستان شمالی - کوچه شهید جلال شفیعی -

تلفن: ۰۳۱۱-۶۲۶۵۴۱۴، (مؤلف مسئول). **استاد گروه فیزیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی تهران.

مقدمه

در تحقیق حاضر نظر بر این است که رابطه استرس روانی مزمن در بروز و تشدید دیابت شیرین مورد بررسی قرار گیرد. نظرات دانشمندان در زمینه ارتباط استرس و دیابت متفاوت است (۲، ۱۱، ۱۹، ۲۲). ارگانیسیم در هنگام مواجه شدن با یک اختلال غیر عادی با افزایش فعالیت دو سیستم (۱) دستگاه عصبی - نباتی (هیپوتالاموس، مغز فوق کلیه، سمپاتیک ۲) دستگاه عصبی - غددی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) واکنش نشان می دهد که در استرس مزمن سیستم اول یعنی سیستم آدرنرژیک (سیستم مونوآمین) سازگاری پیدا می کند. در طول انواع موقعیت استرس زا، محرک های هیجانی و استرس حاد ترشح هورمون های استرس به خصوص سیستم دوم یعنی ترشح کورتیزول افزایش می یابد (۱۷، ۳۴، ۴۲). ممکن است در استرس هورمون های دیابت زا در پیشرفت دیابت درگیر باشند (۱۳) زیرا استرس ترشح هورمون های استرس (گلوکاکون، کاتکول آمین، کورتیزول و هورمون رشد که به نوعی در افزایش گلوکو نوژنز مؤثرند) را افزایش می دهد (۲، ۳، ۱۳، ۲۵، ۳۵). این هورمون ها با مکانیسم های متفاوت و به صورت بالقوه به استرس های اجتماعی - روانی حساس هستند (۲) به عنوان مثال اپی نفرین مترشحه در استرس حاد با مهار ترشح انسولین در انسان و حیوان (۲۶) و کورتیزول با عمل اجازه دهنده خود برای عملکرد برخی هورمون ها (کاتکول آمین ها) و برای سنتز سایر هورمون ها (هورمون رشد) (۴۰) می تواند فعالیت دیابتوژنیک خود را انجام دهند (۲۲).

تعدادی از تحقیقات عنوان کردند که عوامل روانی به صورت بالقوه یک واسطه برای ارتباط استرس و کنترل دیابت به خصوص در جامعه جوانان بوده اند در حالی که معدودی گزارشات اهمیت استرس و پاتولوژی را در کنترل دیابت انکار کردند (۲) Roy و Chan یک

افزایش فعالیت محور HPA را در بیماران دیابتی گزارش کردند (۳۲، ۸).

Bjorntrop افزایش فعالیت موازی محور HPA و سیستم عصبی سمپاتیک مرکزی را برای پیشرفت ناهنجاری های اندوکراین و دیابت نوع II گزارش کرد (۶). گاهی وزن غده فوق کلیه و در نتیجه فعالیت آن در بیماری های مزمن که خود نوعی استرس محسوب می شود افزایش می یابد (۲۳، ۲۹، ۴۰) و بنابراین سبب افزایش محصولات کورتیزول می شوند (۲۹، ۴۰). در صورتی که بر طبق گزارشی عنوان شده که معمولاً نگرانی مزمن و اسکیزوفرنی فعالیت فوق کلیه را افزایش نمی دهد، بنابراین امکان دارد ارتباطی بین سطح استروئید سرم و میزان بروز دیابت وجود داشته باشد (۳۷). Couch پیشنهاد کرد که کنترل دیابت تحت تأثیر قشر فوق کلیه است و در بیماران دیابتی با کنترل ضعیف، سطح کورتیزول سرم بیشتر است (۹).

به هر حال هیچکدام از تحقیقات به روش آزمایشگاهی و به صورت مزمن انجام نگرفته اند، در این تجربه ارتباط استرس روانی مزمن با دیابت شیرین (DM) و تغییرات سطح گلوکز (SGL) و کورتیزول سرم (SCL) و اختلاف وزن ابتدا و انتهای آزمایش (ΔBW) در افراد غیر دیابتی و دیابتی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها:

از ۵۶ رات نر نژاد Wistar با وزن ابتدایی (۲۵۰-۲۰۰ گرم) استفاده گردید. هر ۴ موش در یک قفس قرار داده شده بودند. شرایط روشنایی تحت کنترل بود (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، روشنایی از ساعت ۱۹-۷) (۸، ۲۴). دمای محل نگهداری حیوانات و آزمایشگاه $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ و دمای آب برای ایجاد استرس $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ بوده است آب و غذا به آزادی در حین

استفاده شد (۳۹،۸). همچنین جهت اطمینان و برای تشخیص عدم وجود دیابت ذاتی از نوارهای گلوکز تست اداری استفاده گردید. نمونه‌ها در شروع و پایان دوره آزمایش توزین گردیدند و پس از یک گرسنگی شبانه (Over night fast) جهت سنجش گلوکز ناشتا، خونگیری از طریق قطع سر در تمامی نمونه‌ها بین ساعت ۸-۱۰ انجام شد (۲۹) و سپس از تمامی نمونه‌های خون جمع آوری شده سرم تهیه گردید سرم تا زمان آنالیز در 20°C - درجه در ویال نگهداری شد (۳۶،۲۵). برای سنجش گلوکز از روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (۱۷،۱۹) و برای سنجش سطح کورتیزول سرم از روش رادیوایمونواسی (RIA) استفاده گردید (۲۹،۱۷،۹). نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ثبت گردید و برای مقایسه گروه‌ها از روش Student's t-test استفاده شد. اختلاف با $P < 0.05$ و $P < 0.01$ قابل ملاحظه و معنی دار در نظر گرفته شده است.

نتایج:

تغییرات سطح گلوکز و کورتیزول سرم و اختلاف وزن در نمونه‌های غیر دیابتی و دیابتی در جدول شماره ۱ و مقایسه این پارامترها در نمونه‌های مختلف در نمودارهای شماره ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده است.

تغییرات سطح گلوکز سرم:

سطح گلوکز نمونه‌های غیردیابتی شاهد استرس و شاهد تزریق نسبت به نمونه‌های کنترل غیردیابتی اگرچه اندکی بیشتر بود (سطح گلوکز در گروه شاهد استرس ۳٪ و در گروه شاهد تزریق ۴٪/ افزایش نشان داد) ولی این تفاوت معنی دار نبود. سطح گلوکز در نمونه‌های غیردیابتی تحت استرس در مقایسه با نمونه‌های کنترل غیردیابتی افزایش معنی داری ($P < 0.01$) حدود ۲۲ درصد نشان داد.

نگهداری در محل نگهداری حیوانات در اختیار آنها قرار داشت. انتخاب نمونه در هر گروه به صورت اتفاقی انجام گرفت. قبل از انجام آزمایشات نمونه‌های هر گروه به مدت یک هفته تحت شرایط محل نگهداری حیوانات قرار گرفتند (۲۴). گروه‌های آزمایشی عبارت بودند از: ۱ و ۲- گروه کنترل غیر دیابتی و دیابتی (Control) در مدت آزمایش نگهداری شدند.

۳ و ۴- گروه غیر دیابتی و دیابتی شاهد استرس (No Stress) جهت بررسی اثر وزنه بسته شده به دم حیوان.

۵ و ۶- گروه غیر دیابتی و دیابتی تحت استرس (Stress) جهت بررسی اثر استرس.

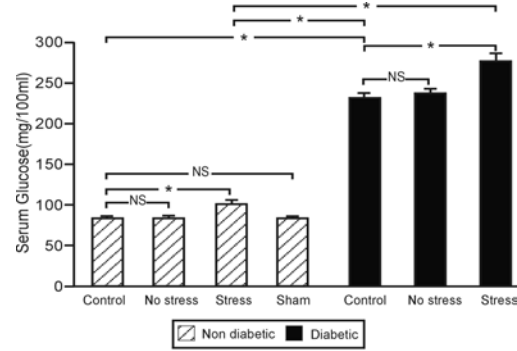
۷- گروه غیر دیابتی شاهد تزریق (Sham) جهت بررسی اثر تزریق.

وزنه مورد نیاز برای بستن حیوان معادل یک سوم ($1/3$) وزن آنها (حدود ۵۰ گرم) انتخاب گردید تارات‌ها قادر به خروج از آب نباشند. زمان آزمایشات بین ساعات ۸-۱۲ بود (۳۳). در مجموع مدت انجام تجربه ۱۴ روز و هر دوره آزمایش در هر روز ۴ ساعت بود که در هر ساعت در زمان مشخص حیوان به مدت ۱ دقیقه داخل حوضچه آب انداخته می‌شد و ۵۹ دقیقه استراحت داشت. هر حیوان ۴ مرتبه در مدت ۴ ساعت تحت استرس قرار می‌گرفت. این استرس ترس از خفگی در آب به عنوان یک استرس روانی تکراری و مزمن در نظر گرفته شد در نمونه‌های غیر دیابتی و دیابتی شاهد استرس، وزنه به دم حیوان بسته شد و به مدت ۴ ساعت در آزمایشگاه نگهداری شدند بدون آن که در حوضچه آب انداخته شوند. برای ایجاد دیابت در نمونه‌ها از دوز منفرد IP استرپتوزوتوسین (STZ) به میزان 65 mg/kg حل شده در بافر سیترات سدیم (۱ M و $\text{PH } 4.5$) استفاده گردید. در نمونه‌های شاهد تزریق از دوز منفرد IP بافر سیترات سدیم با حجم برابر

نمونه‌های دیابتی تحت استرس در مقایسه با نمونه‌های کنترل دیابتی افزایش نمونه‌های تحت استرس متنوع بود که این مسئله به خصوصیت فردی حیوان بستگی داشت.

تغییرات سطح کورتیزول سرم:

سطح کورتیزول نمونه‌های شاهد استرس و شاهد تزریق نسبت به نمونه‌های کنترل غیر دیابتی اگرچه اندکی افزایش داشت (سطح کورتیزول در گروه شاهد استرس ۳/۴٪ و در گروه شاهد تزریق ۴٪ افزایش نشان داد) ولی این افزایش قابل ملاحظه نبود. سطح کورتیزول در نمونه‌های غیر دیابتی تحت استرس در مقایسه با نمونه‌های کنترل غیر دیابتی اندکی افزایش به میزان ۱۲/۷ درصد نشان داد ولی این افزایش معنی دار نبود. سطح کورتیزول نمونه‌های کنترل دیابتی نسبت به نمونه‌های غیر دیابتی مشابه افزایش معنی داری ($P < 0.05$) حدود ۳۹/۳ درصد نشان داد (جدول و نمودار شماره ۱). به دلیل اینکه تزریق از نظر آماری تاثیری بر سطح کورتیزول نداشت می‌توان قیاس‌ها را مانند سابق ادامه



نمودار شماره ۱: مقایسه سطح گلوکز سرم در رات‌های نر غیر دیابتی و دیابتی (هر نمودار بر حسب Mean±SEM می‌باشد).

NS=Not significant * $P < 0.01$ ** $P < 0.05$

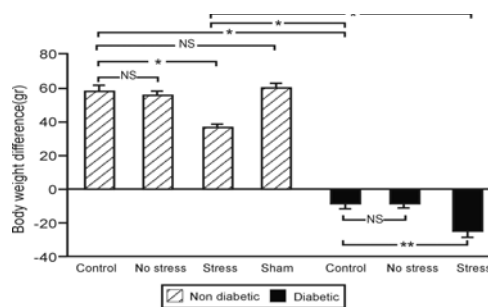
(جدول و نمودار شماره ۱). به دلیل اینکه تزریق از نظر آماری تاثیری بر تغییرات گلوکز سرم نداشت می‌توان قیاس‌ها را مانند سابق ادامه داد. سطح گلوکز نمونه‌های دیابتی شاهد استرس نسبت به نمونه‌های کنترل دیابتی اگرچه اندکی افزایش به میزان ۲/۴ درصد نشان داد ولی این افزایش معنی دار نبود. سطح گلوکز

جدول شماره ۱: سطح گلوکز سرم، کورتیزول سرم و اختلاف وزن بدن در رات‌های نر غیر دیابتی و دیابتی. (اعداد بر حسب Mean±SEM می‌باشند).

گروه‌ها	تعداد	تست گلوکز ادراری نهایی	گلوکز سرم (mg/100ml)	کورتیزول سرم (ng/ml)	$\Delta Bw = Bw_2 - Bw_1$ (اختلاف وزن بدن (gr))
Nondiabetic					
غیر دیابتی کنترل	Control	-	۸۲/۱۲±۱/۵۵	۸/۱۷±۰/۴۹	۵۶/۱۲±۳/۹۷
شاهد استرس	No Stress	-	۸۴/۶۲±۱/۹۳	۸/۴۵±۰/۳۷	۵۳/۸۷±۳/۴۶
تحت استرس	Stress	-	۱۰۰/۶۲±۳/۰۰	۹/۲۱±۰/۳۳	۳۵/۱۲±۱/۵۸
شاهد تزریق	Sham	-	۸۲/۵۰±۱/۳۸	۸/۵۱±۰/۲۹	۵۹/۱۲±۳/۶۱
Diabetic					
دیابتی کنترل	Control	+	۲۲۷/۲۵±۳/۴۲	۱۱/۳۸±۰/۸۱	-۸/۵۰±۳/۷۷
شاهد استرس	No Stress	+	۲۳۲/۷۵±۳/۵۱	۱۱/۴۲±۰/۸۴	-۸/۸۷±۳/۶۱
تحت استرس	Stress	+	۲۶۴/۵۰±۱۰/۱	۱۲/۴۰±۰/۶۳	-۲۵/۰±۴/۴۴

داشت (اختلاف وزن در گروه شاهد استرس ۴٪ و در گروه شاهد تزریق ۵٪ افزایش داشت) ولی این تغییرات معنی دار نبود. اختلاف وزن نمونه‌های غیر دیابتی تحت استرس در مقایسه با نمونه‌های کنترل غیر دیابتی کاهش معنی داری ($P < 0/01$) نشان داد. اختلاف وزن نمونه‌های اخیر ۶۲۵/۰٪ اختلاف وزن نمونه‌های کنترل غیر دیابتی بود به عبارتی اختلاف وزن آنها ۳۷/۴۲ درصد کاهش نشان داد (جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۲).

نمونه‌های کنترل دیابتی اندکی کاهش به میزان ۴ درصد نشان داد ولی این کاهش معنی دار نبود. اختلاف وزن نمونه‌های دیابتی تحت استرس در مقایسه با نمونه‌های کنترل دیابتی و شاهد خود کاهش معنی داری ($P < 0/05$) نشان داد، اختلاف وزن نمونه‌های اخیر کاهش حدود ۲/۹۴ برابر اختلاف وزن نمونه‌های کنترل دیابتی نشان داد. اختلاف وزن نمونه‌های کنترل دیابتی نسبت به نمونه‌های غیر دیابتی تحت استرس کاهش معنی داری ($P < 0/01$) نشان داد. اختلاف وزن نمونه‌های اخیر ۲۴/۰- اختلاف وزن نمونه‌های غیر دیابتی تحت استرس بود. اختلاف وزن نمونه‌های دیابتی تحت استرس نسبت به نمونه‌های غیر دیابتی مشابیه کاهش معنی داری ($P < 0/01$) نشان



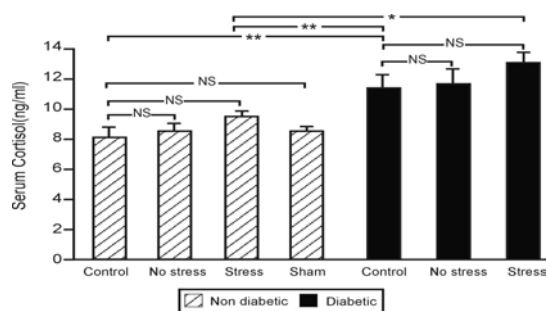
نمودار شماره ۳: مقایسه اختلاف وزن بدن در رات های نر غیر دیابتی و دیابتی (هر نمودار بر حسب Mean± SEM می باشد).

NS= Nosignificant * $P < 0/01$ ** $P < 0/05$

داد. سطح کورتیزول نمونه های دیابتی شاهد استرس نسبت به نمونه های کنترل دیابتی اگر چه اندکی افزایش به میزان ۰/۳ درصد نشان داد ولی این افزایش معنی دار نبود. سطح کورتیزول نمونه های دیابتی تحت استرس در مقایسه با نمونه های کنترل دیابتی اگر چه اندکی افزایش به میزان ۸/۹ درصد نشان داد ولی این افزایش معنی دار نبود. سطح کورتیزول نمونه های کنترل دیابتی نسبت به نمونه های غیر دیابتی تحت استرس افزایش معنی داری ($P < 0/05$) حدود ۲۳/۶ درصد نشان داد. سطح کورتیزول نمونه های دیابتی تحت استرس نسبت به نمونه های غیر دیابتی مشابیه افزایش معنی داری ($P < 0/01$) حدود ۳۴/۶ درصد نشان داد (جدول و نمودار شماره ۲) میزان افزایش سطح کورتیزول در نمونه های غیر دیابتی و دیابتی تحت استرس نسبت به نمونه های کنترل خودشان اگر چه به میزان مختصری در گروه غیر دیابتی بیشتر بود ولی می توان تقریباً مشابه در نظر گرفت.

تغییرات اختلاف وزن:

اختلاف وزن ابتدا و انتهای آزمایش نمونه‌های غیر دیابتی شاهد استرس و شاهد تزریق نسبت به نمونه‌های کنترل غیر دیابتی اگر چه اندکی تغییر



نمودار شماره ۲: مقایسه سطح کورتیزول سرم در رات های نر غیر دیابتی و دیابتی (هر نمودار بر حسب Mean± SEM می باشد).

NS= Nosignificant * $P < 0/01$ ** $P < 0/05$

داد. اختلاف وزن نمونه‌های اخیر ۰/۷۱- اختلاف وزن نمونه‌های غیر دیابتی تحت استرس بود. اختلاف وزن نمونه‌های کنترل دیابتی نسبت به نمونه‌های غیر دیابتی مشابه کاهش معنی داری ($P < 0/01$) نشان داد. اختلاف وزن نمونه‌های اخیر ۰/۱۵- با اختلاف وزن نمونه‌های غیر دیابتی مشابه بود (جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۳).

بحث:

نتایج این تحقیق نشان دادند که در هیچ یک از نمونه‌های غیر دیابتی و دیابتی شاهد (شاهد استرس و شاهد تزریق) پارامترهای اندازه گیری شده تغییر معنی داری نشان ندادند و نشان دهنده نمودار آن است که وزن اضافه شده و تزریق هیچگونه اثر معنی داری بر این پارامترها نداشتند. اگرچه در طی این نوع استرس از جمله فاکتورهای شیمیایی که به میزان قابل ملاحظه تغییر کرد سطح گلوکز سرم بود ولی با این مدت زمان ایجاد دیابت واقعی نموده و صرفاً یک موقعیت پیش دیابت ایجاد کرده است بنابراین اگر فرد دچار موقعیت پیش دیابت باشد و یا زمینه ارثی آن را دارا باشد شاید استرس روانی بتواند آن موقعیت ها را به دیابت واقعی تبدیل کند. البته به نظر می‌رسد که ایجاد دیابت بر اثر استرس روانی به ندرت اتفاق افتد چرا که سیستم فیزیولوژیک بدن دارای کارایی بالایی است و با تغییرات شدید مقابله می‌کند مگر اینکه همان طور که عنوان شد برای بروز دیابت واقعی زمینه ارثی یا اکتسابی وجود داشته باشد. استرس در افراد دیابتی نیز سطح گلوکز سرم را افزایش داد بنابراین استرس مزمن در هر شرایطی قادر به تغییر سطح گلوکز سرم می‌باشد. اگرچه سطح گلوکز سرم در نمونه‌های دیابتی تحت استرس نسبت به نمونه‌های غیر دیابتی مشابه افزایش داشت اما این افزایش مربوط به دیابت آنها بود و تأثیر مستقل استرس در افزایش سطح گلوکز سرم در نمونه‌های غیر دیابتی و دیابتی تقریباً

مشابه بود پس احتمالاً استرس‌های روانی قادر به تشدید دیابت و زودرس تر کردن علائم آن هستند. قابل توجه است که پاسخ‌های فردی متنوع در نمونه‌های تحت استرس به خصوصیات فردی حیوان بستگی داشت. در گزارشی عنوان شده که بر اثر استرس یک تأخیر مصرف گلوکز در تمام افراد غیر دیابتی وجود داشته است که ناشی از تولید گلوکز در داخل بدن بود و این تأخیر مصرف گلوکز باعث ایجاد یک افزایش زاید گلوکز خون گردید (۱۰). در گزارشی دیگر عنوان شده که افرادی حد واسط بین گروه کاملاً سالم و غیر دیابتی و کاملاً دیابتی وجود دارند که تحت استرس می‌توانند به دیابت مبتلا شوند یعنی استرس منحصر به فرد در برخی افراد غیر دیابتی تنها متابولیسم کربوهیدرات را به صورت زودگذر از بین می‌برد و به صورت تئوریک می‌تواند در افرادی که سابقه دیابت نداشته‌اند تولید یک دیابت کند (۱۰). اگر بروز دیابت شیرین در طیفی بین ۱۰۰-۰ در نظر گرفته شود یعنی فرد غیر دیابتی صفر و فرد دیابتی ۱۰۰ باشد برخی عوامل مثل وراثت، چاقی، آسیب لوزالمعده، سن افراد و تکرر حاملگی احتمال بروز دیابت را به میزان ۱۰، ۲۵، ۸۵ درصد برساند، استرس نیز می‌تواند این احتمال را به ۱۵ درصد برساند (۱۰). همچنین عقیده بر این است که در حوادث استرس زا نیاز به القاء تغییرات متابولیک اهمیت دارد که البته قابل توجه است که معمولاً استرس‌های روانی نسبت به استرس فیزیکی (تمرینات فیزیکی) پاسخ‌های هورمونی کمتری را القاء می‌کند (۴). همچنین عقیده بر این است که افزایش سطح هورمون‌های دیگر استرس فقط به میزان کم وجود دارد (۲۸، ۴۲). از طرفی مطالعاتی گزارشی کرده‌اند که تحریک هیجانی گلوکز خون را نمی‌تواند تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین میزان آن بدون تغییر می‌ماند (۴، ۱۹، ۴۰). توسط یک کار آماری که به صورت مصاحبه با ۳۲ بیمار دیابتی وابسته به انسولین تازه

انتخاب یک منبع متعادل استرس برای انجام مراحل آزمایشات است هر چند که گاهی حتی یک محرک یکسان در افراد مختلف پاسخ های مختلف ایجاد می کند که البته این به خصوصیات فردی مربوط است (۱۹،۱۶). با بررسی تغییرات سطح کورتیزول در نمونه های غیر دیابتی و دیابتی مشخص گردید که هر چند در پاسخ غدد فوق کلیه نمونه های غیر دیابتی و دیابتی به صورت انفرادی نسبت به استرس اختلافاتی مشاهده گردید ولی در مجموع تغییرات از نظر آماری معنی دار نبودند این به آن معنی است که این گونه پاسخ ها مربوط به خصوصیات فردی نمونه ها بوده است زیرا در بروز علائم بالینی استرس عواملی چون زمینه، شرطی شدن، استرس های پیشین در فرد، وراثت، تغذیه، مدت زمان و شدت استرس نقش مهمی ایفا می کنند، پس استرس می تواند با محرک یکسان و با یک میزان در اشخاص مختلف ضایعات متفاوت ایجاد کند زیرا عامل شرطی شدن می تواند سبب از بین رفتن یک عارضه یا تشدید عارضه دیگر شود. استرس می تواند مناطق آسیب پذیر را در اشخاص مختلف هدف قرار دهد در حالی که در برخی این اثر را ندارد بنابراین آنچه اهمیت دارد سازگاری حیوان با استرس است (۱۵) و می توان نتیجه گرفت که اگر حیوان به طور مکرر در معرض یک نوع استرس قرارگیرد غدد فوق کلیه به زودی پاسخ نخواهند داد. در حقیقت احتمال دارد که غدد فوق کلیه حیوان با شرایط موجود سازش پیدا کرده باشد لذا جدید بودن یک نوع استرس می تواند عاملی باشد که اثر تحریکی را بر حیوان تعیین می کند همچنین پاسخ انفرادی متفاوت به علت سازش متفاوت این نمونه ها با عامل استرس زا بوده است زیرا سازگار شدن فرد با استرس یک عامل متغیر است به همین علت پاسخ افراد مختلف به استرس نیز متفاوت است. سازش به استرس شامل پاسخ های رفتاری، احشایی و نورواندوکرین است (۱). حالت روانی فرد نیز در پاسخ به

تشخیص داده شده انجام گردیده ارتباط بین استرس و شروع دیابت تأیید شده است (۴۱). در بررسی دیگر کودکان والدینی که در معرض استرس بیشتری قرار داشته اند در مقایسه با گروه شاهد به میزان بیشتری مبتلا به دیابت شده اند (۱۸)، گروهی نیز روی استرس فیزیکی و روانی به عنوان واسطه های پاسخ وضعی (حاد) در بیماران دیابتی نوع I تحقیق کرده اند (۲۷). در پژوهشی عنوان شده که استرس می تواند یک اثر افزایشی بر میزان قند خون داشته باشد (۳۸). Barglow و Israeal این فرضیه را که عوامل استرس زای روانی - اجتماعی باعث کاهش کنترل دیابت و افزایش سطح گلوکز می شوند را تأیید کرده اند (۲) Marrero, Jacobs, Wolf, Hinkle, Vandenberg و Kimball افزایش گلوکز را ناشی از کاهش پذیرش رفتاری و یا ناشی از مکانیسم نورهورمونی دانستند (۲). در پژوهشی دیگر که اثر موقعیت جنگ بر دیابت شیرین بررسی گردید، در گروهی از افراد دیابتی وابسته به انسولین پیشرفت حالات بالینی و همچنین تغییر فاکتورهای بیوشیمیایی مثل گلوکز، کلسترول، پپتید و غیره مشاهده شده است (۳۰). نتایج برخی از گزارشات دال بر این هستند که بعد از یک واقعه استرس زا گلوکز خون افزایش نمی یابد اگرچه هیپرگلیسمی پس از یک موقعیت استرس زای استثنایی ایجاد می شود (۱۹)، در صورتی که طبق گزارش دیگر از جمله پارامترهایی که در طول استرس تغییر می کند میزان گلوکز خون است (۲۰). Lecler روی رابطه استرس با بیماری های خود ایمنی مطالعاتی انجام داد که یک رابطه مثبت بین استرس و ایجاد خود ایمنی آندوکرینی از جمله دیابت پیدا کرد (۲۰). استرس روانی می تواند اختلال متابولیک و افزایش نیاز به انسولین را در دیابت نوع I تحت تأثیر قرار دهد (۱۹). گزارشات و تحقیقات در این زمینه بسیار متفاوت اند گاهی حتی ضد و نقیض اند چرا که آنچه تقریباً در بررسی های پاسخ به استرس اهمیت دارد

افزایش سطح کورتیزول در نمونه‌های کنترل دیابتی نسبت به نمونه‌های غیر دیابتی تحت استرس را نشان دادند که این نمودار تأثیر بیشتر دیابت نسبت به استرس روانی بر افزایش سطح کورتیزول است. افزایش سطح کورتیزول در نمونه‌های دیابتی نسبت به نمونه‌های غیر دیابتی احتمالاً ناشی از استرس حاصل از دیابتی شدن بوده است زیرا دیابت خود یک استرسور است به عبارتی دیابت یک مولد استرس برای سیستم فیزیولوژیک بدن است و بدن سعی می‌کند با تغییر روند ترشح هورمون‌ها این سیستم را حفظ کند. Bitar, Roy, Cameron, و Backer نیز عنوان کردند که دیابت در افزایش سطح کورتیکواسترون پلازما و افزایش عملکرد غده فوق کلیه دخالت دارد (۳۱،۲۱،۷،۵). از طرفی در این تحقیق با بررسی اختلاف وزن در نمونه‌های دیابتی و غیر دیابتی مشخص گردید که احتمالاً استرس به علت تغییراتی که بر میزان ترشح هورمون‌ها و شاید هورمون رشد اعمال می‌کند باعث کاهش وزن می‌گردد. گزارشی نیز عنوان کرده‌اند که هورمون رشد نسبت به کورتیزول اساساً حساسیت بیشتری نسبت به استرس روانی دارد و پاسخ آن در مقایسه با پاسخ کورتیزول در افراد عصبی بارزتر است (۲۵)، همچنین نتایج نشان دادند که دیابت نسبت به استرس روانی اثر بیشتری بر کاهش وزن دارد. استرس در نمونه‌های دیابتی نسبت به نمونه‌های غیر دیابتی باعث کاهش وزن به مراتب شدیدتر شد که این تغییر نشان دهنده اثر جمع شونده استرس و دیابت بر کاهش وزن بدن بود زیرا دیابت از یک سو و استرس از سوی دیگر باعث تغییرات هورمونی و متابولیک می‌شوند و سرانجام باعث این کاهش وزن بارز می‌گردند.

سرانجام نتایج این تحقیق نشان دادند که:

۱) اگرچه این نوع استرس تکراری و مزمن باعث تغییر معنی دار سطح گلوکز سرم شد ولی با این مدت زمان ایجاد دیابت واقعی ننمود و صرفاً یک موقعیت پیش

استرس دخالت دارد (۱۴). توسط بسیاری از محققان سازش و ثبت پاسخ، در طول تحریک ممتد گزارش شده است. لغت سازش به این منظور استفاده می‌شود که قرار گرفتن در معرض محرک استرس را به طور مکرر و یا به صورت مراحل ممتد و ادامه دار، بازگشت کورتیکواسترون و سایر شاخص‌های فعال هیپوفیز-غدد فوق کلیه را به میزان قبل از استرس پیشنهاد کند، وقتی حیوان به صورت مزمن و یا با موقعیت استرسی تکراری درگیر شود تحت سازش با استرس نامیده می‌شود در حقیقت استرس مزمن به عنوان هر محرک استرسی طولانی‌تر از یک تحریک منفرد معرفی شده است (۳۳). Kawakami نشان داد که غیر متحرک کردن مکرر باعث عدم پاسخ غدد فوق کلیه به استرس می‌شود (۳۳) در صورتی که Bitar عنوان نمود که میزان کورتیکواسترون در نمونه‌های سالم و دیابتی توسط استرس القاء شده عدم تحرک، افزایش می‌یابد (۵). Macho و همکارانش به عنوان یک موقعیت استرس زا در رات از هیپوکینزیای کوتاه مدت استفاده کردند که این عامل میزان کورتیکواسترون، آدرنالین و نورآدرنالین پلازما را افزایش داد. زمانی که رات تحت هیپوکینزیای طولانی مدت قرار گیرد میزان کورتیکواسترون مشابه گروه کنترل مشاهده شد (۲۳). Garcés عنوان کرد که محصولات کورتیزول در طول دیابت اسیدوزیس افزایش نشان می‌دهد (۱۳). Duttour گزارش کرد استرس حاد روانی ممکن است در بی‌ثباتی قند خون در برخی بیماران با دیابت نوع I نقشی داشته باشد و همچنین پاسخ هورمونی به استرس حاد روانی در دیابت‌های بی‌ثبات بیشتر نیز اعلام شده است که ممکن است یکی از فاکتورهای پاتوژنیک باشد (۱۲). پس آنچه قابل توجه می‌باشد این است که یک محرک، خصوصاً شدت آن توسط موقعیت و فاکتورهای جانبی می‌تواند در پاسخ سیستم هیپوفیز-فوق کلیه تغییر ایجاد کند (۳۳). از طرفی نتایج این تحقیق،

متعلق به خصوصیات فردی اشخاص، میزان تحمل و مقاومت آنها در برابر استرس روانی و از سویی دیگر به انتخاب نمونه‌ها، روش تحقیق و نوع استرس مربوط می‌گردد.

پیشنهادات:

با توجه به نتایج پیشنهاد می‌شود جهت بررسی تاثیر استرس روانی مزمن در بروز دیابت شیرین از مدت زمان طولانی تری و یا از استرس قوی تر استفاده گردد. همچنین لازم است هورمون رشد تحت سنجش قرار گیرد.

تشکر و قدردانی:

از جناب آقای دکتر علی نسیمی که در این امر ما را یاری کردند کمال تشکر و سپاسگذاری را داریم.

دیابت ایجاد کرد. ۲) همچنین میزان افزایش گلوکز سرم در نمونه های غیر دیابتی و دیابتی تحت استرس تقریباً مشابه بود. ۳) سطح کورتیزول سرم در این نوع استرس تکراری مزمن تغییر معنی داری نداشت. ۴) افزایش سطح کورتیزول سرم در دیابت شیرین معنی دار بود. ۵) اثر دیابت شیرین بر تغییرات سطح کورتیزول به مراتب بیشتر از استرس روانی بود. به عبارتی دیابت شیرین یک استرسور قوی برای سیستم فیزیولوژیک بدن است. ۶) استرس باعث کاهش وزن در نمونه‌های غیردیابتی و دیابتی شد. ۷) دیابت نسبت به استرس اثر بیشتری بر کاهش وزن داشت. ۸) استرس در نمونه های دیابتی نسبت به نمونه های غیر دیابتی باعث کاهش وزن به مراتب شدیدتر شد که این تغییر نشان دهنده اثر جمع شونده استرس و دیابت بر تغییر وزن بود که احتمالاً به علت تغییرات هورمونی مانند هورمون رشد می باشد. در پایان قابل ذکر است که تمام این مسائل از سویی

Reference:

1. Aguilera G.; Kiss A.; Hauger R.; Tizabi Y. Regulation of the hypothalamic -pituitary-adrenal axis during stress: role of neuropeptides and neurotransmitters. In: Kvetnansky R.; McCarty R.; Axelrod J. Edit Stress: Neuroendocrine and molecular approaches: From Gordon and Breach Science Publisher: New York: USA, 365-76, 1992.
2. Barglow P.; Hatcher R.; Berndt D.; Phelps R. Psychosocial childbearing stress and metabolic control in pregnant diabetics. J Nerv Ment Dis, 173(10): 615-20, 1985.
3. Barnes RF.; Raskind M.; Gumbrecht G.; Halter JB. The effects of age on the plasma catecholamine response to mental stress in man. J Clin Endocrinol Metab, 54(1): 64-9, 1982.
4. Berger M.; Berchtold P.; Cuppers HJ. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. Diabetologia, 13: 355-65, 1977.
5. Bitar MS. Glucocorticoid dynamics and impaired wound healing in diabetes mellitus. Am J Pathol, 152(2): 547-53, 1998.
6. Bjornthrop P.; Holm G.; Rsmund R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Diabete Med, 16(5): 373-83, 1999.

7. Cameron OG.; Thomas B.; Tiongeo D.; Greden J. Hypercortisolism in diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 10: 662-4, 1987.
8. Chan O.; Inouye K.; Vranic M.; Matthews SG. Hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in streptozotocin-diabetes in associated with reduced stress responsiveness and decreased pituitary and adrenal sensitivity. *Endocrinology*, 143(5): 1761-8, 2002.
9. Couch RM. Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinologica*, 127: 115-17, 1992.
10. Dawnoski TS. Emotional stress as a cause of diabetes mellitus. *Diabetes*, 12(2): 183-4, 1963.
11. Delamater AM.; Babb J.; Kurtz SM.; Kuntze J.; et al. Physiologic responses to acute psychological stress in adolescents with type I diabetes mellitus. *J Pediatr Psychol*, 13(1): 69-86, 1988.
12. Dutour A.; Boiteau V.; Dadoum F.; Feissel A.; et al. Hormonal response to stress in brittle diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 21(6): 525-43, 1996.
13. Garces LY.; Kenny FM.; Drash A.; Preeyasombat C. Cortisol secretion in acidotic and non acidotic juvenil diabetes mellitus. *J Pediatr*, 74(4): 517-22, 1969.
14. George JM.; Reier CE.; Lanese RR.; Rower JM. Morphine anesthesia blockes cortisol and growth hormone response to surgical stress in human. *J Clin Endocrinol Metab*, 38(5): 736-41, 1974.
15. George MV.; Becher RA.; Allen JP.; Goodwin CW.; et al. Cortisol and corticotropin in burned patients. *J Trauma*, 22(4): 263-71, 1982.
16. Gerra G.; Monti D.; Panerai AE.; Sacerdote P.; et al. Long-term immune-endocrine effects of bereavement: relationships with anxiety levels and mood. *Psychiatry Res*, 121(2): 145-58, 2003.
17. Goldstein RE.; Cherrington AD.; Reed GW.; Lacy DB.; et al. Effects of chronic hypercortisolemia on carbohydrate metabolism during insulin deficiency. *Am J Physiol*, 266: 618-27, 1994.
18. Hauenstein EJ.; Marvin SR.; Synder AL.; Clarke WL. Stress in parents of children with diabetes mellitus. *Diabete Care*, 12(1): 18-23, 1989.
19. Kemmer FW.; Bisping R.; Steingruber HJ.; Baar H.; et al. Psychological stress and metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *New England J Medicine*, 314(17): 1078-84, 1986.
20. Leclere J.; Weryha G. Stress and auto-immune endocrine diseases. *Horm Res*, 31(1-2): 90-3, 1989.
21. Lentle BC.; Thomas JP. Adrenal function and the complication of diabetes mellitus. *Lancet*, 12: 544-9, 1964.
22. MacGillivray MH.; Bruck E.; Voortess ML. Acute diabetic Ketoacidosis in children: role of the stress hormones. *Pediatr Res*, 15: 99-106, 1981.
23. Macho L.; Kvetnansky R.; Fickova N.; Jezova D.; et al. Plasma levels of catecholamins, aldosteron, atrial natriuretic peptid and renin activity during immobilization stress in rats. In: kvetnansky R., McCarty R.; Axelrod J. *Stress: neuroendocrine and molecular approaches: From Gordon and Breach Science Publisher. NewYork: USA, 1st ed. 187-95, 1992.*

24. Mamalaki E.; Kvetnansky R.; Bardy L.S.; Gold PW. Changes in mRNA levels of POMC, CRH and steroid hormone receptors in rats exposed to acute and repeated immobilization stress. In: Kvetnansky R.; McCarty R.; Axelrod J. Stress: Neuroendocrine and Molecular Approaches: From Gordon and Breach Science Publisher. NewYork: USA, 1st ed. 247-59, 1992.
25. Miyabo S.; Hisada T.; Asato T.; Mizushima N.; et al. Growth hormone and cortisol responses to psychological stress: Comparison of normal and neurotic subjects. *J Clinic Endocrinol Metab*, 42(6): 1158-62, 1976.
26. Morrow LA.; Morganroth GS.; Herman WH.; Bergman RN.; et al. Effects of epinephrine on Insulin secretion and action in humans. *Diabetes*, 42: 307-15, 1993.
27. Naliboff BD.; Goldestein IB.; Shapiro D.; Frank HJ. Mental and physical as moderators of the postural response in insulin-dependent diabetic patients. *Health Psychol*, 7(6): 499-514, 1989.
28. Noel GL.; Dimond RC.; Earll JM.; Frantz AG. Prolactin, Thyrotropin and Growth hormone release during stress associated with parachute jumping. *Aviat Space Environ Med*, 47: 543-7, 1976.
29. Parker LN.; Levin ER.; Lifrak ET. Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 60(5): 947-52, 1985.
30. Pleho A.; Heljic B.; Viso N. Pathogenic uncertain ties in diabetes mellitus affected by condition of aggression (war). *Med Archive*, 48(2): 51-3, 1994.
31. Roy M.; Collier B.; Roy A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation among diabetic out patients. *Psychol Res*, 31: 31-7, 1990.
32. Roy MS.; Roy A.; Gallucci WT.; Gollier B.; et al. The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test in type I diabetic patients and controls: suggestion of mild chronic hypercortisolism. *Metabolism*, 42: 696-700, 1993.
33. Sakellaris PC.; Vernikos-Danellis J. Increased rate of response of the pituitary adrenal system in rats adapted to chronic stress. *Endocrinology*, 97(3): 597-602, 1975.
34. Schade DS.; Eaton RP. The temporal relationship between endogenously secreted stress hormones and metabolic decompensation in diabetic man. *J Clinic Endocrinol Metab*, 50(1): 131-6, 1980.
35. Schade DS.; Eaton RP. The pathogenesis of diabetic ketoacidosis a reappraisal. *Diabetes Care*, 2: 296, 1979.
36. Sechi LA.; Groffin CA.; Schambelan M. The cardiac renin-angiotensin system in STZ induced diabetes. *Diabetes*, 43(10): 1180-4, 1994.
37. Sperling MA.; Bacon G.; Kenny FM.; Drash AL. Cortisol secretion in acidotic and non-acidotic diabetes mellitus. *Am J Dis Child*, 124, 690-2, 1994.
38. Suzuki K.; Koizumi N.; Hirose H.; Hokao R.; et al. Model of emotional stress in rats. *Lab Anim Sci*. 48(4): 353-6, 1998.
39. Tormo MA.; Gomez-Zubeldia MA.; Ropero F.; Campillo JE. Effect of insulin and gliclazide on glucose utilization by perfused intestine-pancreas preparation isolated from diabetic and non-diabetic rats. *Acta Diabetol*. 31: 151-5, 1994.
40. Vandenberg RL.; Sussmen KE.; Vaughan GD. Effects of combined physical-anticipatory stress on carbohydrate-lipid metabolism in patient with diabetes mellitus. *Psychosomatics*, 8: 16-19, 1967.

41. Vialettes B.; Ozanon JP.; Kaplansky S.; Farnarier C.; et al. Stress antecedents and immune status in recently diagnosed type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabete Metab*, 15(1): 45-50, 1989.
42. Wortsman J.; Frank S.; Cryer PE. Adrenomedullary response to maximal stress in human. *Am J Med*, 77: 779-84, 1984.