

بررسی نقش ویتامین E در کاهش بروز ناهنجاریهای جنینی در موشهای دیابتی

محمد رضا نیکروش،* Ph.D.، مهدی جلالی،* Ph.D.

* دانشیار گروه آناتومی دانشکده پزشکی مشهد

تاریخ وصول: مرداد ماه ۸۳، تاریخ پذیرش: شهریور ماه ۸۳

چکیده

هدف: از آنجاکه ویتامین E به عنوان یک آنتی اکسیدان مؤثر قادر است رادیکالها را کاهش دهد، این امکان وجود دارد که بتواند جنینهای مادران دیابتی را در مقابل نقایص مادرزادی محافظت نماید. بنابراین در این پژوهش سعی شده است تا نقش ویتامین E در جلوگیری از بروز ناهنجاریهای جنینی در موشهای دیابتی مطالعه و ارزیابی شود.

مواد و روشها: در این مطالعه از ۳۶ موش باکره نژاد Balb/c استفاده شد که ۲۴ مورد آنان با بهره‌گیری از تجویز آلوکسان دیابتی شدند و به دو گروه آزمون ۱ و ۲ تقسیم شدند. از ۱۲ مورد باقیمانده نیز به عنوان گروه کنترل استفاده شد. در مرحله بعد موشهای ماده دیابتی و غیر دیابتی با موشهای نر هم نژاد، آمیزش داده شده و با مشاهده پلاک واژینال، روز صفر بارداری در هریک از آنان به ثبت رسید. سپس برای نمونه‌های گروه آزمون ۱ به صورت یک نوبت در روز (به مدت ۱۵ روز) ۱۵۰ mg/kg ویتامین E تجویز شد، در حالی که در گروه تجربی ۲ از آب مقطر استفاده شد. پس از مراقبت همه نمونه‌ها در شرایط استاندارد خانه حیوانات (آب و غذای کافی و نور مناسب) در روز بیستم بارداری با استفاده از قطع نخاع و عمل سزارین همه جنینها از شاخه‌های رحم خارج شده و پس از بررسی ظاهری، تغییرات تکاملی و ناهنجاریهای پدید آمده ثبت شد.

یافته‌ها: در گروه آزمون ۱ (درمان شده با ویتامین E) در مقایسه با گروه آزمون ۲ نتایج بارزی از افزایش تعداد جنینها، افزایش وزن جنینی و افزایش طول سری دمی دیده شد و مشابهت آن از این حیث به گروه کنترل نزدیک بود. در عوض میزان ناهنجاریهایی (از قبیل، اسپینا بیفیدا، نقایص اندام و نقایص اسکلتی) که در گروه آزمون ۲ به صورت قابل توجهی بروز نموده بود در گروه آزمون ۱ به شکل معنی‌داری کاهش نشان داد.

نتیجه‌گیری: ویتامین E به عنوان یک آنتی اکسیدان مؤثر با کاستن از رادیکالهای آزاد اکسیژن که موجب آسیب‌های بافتی می‌شود، قادر است میزان ناهنجاریهای جنینی را در موشهای دیابتی کاهش دهد.

کلید واژه‌ها: دیابت، ویتامین E، ناهنجاریهای جنینی، موش

مقدمه

که تعداد مبتلایان به این بیماری تا سال ۲۰۲۵ میلادی بالغ بر ۳۰۰ میلیون نفر باشد [۱]. مشکل عمده این است که متأسفانه اغلب بیماران دیابتی در بدو امر از ابتلای خود به دیابت بی اطلاع هستند و زمانی به این موضوع پی می‌برند که بسیاری از بافتها و دستگاههای بدن تحت تأثیر این بیماری صدمه‌های جبران ناپذیری یافته است. از سوی دیگر، تأثیر این بیماری بر مادران باردار آثار نامطلوبی بر جای می‌گذارد چنان که صرفنظر از عوارض سیستمیک که دامن گیر مادران می‌شود ناهنجاریهای

از جمله بیماریهای غیر واگیر که سلامت بسیاری از جوامع را تهدید می‌کند دیابت قندی (Diabetes mellitus) است که به اختلال در متابولیسم کربوهیدراتها و کاهش مصرف گلوکز و افزایش قندخون منجر می‌شود. آمار انتشار یافته از سوی بهداشت جهانی نشانگر این واقعیت است که امروزه حدود ۴ تا ۵ درصد مردم جهان از این بیماری رنج می‌برند و گمان می‌رود که آدرس مکاتبه: مشهد، خیابان دانشگاه، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی، کدپستی ۹۱۳۷۶
Email: Nikravesht@hotmail.com

مواد و روشها

در این مطالعه از ۳۶ موش با کره نژاد balb/c به سن تقریبی ۲ ماه و به وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده شد که ۲۴ مورد آنان (به عنوان نمونه‌های) با بهره‌گیری از یک نوبت تزریق زیر جلدی 120 mg/kg آلوکسان از نوع مونوهیدرات (با نام شیمیایی ۵-۶ دی‌اکسی یوراسیل) محلول در $0/1$ میلی لیتر آب مقطر دیابتی شدند [۱۱] و ۱۲ مورد دیگر (به عنوان گروه کنترل) دست نخورده باقی ماندند. برای نتیجه‌گیری بهتر و مقابله با اثر رقابتی گلوکز با آلوکسان در نمونه‌های دیابتی که ممکن بود مانع از اثر قطعی دارو روی سلولهای بتای پانکراس شود تزریق مورد نظر در هریک از نمونه‌ها در ساعت ۸ صبح و در حالت ناشتا انجام گرفت [۱۲]. پس از گذشت ۷۲ ساعت از تزریق آلوکسان از ورید دمی هر مورد، نمونه‌گیری خون به عمل آمده و با استفاده از گلوکومتر رفلکس (Reflux) ساخت آلمان، قندخون آنان اندازه‌گیری شد و این عمل در گروه کنترل نیز به همین شیوه صورت گرفت. در این پژوهش (با توجه به این که قندخون این حیوان در حالت معمولی از حدود 80 mg/dl تجاوز نمی‌کند)، قند بالای 160 mg/dl در نمونه‌های آمون ملاک دیابتی بودن قرار گرفت.

در مرحله بعد موشهای ماده دیابتی و غیر دیابتی با موشهای نر سالم هم نژاد، آمیزش داده شده و با مشاهده پلاک واژینال روز صفر بارداری در هریک از آنان به ثبت رسید. سپس موشهای دیابتی باردار نیز به دو گروه (آزمون ۱ و ۲) تقسیم شدند و در کنار گروه کنترل ضمن دسترسی به آب و غذای کافی مورد مراقبت قرار گرفتند. علاوه بر این؛ گروه آزمون ۱ به صورت یک نوبت در روز (به مدت ۱۵ روز) مورد تجویز 150 mg/kg ویتامین E قرار گرفت [۱۳]. در حالی که مشابه این عمل در گروه آزمون ۲ با آب مقطر صورت پذیرفت. در روز بیستم بارداری با استفاده از قطع نخاع و سزارین، جنینهای متعلق به نمونه‌های همه گروهها از شاخه‌های رحم خارج شده و ضمن شمارش جنینهای متعلق به هر مادر سعی شد تا مرگهای داخل رحمی نیز به ثبت رسیده و چنانچه اثری از جنینهای در حال جذب نیز در شاخه‌های رحم دیده می‌شود، شمارش شود. در مرحله بعد پس از بررسی ظاهری و ثبت هرگونه ناهنجاری ماکروسکوپی،

ناشی از آن در دوران بارداری یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر جنینی یا نوزادان مربوط به این گروه از مادران محسوب می‌شود. اگر چه آمار ناهنجاریهایی که در این رابطه از سوی محققان مختلف به ثبت رسیده است با همدیگر تفاوت نشان می‌دهد؛ اما اغلب آنها بر این موضوع دلالت دارد که در بارداری دیابتی میزان بروز ناهنجاریهایی از قبیل نقایص قلبی، اسکلتی و سیستم عصبی نسبت به حالت معمول ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد [۲]. مطالعات مختلفی که به صورت *In vivo* و *In vitro* روی جوندگان کوچک به انجام رسیده است به روشنی بر این موضوع دلالت دارد که هیپرگلیسمی مادری در زمان ارگانوژن‌داری تبعات تراژونیک است [۳ و ۴]. در این رابطه عنوان شده است که بنیانهای اکسیژن حاصل از تغییرات اکسیداتیو در هیپرگلیسمی احتمالاً در زمینه سازی بروز ناهنجاریهای مادرزادی دارای نقش محوری هستند [۵ و ۶]. در تأیید این موضوع ثابت شده است که اضافه نمودن آنزیم سوپراکسیداز دیسموتاز (Superoxide dismutase) به عنوان یک آنتی‌اکسیدان به محیط کشت هیپرگلیسمی جنینی، قادر است از امبریوپاتی ناشی از افزایش سطح گلوکز جلوگیری به عمل آورد [۷]. متأسفانه اغلب زنانی که در کشورهای توسعه نیافته دارای زمینه دیابت هستند، یا قندخون آنان در دوران بارداری کنترل نمی‌شود یا اینکه از بیماری خود و عواقب آن در رابطه با تأثیر گذاری بر ارگانوژن‌داری جنینی بی‌اطلاع هستند [۸]. بنابراین چنانچه در راستای مبارزه با این گرفتاری پنهان به موازات اینکه به مادران این گونه جوامع آگاهی‌های لازم داده می‌شود، عوارض ناشی از افزایش سطح قندخون در نمونه‌های دیابتی نیز کنترل شود، به طور قطع از میزان بروز ناهنجاری در فرزندان آنها کاسته خواهد شد [۹ و ۱۰]. بنابراین در پژوهش حاضر فرض بر این بوده است که چنانچه به موازات ایجاد بارداری دیابتی در حیوان آزمایشگاهی (موش) بتوان عوارض ناشی از افزایش قندخون را با یک آنتی‌اکسیدان مؤثر مثل ویتامین E مهار نمود. طبعاً از بروز ناهنجاریهای جنینی و تأثیر دیابت مادری بر نوزادان آنها کاسته شده و تعمیم آن به نوع انسان به سلامت بارداری در این گونه مادران کمک خواهد نمود.

بررسی نقش ویتامین E در کاهش بروز ناهنجاریهای جنینی در موشهای دیابتی

محمد رضا نیکروش Ph.D.*، مهدی جلالی Ph.D.*

* دانشیار گروه آناتومی دانشکده پزشکی مشهد

تاریخ وصول: مرداد ماه ۸۳، تاریخ پذیرش: شهریور ماه ۸۳

چکیده

هدف: از آنجا که ویتامین E به عنوان یک آنتی اکسیدان مؤثر قادر است رادیکالها را کاهش دهد، این امکان وجود دارد که بتواند جنینهای مادران دیابتی را در مقابل نقایص مادرزادی محافظت نماید. بنابراین در این پژوهش سعی شده است تا نقش ویتامین E در جلوگیری از بروز ناهنجاریهای جنینی در موشهای دیابتی مطالعه و ارزیابی شود.

مواد و روشها: در این مطالعه از ۳۶ موش باکره نژاد Balb/c استفاده شد که ۲۴ مورد آنان با بهره‌گیری از تجویز آلوکسان دیابتی شدند و به دو گروه آزمون ۱ و ۲ تقسیم شدند. از ۱۲ مورد باقیمانده نیز به عنوان گروه کنترل استفاده شد. در مرحله بعد موشهای ماده دیابتی و غیر دیابتی با موشهای نر هم نژاد، آمیزش داده شده و با مشاهده پلاک واژینال، روز صفر بارداری در هریک از آنان به ثبت رسید. سپس برای نمونه‌های گروه آزمون ۱ به صورت یک نوبت در روز (به مدت ۱۵ روز) ۱۵۰ mg/kg ویتامین E تجویز شد، در حالی که در گروه تجربی ۲ از آب مقطر استفاده شد. پس از مراقبت همه نمونه‌ها در شرایط استاندارد خانه حیوانات (آب و غذای کافی و نور مناسب) در روز بیستم بارداری با استفاده از قطع نخاع و عمل سزارین همه جنینها از شاخه‌های رحم خارج شده و پس از بررسی ظاهری، تغییرات تکاملی و ناهنجاریهای پدید آمده ثبت شد.

یافته‌ها: در گروه آزمون ۱ (درمان شده با ویتامین E) در مقایسه با گروه آزمون ۲ نتایج بارزی از افزایش تعداد جنینها، افزایش وزن جنینی و افزایش طول سری دمی دیده شد و مشابهت آن از این حیث به گروه کنترل نزدیک بود. در عوض میزان ناهنجاریهایی (از قبیل، اسپینا بیفیدا، نقایص اندام و نقایص اسکلتی) که در گروه آزمون ۲ به صورت قابل توجهی بروز نموده بود در گروه آزمون ۱ به شکل معنی داری کاهش نشان داد.

نتیجه‌گیری: ویتامین E به عنوان یک آنتی اکسیدان مؤثر با کاستن از رادیکالهای آزاد اکسیژن که موجب آسیب‌های بافتی می‌شود، قادر است میزان ناهنجاریهای جنینی را در موشهای دیابتی کاهش دهد.

کلید واژه‌ها: دیابت، ویتامین E، ناهنجاریهای جنینی، موش

مقدمه

که تعداد مبتلایان به این بیماری تا سال ۲۰۲۵ میلادی بالغ بر ۳۰۰ میلیون نفر باشد [۱]. مشکل عمده این است که متأسفانه اغلب بیماران دیابتی در بدو امر از ابتلای خود به دیابت بی اطلاع هستند و زمانی به این موضوع پی می‌برند که بسیاری از بافتها و دستگاههای بدن تحت تأثیر این بیماری صدمه‌های جبران ناپذیری یافته است. از سوی دیگر، تأثیر این بیماری بر مادران باردار آثار نامطلوبی بر جای می‌گذارد چنان که صرفنظر از عوارض سیستمیک که دامن گیر مادران می‌شود ناهنجاریهای

از جمله بیماریهای غیر واگیر که سلامت بسیاری از جوامع را تهدید می‌کند دیابت قندی (Diabetes mellitus) است که به اختلال در متابولیسم کربوهیدراتها و کاهش مصرف گلوکز و افزایش قندخون منجر می‌شود. آمار انتشار یافته از سوی بهداشت جهانی نشانگر این واقعیت است که امروزه حدود ۴ تا ۵ درصد مردم جهان از این بیماری رنج می‌برند و گمان می‌رود

آدرس مکاتبه: مشهد، خیابان دانشگاه، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی،
کدپستی ۹۱۳۷۶
Email: Nikravesht@hotmail.com

مواد و روشها

در این مطالعه از ۳۶ موش با کره نژاد balb/c به سن تقریبی ۲ ماه و به وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم استفاده شد که ۲۴ مورد آنان (به عنوان نمونه‌های) با بهره‌گیری از یک نوبت تزریق زیر جلدی 120 mg/kg آلوکسان از نوع مونوهیدرات (با نام شیمیایی ۵-۶ دی‌اکسی یوراسیل) محلول در $0/1$ میلی لیتر آب مقطر دیابتی شدند [۱۱] و ۱۲ مورد دیگر (به عنوان گروه کنترل) دست نخورده باقی ماندند. برای نتیجه‌گیری بهتر و مقابله با اثر رقابتی گلوکز با آلوکسان در نمونه‌های دیابتی که ممکن بود مانع از اثر قطعی دارو روی سلولهای بتای پانکراس شود تزریق مورد نظر در هریک از نمونه‌ها در ساعت ۸ صبح و در حالت ناشتا انجام گرفت [۱۲]. پس از گذشت ۷۲ ساعت از تزریق آلوکسان از ورید دمی هر مورد، نمونه‌گیری خون به عمل آمده و با استفاده از گلوکومتر رفلکس (Reflux) ساخت آلمان، قندخون آنان اندازه‌گیری شد و این عمل در گروه کنترل نیز به همین شیوه صورت گرفت. در این پژوهش (با توجه به این که قندخون این حیوان در حالت معمولی از حدود 80 mg/dl تجاوز نمی‌کند)، قند بالای 160 mg/dl در نمونه‌های آمون ملاک دیابتی بودن قرار گرفت.

در مرحله بعد موشهای ماده دیابتی و غیر دیابتی با موشهای نر سالم هم نژاد، آمیزش داده شده و با مشاهده پلاک واژینال روز صفر بارداری در هریک از آنان به ثبت رسید. سپس موشهای دیابتی باردار نیز به دو گروه (آزمون ۱ و ۲) تقسیم شدند و در کنار گروه کنترل ضمن دسترسی به آب و غذای کافی مورد مراقبت قرار گرفتند. علاوه بر این؛ گروه آزمون ۱ به صورت یک نوبت در روز (به مدت ۱۵ روز) مورد تجویز 150 mg/kg ویتامین E قرار گرفت [۱۳]. در حالی که مشابه این عمل در گروه آزمون ۲ با آب مقطر صورت پذیرفت. در روز بیستم بارداری با استفاده از قطع نخاع و سزارین، جنینهای متعلق به نمونه‌های همه گروهها از شاخه‌های رحم خارج شده و ضمن شمارش جنینهای متعلق به هر مادر سعی شد تا مرگهای داخل رحمی نیز به ثبت رسیده و چنانچه اثری از جنینهای در حال جذب نیز در شاخه‌های رحم دیده می‌شود، شمارش شود. در مرحله بعد پس از بررسی ظاهری و ثبت هرگونه ناهنجاری ماکروسکوپی،

ناشی از آن در دوران بارداری یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر جنینی یا نوزادان مربوط به این گروه از مادران محسوب می‌شود. اگر چه آمار ناهنجاریهایی که در این رابطه از سوی محققان مختلف به ثبت رسیده است با همدیگر تفاوت نشان می‌دهد؛ اما اغلب آنها بر این موضوع دلالت دارد که در بارداری دیابتی میزان بروز ناهنجاریهایی از قبیل نقایص قلبی، اسکلتی و سیستم عصبی نسبت به حالت معمول ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد [۲]. مطالعات مختلفی که به صورت *In vitro* و *In vivo* روی جوندگان کوچک به انجام رسیده است به روشنی بر این موضوع دلالت دارد که هیپرگلیسمی مادری در زمان ارگانوژن‌زاداری تبعات تراژونیک است [۳ و ۴]. در این رابطه عنوان شده است که بنیانهای اکسیژن حاصل از تغییرات اکسیداتیو در هیپرگلیسمی احتمالاً در زمینه سازی بروز ناهنجاریهای مادرزادی دارای نقش محوری هستند [۵ و ۶]. در تأیید این موضوع ثابت شده است که اضافه نمودن آنزیم سوپراکسیداز دیسموتاز (Superoxide dismutase) به عنوان یک آنتی‌اکسیدان به محیط کشت هیپرگلیسمی جنینی، قادر است از امبریوپاتی ناشی از افزایش سطح گلوکز جلوگیری به عمل آورد [۷]. متأسفانه اغلب زنانی که در کشورهای توسعه نیافته دارای زمینه دیابت هستند، یا قندخون آنان در دوران بارداری کنترل نمی‌شود یا اینکه از بیماری خود و عواقب آن در رابطه با تأثیر گذاری بر ارگانوژن جنینی بی‌اطلاع هستند [۸]. بنابراین چنانچه در راستای مبارزه با این گرفتاری پنهان به موازات اینکه به مادران این گونه جوامع آگاهی‌های لازم داده می‌شود، عوارض ناشی از افزایش سطح قندخون در نمونه‌های دیابتی نیز کنترل شود، به طور قطع از میزان بروز ناهنجاری در فرزندان آنها کاسته خواهد شد [۹ و ۱۰]. بنابراین در پژوهش حاضر فرض بر این بوده است که چنانچه به موازات ایجاد بارداری دیابتی در حیوان آزمایشگاهی (موش) بتوان عوارض ناشی از افزایش قندخون را با یک آنتی‌اکسیدان مؤثر مثل ویتامین E مهار نمود. طبعاً از بروز ناهنجاریهای جنینی و تأثیر دیابت مادری بر نوزادان آنها کاسته شده و تعمیم آن به نوع انسان به سلامت بارداری در این گونه مادران کمک خواهد نمود.

قبیل اسپینا بیفیدا، نقایص اندام و نقصهای اسکلتی) به شکل مشخص دیده می‌شود در حالی که در گروه ۱ (درمان شده با ویتامین E) نتایج بارزی از افزایش تعداد جنینها، افزایش وزن جنینی و افزایش طول سری - دمی دیده شد و در عوض میزان ناهنجاریهای ذکر شده (جدول ۱) به شکل قابل توجهی در این گروه کاهش نشان داد. علاوه بر این؛ ناهنجاریهای پدید آمده در ناحیه سر و صورت که در گروه آزمون ۲ به صورت هیپوپلازی ماندیبول، میکروفتالمیا و اگزانسفالی به شکل گسترده‌ای قابل ملاحظه بود در گروه آزمون ۱ به شکل معنی‌داری کاهش داشت (جدول ۲).

طول سری-دمی جنینهایی که زنده جمع‌آوری شده بودند نیز به دقت اندازه‌گیری شده و با استفاده از ترازوی دیجیتال مبادرت به تعیین وزن آنان شد. در مرحله نهایی با استفاده از ANOVA و t-test، نتایج ثبت شده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و میانگین به دست آمده از پارامترهای مورد نظر در جنین‌های متعلق به هر یک از گروهها با یکدیگر مقایسه شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از گروه آزمون ۲ مشخص نمود که علاوه بر اینکه میانگین تعداد جنینهای زنده، وزن جنینی و طول سری - دمی جنینها کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد، ناهنجاریهایی (از

جدول ۱. نتایج جنینی حاصل از هر یک از گروههای تجربی و کنترل (اعداد \pm مربوط به SEM است).

گروه	تعداد مادران	جنینهای هر گروه	جنینهای ناهنجار	تعداد جذبهای جنینی اولیه	تعداد مرگهای داخل رحمی	میانگین وزن جنینی به گرم
آزمون ۱	۱۲	۹۸ *	۱۰ (**/۱۰/۲)	۸ (%/۸۱)	۴ (%/۴)	۰/۹۹ \pm ۰/۱۴ ***
آزمون ۲	۱۲	۷۶	۲۲ (%/۲۸/۹)	۱۸ (%/۲۳/۶۸)	۱۴ (%/۱۸/۴۲)	۰/۷۸ \pm ۰/۰۸
کنترل	۱۲	۱۰۴	۵ (%/۴/۸)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱/۰۱ \pm ۰/۱۱

* مقایسه تعداد جنینهای گروه آزمون ۱ نسبت به آزمون ۲ معنی‌دار ($p < 0.05$) اما گروه آزمون ۱ نسبت به کنترل معنی‌دار نبود.
 ** نسبت جنینهای ناهنجار در گروه آزمون ۱ نسبت به آزمون ۲ معنی‌دار ($p < 0.005$) اما گروه آزمون ۱ نسبت به کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($p = 0.05$).
 *** در مقایسه میانگین وزن جنینهای آزمون ۱ نسبت به آزمون ۲ تفاوت معنی‌دار ($p < 0.05$) و در عین حال گروه آزمون ۱ نسبت به کنترل معنی‌دار نبود.

جدول ۲. نوع و درصد ناهنجاریهای ایجاد شده نسبت به تعداد جنینهای هر گروه

گروه	ناهنجاری سر و صورت	نقص اندام حرکتی	ناهنجاری ستون مهرهها	سایر موارد
آزمون ۱*	۲ (**/۲۰)	۵ (%/۵۰)	۳ (%/۳۰)	۰ (۰)
آزمون ۲	۸ (%/۳۶)	۷ (%/۳۱)	۶ (%/۲۷)	۱ (***/۴/۵)
کنترل	۲ (%/۹/۱)	۲ (%/۱/۹)	۱ (%/۹۶)	۰ (۰)

* تعداد هر یک از ناهنجاریها در گروه آزمون ۱ نسبت به آزمون ۲ معنی‌دار است ($p < 0.05$).
 ** نسبت ناهنجاریهای سر و صورت در گروه آزمون ۱ نسبت به آزمون ۲ نیز کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p < 0.005$).
 *** در میان ناهنجاریهای پدید آمده در گروه آزمون ۲ یک مورد نقص عدم تشکیل جدار توراکس نیز مشاهده شد که در مقایسه آماری به حساب نیامد.

بحث

محیط داخلی است که به لحاظ ازدیاد رادیکالهای آزاد ناشی از افزایش سطح گلوکز مادری منجر به پیدایش زمینه‌های تراژونیک می‌شود و زمینه موتاسیون ناشی از وجود این رادیکالها را فراهم آورد. به عنوان مثال اکسیداسیون اسیدهای چرب که به واسطه وجود این رادیکالها به وقوع می‌پیوندد خود عاملی برای شکستن ساختار کروموزومی محسوب می‌شود

براساس مطالعات انجام شده مشخص شده است که اوایل دوران بارداری در مادران دیابتی به لحاظ به هم خوردن کنترل متابولیسی با افزایش سقط و پیدایش ناهنجاریهای جنینی همراه می‌شود [۱۴-۱۷]. این‌گونه پیشامدها صرفاً به دلیل تغییرات

جنینی با افزایش سطح قندخون و به تبع آن، با افزایش رادیکالهای اکسیژن در خون مادران دیابتی نسبت مستقیم دارد. در این رابطه مطالعه ریس (Reece) و همکاران [۲۶] و همچنین اریکسون (Erikson) و همکارانش [۳۷] نقش این رادیکالها را در بروز اختلالات تکامل ناشی از افزایش گلوکز مورد تأیید قرار داده اند. آنها متوجه شدند که جنین ۹ روزه رت در محیط کشت هیپرگلیسمی دچار کاهش رشد شده و ناهنجاریهای جنینی شروع به ظاهر شدن می نماید. در مطالعات انسانی مشابهی که به وسیله هاگی (Hagay) و همکاران [۳۸] و اریکسون (Erikson) و همکاران [۳۹] به انجام رسید بر این موضوع مجدداً تأکید شد که افزایش رادیکالهای آزاد اکسیژن که از تبعات هیپرگلیسمی محسوب می شود زمینه بروز امبریوپاتی را در مادران دیابتی فراهم می آورد. بنابراین مشخص می شود که نقش آنتی اکسیدانها در چنین مواقعی برای جلوگیری از ناهنجاریهای جنینی دارای اهمیتی حیاتی است [۴۰ و ۴۱]. اگرچه که در بعضی از مطالعات سعی شده است تا برای ناهنجاریهای فرزندان متعلق به مادران دیابتی توجیهی بیان شود اما مکانیزمهای سلولی و مولکولی این فرایندها هنوز به خوبی روشن و مشخص نیست. با توجه به اینکه مولکولهای ماتریکس خارج سلولی که تنظیم کننده میانکنشهای سلول با سلول یا سلول با ماتریکس خارج سلولی محسوب می شوند به وسیله بیان ژنهای خاصی کنترل می شوند، کاگلی پرو (Cagliero) و همکارانش سعی کرده اند که چگونگی افزایش سطح گلوکز مادری را که به اختلالات ساختاری ماتریکس خارج سلولی جنین منجر می شود در رت توجیه نمایند [۴۲]. آنها نشان دادند که دیابت مادری منجر به بیان ژنی می شود که زمینه تغییرات مولکولی ماتریکس خارج سلولی جنین را فراهم می آورد. این یافته ها بر این موضوع دلالت دارد که مکانیزمهای مولکولی ممکن است زمینه ساختارهای بیوشیمیایی و در نتیجه تغییرات مورفولوژیک را که منجر به امبریوپاتی دیابتی می شود فراهم نماید. براساس این نگرش ابتلای به دیابت می تواند به بیان ژنی منجر شود که مکانیسم واحدی را در امر مداخله فاکتورهایی که به بروز این ناهنجاریها منتهی می شود طرح ریزی نماید. موضوع دیگری که در این رابطه مدنظر قرار گرفته است، مسئله موتاسیون DNA

[۱۸ و ۱۹]. بنابراین عکس العمل کروموزومهای جنینی در مقابل این تغییرات می تواند زمینه ساز بروز بسیاری از ناهنجاریها باشد [۲۰]. علاوه بر این رادیکالهای آزاد قادرند بر علیه DNA وارد عمل شده و منجر به تغییر در ساختار آن شوند [۲۱] و بیان ژن را دچار تغییر نمایند [۲۲]. بنابراین از آنجا که کاهش ویتامین E می تواند قدرت آنزیمها را در سمیت زدایی (Detoxification) رادیکالهای آزاد تقلیل دهد [۱۳]، دریافت دوز مناسبی از ویتامین E در افراد دیابتی خواهد توانست به رفع این نارساییها کمک نماید.

مطالعات آماری نشان دهنده این واقعیت است که انسیدانس ناهنجاریهای مادرزادی در جمعیت دیابتی ۶ تا ۹ درصد بالاتر از آن چیزی است که در جمعیت عادی وجود دارد [۲۳]. علاوه بر این ۳۳ تا ۶۶ درصد مرگهای پیش از تولد نیز به این موضوع نسبت داده شده است [۲۴ و ۲۵]. اگرچه که تا کنون دقیقاً مشخص نشده است که مکانیزمهای تأثیرگذاری دیابت مادری بر جنین به چه شکلی به وقوع می پیوندد اما بدون شک یک سری از عوامل بالقوه از جمله هیپرگلیسمی، هیپوگلیسمی، هیپرکتونومی (Hyperketonemia) اختلالات تغذیه ای و همچنین بعضی از فاکتورهای ژنتیکی و غیر ژنتیکی از قبیل افزایش سطح رادیکالهای آزاد اکسیژن می تواند تکامل جنینی را در مادران دیابتی تحت تأثیر قرار داده و به امبریوپاتی منجر شود [۲۶]. در این رابطه مطالعات متعددی به صورت *In vivo* و *In vitro* وجود دارد که ثابت می کند که محیط هیپرگلیسمی می تواند به آثار تراژوژنیک منجر شود [۲۷-۳۱]. زمان بحرانی ارگانوژنز که می تواند خطر آفرین باشد، در جنین رت بین روزهای ۹/۵ تا ۱۱/۵ و در جنین موش، روزهای ۸ تا ۹/۵ تخمین زده می شود [۳۲]. این دو روز که اوج ارگانوژنز در جوندگان کوچک محسوب می شود، با ۶ هفته (هفته دوم تا هفته هشتم) از زندگی جنینی انسان مطابقت دارد. با توجه به آثار تراژوژنیک دیابت [۳۳-۳۵]، مطالعات قبلی ما در این زمینه نشان داد که دیابت مادری در این برهه حساس از بارداری موش می تواند از حیث بروز نقایص جنینی و پیدایش ناهنجاری در اندامهای حرکتی آثار انکار ناپذیری از خود بر جای گذارد [۳۶]. یافته های اخیر نیز بیانگر این موضوع است که ناهنجاریهای

ناهنجاریهایی که در فرزندان متعلق به مادران دیابتی دیده می شود در هفته های ۷ تا ۸ جنینی به وقوع می پیوندد، در طول این دوره از زندگی جنینی، افزایش قندخون مادری به عنوان عاملی مزاحم در روند ارگانوژنز وارد عمل شده و زمینه بروز این ناهنجاریها را فراهم می آورد. از سوی دیگر؛ چنانچه در طول این دوره خاص، از آنتی اکسیدان مناسبی مثل ویتامین E در مادران دیابتی استفاده شود با خنثی نمودن رادیکالهای ناشی از افزایش قندخون، از آثار سوء آنها کاسته شده و ویتامین E در جلوگیری از ناهنجاریهای مادرزادی احتمالاً به عنوان یک سویاپ اطمینان عمل خواهد نمود.

است زیرا لی (Lee) و همکارانش نشان داده اند که زمینه ایجاد موتاسیون در DNA مبتلایان به دیابت وجود دارد که این موضوع به عنوان عاملی تراژونیک قلمداد می شود [۳۳]. مقایسه انواع ناهنجاریهای پدید آمده در دو گروه آزمون ۱ و ۲ نشان دهنده آن است که تنوع ناهنجاریهای ایجاد شده اگر چه در هر دو گروه مشابه است اما از نظر کاهش در تعداد، در گروه درمان شده با ویتامین E نسبت به گروه درمان نشده کاملاً معنی دار است. بنابراین با تعمیم این مسئله به نوع انسان نیز می توان نتیجه گرفت که با توجه به اینکه دوران امبریونیز دورانی حساس و آسیب پذیر از زندگی جنینی است و اغلب

References

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Kucera J. Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med* 1971; 7: 61-70.
3. Reece EA, Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 32-45.
4. Eriksson UJ, Borg LAH, Cederberg J. Pathogenesis of diabetes-induced congenital malformations. *Upsala J Med Sci* 2000; 105: 53-84.
5. Eriksson UJ, Borg LAH. Protection by free oxygen radical scavenging enzymes against glucose-induced embryonic malformations in vitro *Diabetologia*. 1991; 34: 325-31.
6. Eriksson UJ, Borg LAH. Diabetes and embryonic malformations. Role of substrate-induced free oxygen radical production for dysmorphogenesis in cultured rat embryos. *Diabetes* 1993; 42: 411-9.
7. Eriksson UJ, Sim?n CM. Pregnant diabetic rats fed the antioxidant butylated hydroxytoluene show decreased occurrence of malformations in the offspring. *Diabetes* 1996; 45: 1497-502.
8. Holing EV, Beyer CS, Brown Z. Why don't women with diabetes plan their pregnancies? *Diabetes Care* 1998; 21: 889-95.
9. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Gl?ckner E. The effect of intensified conventional insulin therapy before and during pregnancy on the malformation rate in offspring of diabetic mothers. *Exp Clin Endocrinol* 1984; 83: 173-7.
10. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265: 731-6.
11. Strivastava Y, Ven kala krisna H. Effects of momrdica charanita aqueous extract on cataractogenesis in murrian alloxan diabetes. *Pharmaco Res Commun* 1998; 20: 201-4.
12. Anthony SP, Susan NS. Glouucose and 3-0 Methyl glucose protection against aloxan poisoning of pancreatic alpha and beta cells. *Diabetes* 1977; 20: 972-7.
13. Viana M, Herrera E, Bonet B. Teratogenic effects of diabetes mellitus in the rat. Prevention by vitamin E. *Diabetologia* 1996; 39: 1041-6.
14. Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML. Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 16: 426-31.
15. Mills JL, Knopp RH, Simpson JL. Diabetes in Early Pregnancy. Lack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *New Engl J Med* 1988; 318: 671-6.
16. Miller E, Hare JW, Cloherty JP. Elevated maternal hemoglobin a in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *New Engl J Med* 1981; 304: 1331-4.
17. Greene MF. Prevention and diagnosis of congenital anomalies in diabetic pregnancies. *Clin Perinatol* 1993;

- 20: 533-47.
18. **Emerit I.** Reactive oxygen species, chromosome mutation, and cancer: possible role of clastogenic factors in carcinogenesis. *FreeRadic. Biol Med* 1994; 16: 99-109.
 19. **Emerit I.** Clastogenic factors: detection and assay. *Methods Enzymol* 1990; 186: 554-64.
 20. **Young ID.** Congenital malformations. Incidence and genetics of congenital malformations. *Prenatal diagnosis and screening.* London, Churchill Livingstone, 1992, p. 171-88.
 21. **Breen AP, Murphy JA.** Reaction of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 1033-77.
 22. **Wentzel P, Welsh N, Eriksson UJ.** Developmental damage, increased lipid peroxidation, diminished cyclooxygenase-2 gene expression, and lowered PGE2 levels in rat embryos exposed to a diabetic environment. *Diabetes* 1999; 48: 813-20.
 23. **Kitzmilller JL, Cloherty JP, Younger MD.** Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 560-80.
 24. **Hoet JJ, Beard RW.** Clinical perspectives in the care of the pregnant diabetic patient. In: *Pregnancy metabolism, diabetes and the fetus.* Excerpta Medica 1979, p. 283-300.
 25. **Reece EA, Hobbins JC.** Diabetic embryopathy: Pathogenesis, prenatal diagnosis, and prevention. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41: 325-35.
 26. **Reece EA, Carol J, Homko.** The role of free radicals and membrane lipids in diabetes-induced congenital malformations. *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5(4): 179-8.
 27. **Horton WE, Sadler TW.** Effects of maternal diabetes on early embryogenesis: alterations in morphogenesis produced by the ketone body, beta-hydroxybutyrate. *Diabetes* 1983; 32: 610.
 28. **Kalter H, Warkany J.** Congenital malformations: etiologic factors and their role in prevention. *N Engl J Med* 1983; 308: 424-31.
 29. **Freinkel N, Cockroft DL, Lewis NJ.** The 1986 McCollum Award Lecture: fuel-mediated teratogenesis during early organogenesis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 986-95.
 30. **Baker L, Egler JM, Klein SH.** Meticulous control of diabetes during organogenesis prevents congenital lumbosacral defects in rats. *Diabetes* 1981; 30: 955.
 31. **Cockroft DL, Coppola PT.** Teratogenic effects of excess glucose on head-fold rat embryos in culture. *Teratology* 1977; 16: 141-6.
 32. **Freinkel N.** Diabetic embryopathy and fuel-mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. *Horm Metab Res* 1988; 20: 473-5.
 33. **Lee AT, Plump A, DeSimine C.** A role for DNA mutations in diabetes-associated teratogenesis in transgenic embryos. *Diabetes* 1995; 44: 20-4.
 34. **Wentzel P, Thumberg L, Eriksson UJ.** Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture. *Diabetologia* 1997; 40: 7-14.
 35. **Buchanam TA, Denno KL, Sipos GF.** Diabetic teratogenesis, In vitro evidence for a multifactorial etiology with little contribution from glucose. *Diabetes* 1994; 43: 656660.
 36. **Nikravesh MR, Behnam Rsouli M.** Study of maternal diabetic effects on malformation production in rat,s fetus. *Scientific journal of hamadan university of medical sciences* 2002; 9(2): 1-17.
 37. **Eriksson UJ, Hakan Borg LA, Forsberg H.** Diabetic Embryopathy: studies with animal and in vitro models. *Diabetes* 1991; 40(2): 94-8.
 38. **Hagay ZJ, Weiss I, Zusman I.** Prevention of diabetic embryopathy by over expression of the free radical scavenging enzyme superoxide dismutase in transgenic mouse embryos. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1036-41.
 39. **Eriksson UJ, Borg LAH, Hagay Z.** Increased superoxide dismutase (SOD) activity in embryos of transgenic mice protects from the teratogenic effects of a diabetic environment. *Diabetes* 1993; 42(1): 85.
 40. **Sivan E, Wu YK, Homko CJ.** Dietary vitamin E prophylaxis and diabetic embryopathy: morphological, biochemical and molecular analyses. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 793-9.
 41. **Wiznitzer A, Hershkovitz R, Mimmom E.** The antioxidant lipoic acid prevents malformations in offspring of diabetic rats. *Society of P. O, Hawaii, Am J Obstet Gynecol* 1966; 174: 310.
 42. **Cagliero E, Forsberg H, Sala R.** Maternal diabetes induces increased expression of extracellular matrix components in rat embryos. *Diabetes* 1993; 42: 975-80.