مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
تابستان ۱۳۹۱؛۴(۲): ۱۸۳ -۱۷۳

Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
Summer 2012;4(2):173 -183

مقاله پژوهشی

بررسی برخی اثرات اختلال زای دیابت دوران بارداری بر زاده ها در رت

قدسیه حاج زاده[۱]، موسی الرضا حاج زاده[۲]، ناصر مهدوی[۳]، زیبا رجائی[۴]، سمیه نادری[۵]، بهرام بی باک[۶]*

[۱]دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۲]استاد گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۳]استاد گروه زیست شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
[۴]استادیار گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۵]کارشناس ارشد زیست شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
[۶]استادیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
[*]**نویسنده مسئول**: مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
پست الکترونیک: hajzadehmr@mums.ac.ir

وصول: ۱۳۹۱/۴/۳۱ اصلاح: ۱۳۹۱/۵/۲۴پذیرش: ۱۳۹۱/۵/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: *فرزندان مادران با دیابت بارداری در معرض خطر بروز برخی از عوارض چنین حاملگی هائی از جمله ماکروزومی، تغییرات مورفولوژیک قلب و عروق بزرگ و نیز کلیه ها قرار دارند. این مطالعه با هدف بررسی اثرات اختلال زای دیابت بارداری بر زاده ها در رت انجام شد.*

مواد و روش کار: *در این مطالعه تجربی، رتهای ماده باردار از نژاد ویستار به ۴ گروه کنترل، دیابتی شده با تزریق استرپتوزوتوسین (۵۰mg/kg)، هیپرگلیسمیک با تزریق گلوکز هیپرتونیک (۲g/kg) به همراه مدروکسی پروژسترون (۳mg/kg) (GM) و شم تقسیم بندی شدند. وزن بدن و نیز وزن ارگانها شامل قلب و کلیه ها در زاده های ۱ روزه اندازه گیری شد. همچنین بر روی برخی زاده ها مطالعات بافت شناسی شامل اندازه گیری حجم کل قلب، حفرات بطنها، قشر کلیه و نیز شمارش تعداد کل گلومرولها در هر کلیه صورت گرفت.*

یافته ها: *وزن بدن زاده ها در گروه استرپتوزوتوسین بطور معنی‌داری بالاتر از کنترل (P<۰/۰۰۱)، شم (P< ۰/۰۵) و نیز گروه GM بود (P < ۰/۰۰۱). وزن بدن زاده ها در گروه GM کاهش معنی‌داری را نسبت به شم نشان داد (P<۰/۰۱). وزن کلیه ها در گروه GM بطور معنی‌داری کمتر از شم بود (P<۰/۰۵). در مطالعات بافت شناسی بر روی قلب و کلیه تفاوت معنی‌داری بین گروه ها مشاهده نشد.*

نتیجه‌گیری: *تجویز گلوکز و مدروکسی پروژسترون به رتهای باردار مدلی مناسب برای مطالعه GDM انسانی است و ایجاد دیابت و یا هیپرگلیسمی در رت های باردار موجب تغییراتی در وزن بدن و برخی از ارگانها می شود اما منجر به تغییرات ساختمانی در بافتهای مختلف نمی گردد.*

واژه های کلیدی: *دیابت حاملگی، حاملگی دیابتی، نوزادان، مدروکسی پروژسترون، هیپرگلیسمی*

مقدمه

دیابت، شایع ترین عارضه طبی در حاملگی است [۱] که حدود ۳ تا ۱۰٪ کل حاملگی ها را عارضه دار می نماید [۲] و شامل دو گروه دیابت قبل از حاملگی یا آشکار و دیابت حاملگی (GDM)[1] می‌باشد [۳]. دیابت حاملگی به عدم تحمل کربوهیدرات با شدتهای مختلف اطلاق می‌شود که شروع یا اولین تشخیص آن در دوران حاملگی باشد؛ و این شکل، شایع ترین نوع دیابت در حاملگی بوده و ۹۰٪ تمام موارد را شامل می شود. شیوع GDM در مطالعات مختلف، متغیر گزارش شده است. GDM تقریباً ۵٪ کل بارداری ها در آمریکا را عارضه دار می کند [۱]. در مطالعات دیگری شیوع GDM بین ۳ تا ۱۵٪ گزارش گردیده است که این میزان متأثر از ریسک زمینه ای بروز دیابت در جمعیت مورد بررسی و نیز معیار بکار رفته جهت تشخیص بیماری می باشد [۴]. میزان شیوع GDM در برخی جمعیتهای با ریسک بالا می تواند به ۱۰ تا ۲۰ ٪ هم

1- Gestational Diabetes Mellitus

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

برسد [۵]. در کشور ما نیز مطالعاتی در استانهای مختلف با هدف بررسی شیوع GDM صورت گرفته است که شیوع GDM را بر اساس مطالعات و یافته های موجود، ۱/۳٪ تا ۸/۹٪ گزارش نموده است [۶]. علیرغم پیشرفتی که در طی دهه های اخیر در درمان و مدیریت دیابت بارداری و بهبود نتایج مادری و نوزادی چنین حاملگی هائی رخ داده است، همچنان این حاملگی ها در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به برخی عوارض مادری، جنینی و نوزادی و نیز دوران کودکی قرار دارند.

ماکروزومی عارضه عمده و اصلی دیابت بارداری می باشد [۷] که با افزایش سطح قند خون مادر و بی ثباتی در کنترل قند خون، وقوع آن افزایش می یابد [۸]. دیابت مادری بر تکامل سیستم قلبی- عروقی جنین اثر می‌گذارد و عوارضی مانند کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، افزایش ضربان قلب جنین، اتساع حفرات بطنی، افزایش ضخامت دیواره بین بطنی و نیز دیواره آزاد بطن چپ در فرزندان چنین مادرانی شیوع بیشتری دارد [۹،۱۰]. هیپرگلیسمی مادر می تواند موجب تغییر مورفولوژی عروق بزرگ جنین از جمله آئورت شود، همچنین اثرات مخربی بر نمو کلیه های جنین دارد و در مطالعات مختلف نشان داده شده که این امر می تواند باعث نقایص نفرون ها و کاهش تعداد آنها در جنین و متعاقباً عواقب کلیوی در سنین بالاتر گردد [۱۱].

از دیگر عوارضی که در حاملگی های همراه با GDM دیده شده است، بروز برخی عوارض درازمدت در دوران کودکی مانند چاقی دوران کودکی، سندروم متابولیک و افزایش احتمال بروز دیابت نوع ۲ در فرزندان در سنین نوجوانی، اختلالات قلبی- عروقی و برخی نقایص عصبی- روانی می باشد [۱۳،۱،۱۲]. بیش فعالی و کاهش توجه نیز از جمله عوارضی است که می تواند در فرزندان مادران با GDM دیده شود.

اگر چه مطالعات بسیاری در مورد GDM، اپیدمیولوژی، علت و عوامل خطر زمینه ساز آن، بیماری زائی و نیز عوارض جنینی، نوزادی و مادری ناشی از آن صورت گرفته است، اما هنوز بسیاری از مسائل در مورد دیابت حاملگی و نحوه کنترل آن برای کاستن از عوارض جنینی و نوزادی مورد مناقشه علمی است و با توجه به اهمیت دیابت حاملگی و تاثیر آن بر سطح سلامت و بهداشت مادران و فرزندان آنها و بویژه کنترل مناسب آن نیاز به تحقیق و پژوهشهای گسترده تر را الزامی می نماید. این مطالعه نیز با هدف بررسی برخی اختلالات احتمالی ناشی از دیابت بارداری بر روی جنین و بررسی وضعیت زاده های یک روزه از رت های دیابتی و همچنین ارائه مدلی حیوانی جهت بررسی GDM به اجرا در آمد.

روش کار

حیوانات و گروههای تجربی: در این مطالعه تجربی از رتهای ماده نژاد ویستار با سن ۴-۳ ماه و با محدوده وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرم که در بخش حیوانات دانشکده پزشکی مشهد پرورش یافته بودند، استفاده گردید. در سراسر دوره آزمایش رت ها تحت شرایط استاندارد و درجه حرارت مطلوب ۲±۲۳ درجه سانتی گراد و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته قرار داشتند و دسترسی آنها به آب و غذا به طور آزاد صورت می‌گرفت و حیوانات با غذای استاندارد رت، ساخت شرکت جوانه خراسان تغذیه می شدند.

در این مطالعه، تعداد ۳۲ سر رت بطور تصادفی به چهار گروه (تعداد ۸ سر رت در هر گروه) تقسیم بندی شدند و رت های هر گروه شبانه بطور جداگانه یک رت ماده با یک رت نر برای جفت گیری در قفس خالی و بدون غذا قرار گرفت و در صورت مشاهده پلاک جفت گیری در گروه مربوطه قرار گرفتند و سپس به شرح زیر تیمار شدند:

۱) گروه کنترل سالم، که هیچگونه تیماری روی آنها انجام نمی شد.

۲) گروه رت های هیپرگلیسمیک: رت های این گروه پس از مشاهده پلاک جفت گیری (که روز صفر محسوب می گردد)، از روز ۵ حاملگی روزانه ۲ بار (۸ صبح و ۳ بعد از ظهر) تحت تزریق گلوکز هیپرتونیک با دوز g/kg ۲ و به دنبال آن تزریق مدروکسی پروژسترون با دوز mg/kg ۳ به صورت داخل صفاقی، تا پایان دوره بارداری قرار گرفتند.

۳) گروه رت های دیابتی شده با تزریق استرپتوزوتوسین[1] (STZ): رت های باردار در این گروه از روز ۵ حاملگی، یک نوبت تحت تزریق استرپتوزوتوسین با دوز mg/kg ۵۰ قرار گرفتند و تا پایان بارداری تیمار دیگری بر روی آنها انجام نشد.

۴) گروه شم: رت های باردار از روز ۵ حاملگی تا پایان دوره بارداری روزانه ۲ بار (۸ صبح و ۳ بعدازظهر) تحت تزریق نرمال سالین با حجمی معادل حجم تزریقی گلوکز

1 - Streptozotocin

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

هیپرتونیک (۱-۱/۲ml) و بدنبال آن تزریق حلال مدروکسی پروژسترون (الکل۱۰٪ و چند قطره توئین) با حجمی معادل حجم تزریقی محلول مدروکسی پروژسترون (۰/۳-۰/۳۵ml) بصورت داخل صفاقی قرار گرفتند.

القاء دیابت: در این مطالعه برای ایجاد دیابت خفیف در رت با قند خون معادل ۲۵۰-۳۰۰ mg/dl، از استرپتوزوتوسین حل شده در آب مقطر (Enzo Life Scineces, USA) با دوز ۵۰mg/kg و روش تزریق داخل صفاقی استفاده شد. پس از ۴۸ ساعت و بعد از یک ناشتائی ۱۲ ساعته از طریق ورید دمی خونگیری انجام و قند خون بوسیله گلوکومتر اندازه گیری شد. رت های با قند خون بالای ۲۵۰ mg/dl در گروه رت های دیابتی قرار گرفته و وارد مطالعه شدند.

جهت القای هیپرگلیسمی در رت، از گلوکز هیپرتونیک با دوز ۲ g/kg و به دنبال آن تزریق مدروکسی پروژسترون - که بر اساس مطالعات انجام شده این ماده به علت اثرات ضد انسولینی و ایجاد مقاومت به انسولین سبب حفظ هیپرگلیسمی برای مدت طولانی تری می گردد [۱۴-۱۶] با دوز ۳ mg/kg و بصورت داخل صفاقی استفاده گردید. تزریق گلوکز و مدروکسی پروژسترون روزانه دو نوبت در ساعت ۸ صبح و ۳ بعدازظهر انجام می گردید. تیمار رت های باردار در ۴ گروه تا پایان دوره بارداری ادامه یافت. بعد از زایمان رت های باردار، در هر گروه تعدادی از نوزادان ۱ روزه برای انجام آزمایشات بعدی مورد مطالعه قرار گرفتند.

اندازه گیری وزن: در ابتدا وزن بدن نوزادان ۱روزه با ترازوی دیجیتال ساخت شرکت Sartorius آلمان با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم اندازه گیری شد. سپس نوزادان با اتر بیهوش شده و با استفاده از وسایل جراحی، سر حیوان قطع گردید و با ایجاد برش طولی بر روی شکم و قفسه سینه نوزاد، قلب و کلیه ها بطور کامل خارج شدند. توزین هر کدام از این اعضا نیز با ترازوی دیجیتال ساخت شرکت Sartorius صورت گرفت.

مطالعات بافت شناسی: برای انجام مطالعات بافت شناسی، تعداد ۳ تا ۴ سر نوزاد ۱ روزه از هر گروه بطور تصادفی انتخاب و با اتر بیهوش شده و جهت فیکس شدن بمدت یک روز درون محلول فرمالدئید ۱۰٪ قرار گرفتند. سپس مرحله آبگیری با قرار دادن نمونه ها در محلولهای اتانول با درجات صعودی انجام شد. نمونه ها پس از آبگیری به مدت ۴ ساعت با دو بار تعویض در معرض بوتانول قرار گرفتند تا در مرحله بعدی پارافین بتواند در آنها نفوذ کند. در مرحله بعد آغشتگی بپا ارافین به مدت ۴۸ ساعت با دو بار تعویض در داخل انکوباتور انجام شد [۱۷]. پس از قالب گیری، برشهائی به ضخامت ۵ میکرون از نمونه های بافتی توسط دستگاه میکروتوم[1] تهیه گردید و رنگ آمیزی برشهای بافتی به روش هماتوکسیلین- ائوزین انجام شد. جهت تفکیک لایه های مختلف جدار رگ از رنگ آمیزی اورسئین- هماتوکسیلین- پیگ ایندیگوکارمین استفاده شد. پس از اتمام مراحل رنگ آمیزی، تصاویر مربوط به هر نمونه با استفاده از دوربین دیجیتال نصب شده بر روی میکروسکوپ، تهیه گردید. پس از آماده سازی و تصویر برداری با کمک کامپیوتر، در همه نمونه ها، حجم کل قلب و حجم حفرات بطنی بطور جداگانه با استفاده از اصل کاوالیه و روش شمارش نقطه ای محاسبه گردید. سپس با استفاده از برشهای بدست آمده از محدوده پروگزیمال بافت قلب، اقدام به بررسی آئورت گردید و نسبت ضخامت دیواره آئورت به قطر خارجی آن در همه گروهها محاسبه شد. همچنین در این مطالعه با استفاده از روش دایسکتور، شمارش گلومرولهای کلیه انجام شد.

نهایتاً داده ها بصورت میانگین ± خطای معیار بیان شد و نتایج بدست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و روش آنالیز واریانس یکطرفه و سپس تست تعقیبی LSD مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. تفاوتها با $P < ۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته ها

تایید مدل رت هیپرگلیسمیک: در پیش مطالعه ای جهت تعیین دوز بر روی ۱۵ سر موش کوچک در ۳ گروه با مقادیر ۱,۲,۳ g/kg گلوکز هیپرتونیک و مدروکسی پروژسترون با دوز ۳ mg/kg بصورت داخل صفاقی تزریق گردید و در زمانهای ۰، ۱، ۲، ۳ و ۴ ساعت بعد با گرفتن یک قطره خون از ورید دمی حیوان و با استفاده از گلوکومتر، مقدار قند خون اندازه گیری شد. بدنبال تزریق گلوکز با دوز ۲ g/kg و مدروکسی پروژسترون با دوز ۳ mg/kg سطح قند خون حیوان به مدت ۲ تا ۳ ساعت ۵۰٪-۴۰٪ بالاتر از سطح قند خون حیوان سالم افزایش یافت، که این افزایش بسیار مشابه قند خون ناشی از دیابت بارداری در زنان حامله می باشد، لذا همین مقادیر جهت انجام مطالعه تعیین گردید. شایان ذکر است بعد از هر

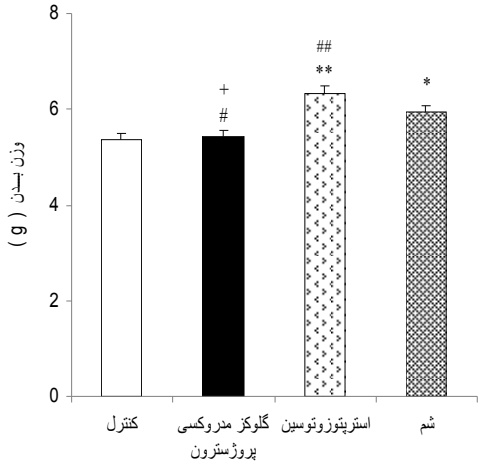
1 - Microtome

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

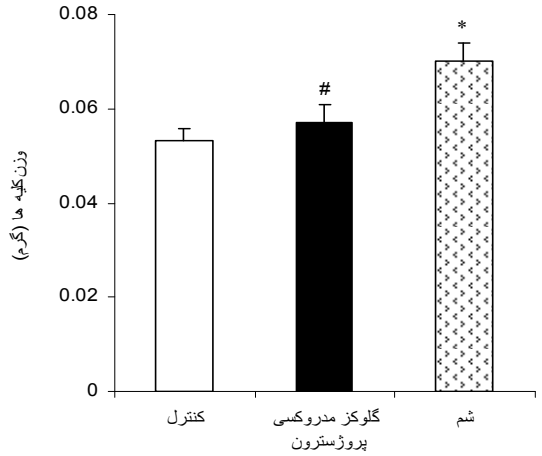
تزریق حدود ۲ تا ۳ ساعت قند خون در رت بالاتر از مقدار پایه در حیوان سالم قرار می‌گیرد و در نتیجه به دنبال ۲ بار تزریق در شبانه روز، حدود ۴ تا ۶ ساعت رت ها در وضعیت هیپرگلیسمیک قرار می گیرند که این حالت بسیار مشابه مقدار و زمان هیپرگلیسمی ایجاد شده در زنان باردار مبتلا به GDM می باشد.

نتایج حاصل از اندازه گیری وزن بدن: در مقایسه گروههای کنترل، گلوکز مدروکسی پروژسترون، استرپتوزوسین و شم، با تست آنالز واریانس تفاوت معنی‌داری بین گروهها مشاهده گردید (P<۰/۰۰۱) (نمودار ۱). در مقایسه دو به دوی گروههای مختلف با یکدیگر با استفاده از تست تعقیبی LSD ، مشاهده گردید که وزن زاده ها در گروه شم بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (P<۰/۰۰۵). علاوه بر این، وزن زاده ها در گروه گلوکز مدروکسی پروژسترون بطور معنی‌داری نسبت به گروه شم کاهش نشان داد (P< ۰/۰۱). مقایسه وزن زاده ها در گروه استرپتوزوسین نسبت به گروه کنترل و شم، افزایش معناداری را نشان داد (به ترتیبP<۰/۰۰۱ و P <۰/۰۵). وزن زاده ها در گروه گلوکز مدروکسی پروژسترون، به طور معنی‌داری کمتر از گروه استرپتوزوتوسین بود (P< ۰/۰۰۱) (نمودار ۱).

نتایج حاصل از اندازه گیری وزن کلیه ها: در مقایسه گروههای کنترل، گلوکز مدروکسی پروژسترون و شم با تست ANOVA تفاوت معنی‌داری بین گروهها مشاهده گردید (P <۰/۰۵) (نمودار ۲). وزن کلیه ها در گروه شم بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، افزایش نشان داد (P <۰/۰۱). نتیجه آزمون LSD، کاهش معنی‌داری در وزن کلیه ها در گروه گلوکز مدروکسی پروژسترون نسبت به گروه شم نشان داد (P <۰/۰۵) (نمودار ۲).



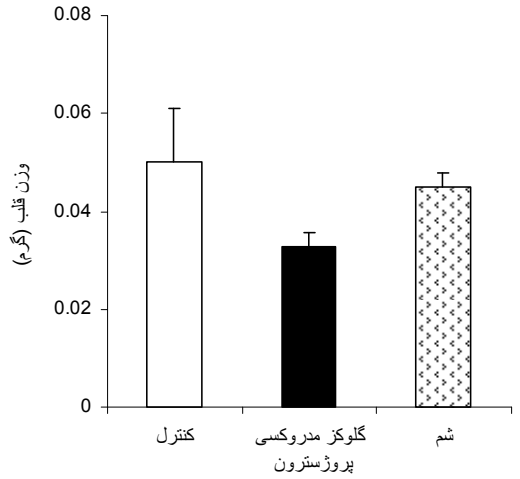
نمودار ۱: مقایسه وزن زاده های ۱روزه در گروههای کنترل، گلوکز مدروکسی پروژسترون، استرپتوزوتوسین و شم. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار ارائه شده است (P<۰/۰۰۵* و P< ۰/۰۰۱** در مقایسه با گروه کنترل، P<۰/۰۱# و P<۰/۰۵## در مقایسه با گروه شم و P<۰/۰۰۱+ در مقایسه بین گلوکز مدروکسی پروژسترون با گروه استرپتوزوتوسین و۱۲-۶ =n).



نمودار ۲: مقایسه وزن کلیه های زاده های ۱ روزه در گروههای کنترل، گلوکز مدروکسی پروژسترون و شم. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده اند (P<۰/۰۱ * در مقایسه با گروه کنترل و (۰/۰۵ >P# در مقایسه با گروه شم و ۷-۲ =n).

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

نتایج حاصل از اندازه گیری وزن قلب: در مقایسه گروههای کنترل، گلوکز مدروکسی پروژسترون و شم با تست آنالیز واریانس تفاوت معنی‌داری در وزن قلب مشاهده نشد (نمودار ۳).



نمودار ۳: مقایسه وزن قلب زاده های ۱ روزه در گروههای کنترل، گلوکز مدروکسی پروژسترون و شم. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده اند (n= ۲-۷).

نتایج حاصل از مطالعات بافتی قلب و آئورت در زاده های ۱ روزه: در این مطالعه با هدف بررسی اثر دیابت و هیپرگلیسمی مادر بر حجم قلب و حفرات بطنی، حجم کلی قلب و حفرات با استفاده از اصل کاوالیه و روش شمارش نقطه ای محاسبه و در گروههای مختلف با یکدیگر مقایسه گردید. حجم بخش عضلانی قلب با محاسبه تفاضل حجم حفرات از حجم کلی قلب به دست آمد.

در مقایسه گروههای کنترل، گلوکز مدروکسی پروژسترون، استرپتوزوتوسین و شم با استفاده از آزمون ANOVA تفاوت معنی‌داری بین گروهها در حجم کل قلب و حفرات بطنی و نیز در حجم بخش عضلانی قلب مشاهده نشد (P>۰/۰۵) (جدول ۱ و شکل۱).

نسبت ضخامت دیواره آئورت به قطر کلی آن در گروههای کنترل، گلوکز مدروکسی پروژسترون، استرپتوزوسین و شم نیز با استفاده از آزمون ANOVA با یکدیگر مقایسه گردید که تفاوت معنی‌داری در بین گروهها دیده نشد (P>۰/۰۵). (جدول ۱ و شکلهای ۲و۳).

نتایج حاصل از مطالعات بافتی کلیه در زاده های ۱ روزه: در این مطالعه با هدف بررسی اثر دیابت و هیپرگلیسمی مادر بر حجم قشر کلیه در زاده ها و تعداد گلومرولهای هر کلیه، حجم قشر کلیه با استفاده از اصل کاوالیه و روش شمارش نقطه ای محاسبه و در گروههای مختلف با یکدیگر مقایسه گردید. همچنین با استفاده از روش دایسکتور و نتایج حاصل از محاسبه حجم قشر کلیه، تعداد کل گلومرولها در هر کلیه در زاده های ۱ روزه محاسبه گردید (شکلهای ۴و۵).

در مقایسه گروههای کنترل، گلوکز مدروکسی پروژسترون، استرپتوزوتوسین و شم با استفاده از آزمون ANOVA تفاوت معنی‌داری در حجم قشر کلیه و نیز تعداد کل گلومرولهای هر کلیه در بین گروه ها مشاهده نشد (۰/۰۵ >P) (جدول ۲).

جدول ۱: مقادیر میانگین ± خطای معیار شاخصهای بافت قلب و آئورت در گروههای مختلف

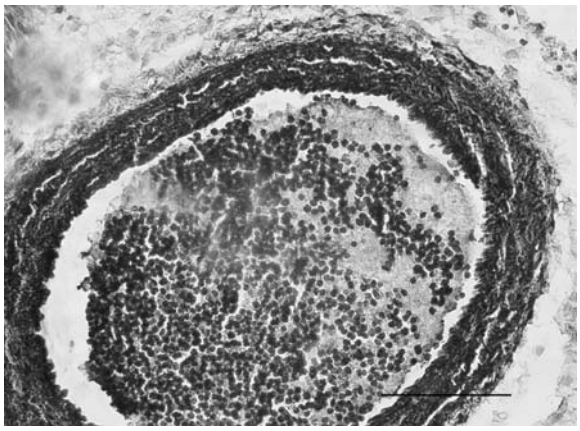
گروه شاخص	حجم کلی قلب (mm^3)	حجم حفرات بطنها (mm^3)	حجم بخش عضلانی قلب (mm^3)	نسبت ضخامت دیواره آئورت به قطر کل آن
کنترل	۱۵/۳۳±۳/۳۳	۵/۵±۲/۲۶	۹/۸۴±۱/۰۶	۰/۱۵±۰/۰۱
گلوکز مدروکسی پروژسترون	۱۴/۹۴±۱/۶۴	۴/۱۳±۰/۳۱	۱۰/۸±۱/۴۶	۰/۱۵۸±۰/۰۰۶
استرپتوزوتوسین	۱۰/۵۴±۰/۶۴	۲/۴۷±۰/۰۴	۸/۰۷±۰/۶	۰/۱۴۶±۰/۰۰۴
شم	۱۴/۸۷±۲/۳۷	۴/۱۵±۰/۴۳	۱۰/۷۱±۱/۹۳	۰/۱۶۲±۰/۰۰۷

تعداد نمونه ها در مطالعات بافت شناسی ۵-۲ می باشد.

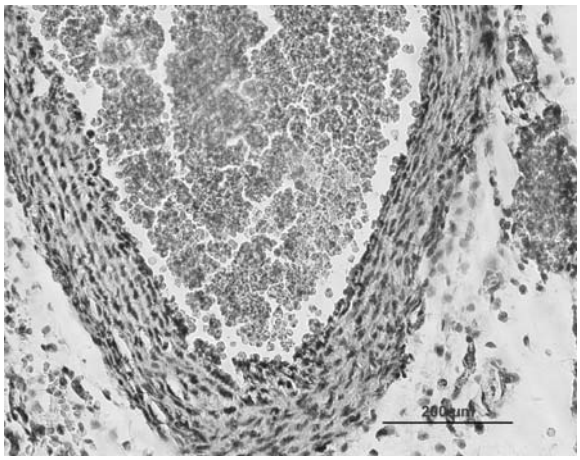
[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]



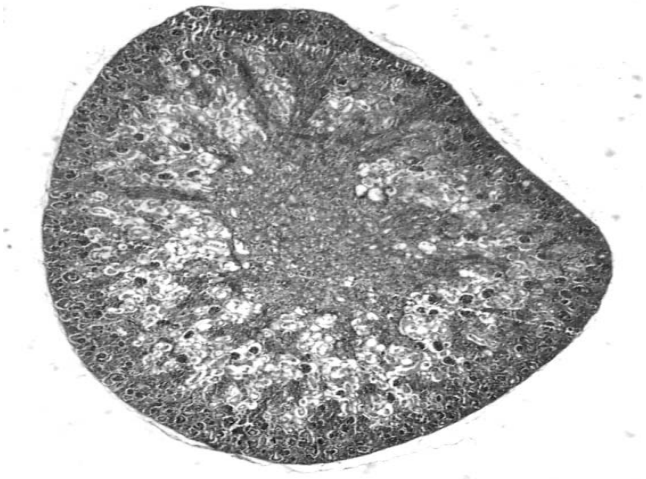
شکل ۱: برش عرضی قلب با بزرگنمایی ۲۰×



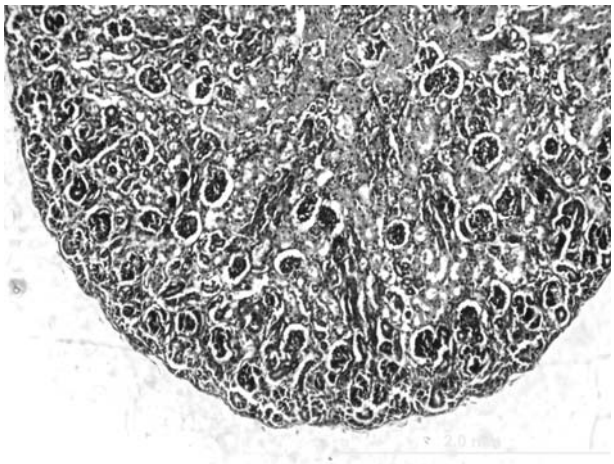
شکل۲: سطح مقطع عرضی آئورت با رنگ آمیزی اورسئین با بزرگنمایی ۱۰۰×



شکل ۳: سطح مقطع عرضی آئورت با رنگ آمیزی پیگ ایندیگوکارمین با بزرگنمایی ۱۰۰×



شکل ۴: برش عرضی کلیه با بزرگنمائی ۲۰×



شکل ۵: برش عرضی کلیه با بزرگنمایی ۱۰۰×

بحث

برای مطالعه حیوانی در زمینه دیابت بارداری روشهای متعددی وجود دارد که هیچکدام تطابق کاملی با شرایط هیپرگلیسمی موجود در دیابت بارداری در انسان ندارند. در این مطالعات معمولاً از استرپتوزوتوسین جهت القای دیابت در حیوان آزمایشگاهی استفاده می شود که این روش مدلی مشابه دیابت نوع ۱ و یا ۲ و معمولاً با سطح قند خونی که بسیار بالاتر از سطح قند خون در دیابت حاملگی انسان است را بوجود می آورد. از اینرو در این پژوهش سعی گردید که مدلی جهت ایجاد هیپرگلیسمی در رت های باردار پیشنهاد گردد که تا حد ممکن به شرایط دیابت بارداری در انسان نزدیک باشد. دستیابی به چنین مدلی می تواند برای پژوهشهای گسترده در زمینه بررسی عوارض جنینی و نوزادی و همچنین تاثیر فرآورده

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

جدول ۲: مقادیر میانگین ± خطای معیار شاخصهای بافت کلیه در گروههای مختلف

گروه	شاخص: حجم قشر کلیه (mm^3)	تعداد کل گلومرولها در هر کلیه
کنترل	۷/۳۷±۰/۳۶	۲۲۷۸/۹۹±۱۱۰/۹۹
گلوکز مدروکسی پروژسترون	۷/۴۳±۰/۳	۲۲۸۶/۳۵±۹۴/۴۸
استرپتوزوتوسین	۷/۵۸±۰/۳۳	۲۳۴۰/۸۷±۱۰۱/۴۸
شم	۷/۰۲±۰/۰۹	۲۱۷۷/۱۸±۳۸/۷

تعداد نمونه ها در مطالعات بافت شناسی ۵-۲ می باشد.

های مختلف دارویی در درمان دیابت بارداری، راه گشا و مؤثر باشد.

در این مطالعه برای ایجاد شرایطی نزدیک به دیابت حاملگی و افزایش قند خون در سطحی مشابه دیابت حاملگی، از گلوکز هیپرتونیک با دوز g/kg ۲ و مدروکسی پروژسترون با دوز mg/kg ۳ وزن بدن رت ها استفاده شد. گلوکز در تجویز داخل صفاقی بطور نسبتاً سریع موجب افزایش قند خون می شود و مدروکسی پروژسترون به علت اثرات ضد انسولینی و ایجاد مقاومت به انسولین، سبب تداوم و حفظ قند خون افزایش یافته بمدت طولانی تری می گردد [۱۵،۱۶].

در پیش مطالعه ای که انجام شد تزریق g/kg ۲ گلوکز هیپرتونیک به همراه mg/kg ۳ مدروکسی پروژسترون موجب افزایش قند خون در محدوده mg/dl ۱۴۶-۱۱۸ در فاصله ۱ تا ۳ ساعت بعد از تزریق گردید که این مقدار افزایش بسیار نزدیک به قند خون زنان باردار مبتلا به دیابت حاملگی در GCT[1] و در تست سه ساعته (OGTT[2]) می باشد و لذا در این مطالعه برای ایجاد دیابت حاملگی در رت ها نیز همین مقادیر از گلوکز هیپرتونیک و مدروکسی پروژسترون مورد استفاده قرار گرفت.

در مطالعه دینی[3] و همکاران، گلوکز هیپرتونیک را به تنهایی (بدون همراهی با مدروکسی پروژسترون) در دوزهای مختلف ۲ و ۴ و ۸ g/kg جهت القای دیابت در موش سوری به کار بردند و نتیجه گرفتند که دوز g/kg ۴ گلوکز هیپرتونیک جهت ایجاد هیپرگلیسمی متوسط مناسب می باشد [۱۸]. در مطالعه انجام شده توسط رجائی و همکاران گلوکز با دوز g/kg ۴ و مدروکسی پروژسترون با دوز mg/kg ۳ بکار گرفته شد که افزایش قند خون در ساعت اول حدود mg/dl ۲۰۵، در ساعت دوم mg/dl ۱۴۸ در ساعت سوم mg/dl ۱۳۶ را ایجاد کرد [۱۹]. با توجه به اینکه دوز g/kg ۴ و یا g/kg ۳ از گلوکز هیپرتونیک حجم نسبتاً زیادی دارد و موقع تزریق موجب ایجاد استرس و درد ناشی از تزریق در حیوان می گردد و از طرفی در پیش مطالعه نیز افزایش قند خون در حدود نزدیک به وضعیت دیابت حاملگی، صرفاً با تزریق g/kg ۲ گلوکز هیپرتونیک و مدروکسی پروژسترون حاصل گردید، در این مطالعه برای ایجاد دیابت حاملگی در رت های باردار این دوز از گلوکز انتخاب گردید.

تغییرات وزن بدن در نوزادان مادران با دیابت حاملگی:

همانطور که نتایج نشان داد تجویز STZ و ایجاد دیابت در رت مادر، در روز ۵ بارداری موجب افزایش معنی دار وزن نوزاد گردید، در حالی که نوزادان مادران تیمار شده با گلوکز و مدروکسی پروژسترون از روز ۵ حاملگی، نسبت به گروه کنترل تغییر وزنی نشان ندادند. در مطالعه‌ای که توسط اریکسون بر روی رت صورت گرفت، رت ها دو هفته قبل از جفت گیری دیابتی شدند و مطالعه جنین های آنها در روزهای ۱۸، ۲۰ و ۲۲ (نوزاد یک روزه)، تأخیر رشد بارز جنین ها را نشان داد [۲۰]. در یک مطالعه که بر روی موش سوری Hoxb7- green fluorescence protein انجام شد و حیوان از روز ۱۳ بارداری با استرپتوزوتوسین دیابتی گردیده بود، مطالعه زاده ها در چند مقطع زمانی

1 -Glucose Challenge Test
2 -Oral Glucose Tolerance Test
3 - Dini

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

پس از تولد و مقایسه آنها با نوزادان گروه کنترل غیر دیابتی نشان داد که وزن بدن، اندازه بدن، وزن کلیه و تعداد نفرون ها کمتر از گروه کنترل بود [۲۱]. در مدلهای مختلف حیوانی و در مشاهدات انسانی، تغییرات وزن نوزادان یکسان و هماهنگ نمی باشد. در یک مطالعه منتشر شده از کشور سعودی، در نوزادان مادران با GDM شیوع وزن بالاتر زمان تولد، LGA[1] ، زایمان زودرس و پذیرش در بخش ویژه نوزادان بطور معنی داری بالاتر از گروه شاهد بود [۲۲]. اختلالات متابولیک ایجاد شده در حاملگی های دیابتی اثرات درازمدتی شامل مقاومت به انسولین، چاقی و دیابت در فرزندان بوجود می آورد که ممکن است در ریسک انتقال این موارد به نسل بعدی مؤثر باشند [۲۳]. بین سطح قند خون مادر و وزن تولد بالا یک رابطه خطی وجود دارد و درمان GDM از میزان بروز ماکروزومی می کاهد [۷،۲۲،۲۴]. با افزایش سطح قند خون مادر و بی ثباتی در کنترل قند خون، وقوع LGA و ماکروزومی افزایش می یابد [۲۵]. در مطالعه ای نشان داده شد که میزان نارسی در نوزادان مادران دیابتی ۵ برابر جمعیت عمومی است [۲۶]. درجات مختلف تحمل قند و یا بعبارتی سطح قند خون در مادران حامله، اثرات متفاوتی در نوزادان دارد. هم در مادران مبتلا به GDM و هم در مادرانی که اختلال در ساعت اول تست تحمل قند دارند و هم در مادران با دیابت قبل از حاملگی ریسک ماکروزومی، LGA و SGA[2] و هیپوگلیسمی نوزادی و تولد پیش از موعد افزایش می یابد [۲۷،۲۸]. با توجه به یافته های ما در پژوهش حاضر بنظر می رسد که سطح هیپرگلیسمیک خفیف تا متوسط موجب تغییر وزن معنی دار در نوزاد نمی شود. در حاملگی های پاتولوژیک شامل دیابت در حاملگی و GDM، سطح استرس اکسیداتیو خیلی بیشتر از حد نرمال افزایش می یابد؛ که هم به دلیل افزایش رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن و هم بعلت نقص در سیستم دفاع آنتی اکسیدانی می باشد که جنین را با اثرات آسیب زای استرس اکسیداتیو مواجه می‌سازد [۲۹]. شرایط حاملگی و بویژه بالا رفتن غلظت پلاسمایی چند هورمون دیابت زا مثل لاکتوژن جفتی انسانی، کورتیزول، ACTH و استروژن ها و افزایش مقاومت به انسولین و ایجاد شرایط هیپرگلیسمیک در مادر منجر به هیپرانسولینمی جنینی شده و سرانجام افزایش سلولهای چربی جنینی و در نهایت افزایش وزن داخل رحمی و ایجاد چاقی و مقاومت به انسولین در دوران کودکی را در پی دارد [۳].

شایان ذکر است که نتایج اندازه گیری وزن زاده ها در این مطالعه اختلاف معنی دار بین وزن زاده ها ی گروه شم و گروه کنترل را نشان داد که این نتیجه ممکن است بعلت دریافت محلول شم و یا بدین علت باشد که زاده های گروه شم در یک فصل و زاده های گروه کنترل در دو فصل سال مورد مطالعه قرار گرفته اند.

تغییرات وزن و بافت قلب و آئورت در زاده های ۱ روزه رت های دیابتی: با توجه به نتایج این پژوهش هیچگونه تغییری در وزن قلب، حجم کلی قلب، حجم حفرات بطن ها، حجم بخش عضلانی قلب و ضخامت دیواره آئورت در نوزادان ۱ روزه گروههای مختلف مادران دیابتی و یا GDM در این مطالعه دیده نمی شود. علت اصلی عدم مشاهده اختلال و یا ناهنجاری در بافت قلبی، ملایم بودن میزان هیپرگلیسمی در این مدل حیوانی می باشد. در مطالعه‌ای بنهیدی و همکاران بیان کردند که شیوع ناهنجاری های مادرزادی شامل ناهنجاری های قلبی-عروقی در فرزندان مادران مبتلا به دیابت نوع ۲ و یا دیابت حاملگی بالاتر از ریسک این ناهنجاری ها در فرزندان مادران غیر دیابتی نیست [۳۰]، از این رو در این مطالعه سطح ملایم هیپرگلیسمی مادران سبب ایجاد ناهنجاری قلب و عروق نگردیده است. در یک مطالعه که رت های حامله از روز ۸ بارداری با استرپتوزوسین دیابتی شده بودند وزن قلب و ضخامت دیواره بین بطنی در جنین های آن ها به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود [۳۱]. این یافته مخالف یافته های پژوهش حاضر می باشد. شاید این تفاوت به علت استفاده از جنین ها به جای زاده های ۱ روزه در پژوهش حاضر باشد و یا می تواند مربوط به سطح بالاتر قند خون رت های باردار در مطالعه مورد اشاره باشد. بروز کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک در نوزادان مادران دیابتی بخوبی مشخص شده است [۳۲]. بنظر می رسد که بزرگ شدن غیر قرینه سپتوم یک نتیجه آنابولیک از هیپرانسولینمی جنینی است که متعاقب هیپرگلیسمی مادری در طول ۳ ماهه سوم حاملگی در انسان بوجود می آید. در مطالعه ای با هدف بررسی

1- Large for Gestational Age
1-Small for Gestational Age

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

رابطه سطح HbA1c مادری-که نشاندهنده کنترل درازمدت گلیسمیک است- با ضخامت دیواره بین بطنی فرزندان در موقع زایمان، هیچگونه ارتباطی بین نتایج اکوکاردیوگرافیک کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک و سطح HbA1c مشاهده نشد. در این مطالعه ۳۵٪ نوزادان مادران دیابتی ضخیم شدگی دیواره بین بطنی داشتند اما هیچکدام علامت و نشانه اختصاصی قلبی نداشتند [۳۲]. بنظر می رسد که هیپرگلیسمی تراتوژن اصلی و اولیه است که اثرات آسیب زایی بر تکامل سیستم قلبی-عروقی دارد [۳۴،۳۳]. همانطور که کوریگان و همکاران نتیجه گرفتند، نقایص قلبی-عروقی غالباً در فرزندان مادرانی دیده می شود که دیابت قبل از حاملگی دارند اما اینکه در فرزندان مادران دچار هیپرگلیسمی و یا GDM نیز نقایص قلبی- عروقی ایجاد شود، چندان روشن نیست [۳۴]. نتیجه گیری پیشنهادی این پژوهشگران نیز تا حدودی با یافته های مطالعه حاضر هماهنگی دارد.

تغییرات وزن و بافت کلیه ها در زاده های ۱ روزه رت های دیابتی: مهمترین یافته این مطالعه کاهش معنی دار وزن کلیه نوزادان رت های تیمار شده با گلوکز به همراه مدروکسی پروژسترون از روز ۵ بارداری می باشد. این یافته نشان می دهد که شرایط ایجاد شده در مدل حیوانی GDM سبب کاهش وزن کلیه در زاده ها گردیده است. در مطالعه بافت شناسی که حجم قشر کلیه و تعداد کل گلومرولها در هر کلیه بررسی و محاسبه گردید، هیچگونه تفاوت معنی داری بین نوزادان گروههای مورد مطالعه مشاهده نشد. در انسان نزدیک به ۴۰٪ مرگ و میر پری ناتال را می توان به ناهنجاری ها نسبت داد [۱،۲]. در یک مطالعه که با هدف بررسی اثرات مخرب هیپرگلیسمی مادری در رت های دیابتی شده با STZ بر روی کلیه زاده ها صورت گرفته بود، تعداد نفرون‌ها به طور معنی‌داری (۳۵-۱۰٪) در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود و در زاده های رت هایی که با تزریق گلوکز از روز ۱۶-۱۲ حاملگی که مرحله اولیه ارگانوژنز کلیه را در بر می گیرد، هیپرگلیسمیک شده بودند نیز کاهش تعداد نفرون ها مشاهده گردید [۱۱]. نتایج حاصل از رشد دادن متانفرون های خارج شده از جنین ۱۴ روزه رت، بمدت ۶ روز در محیط کشت حاوی مقادیر ۰، ۶/۹، ۱۳/۸ و۲۷/۵ میلی مول در لیتر گلوکز، نشان داد که در سه محیط حاوی ۰ و ۱۳/۸ و ۲۷/۵ میلی مول در لیتر گلوکز، رشد متانفرون ها دچار اختلال گردید و فقط در محیط ۶/۹ میلی مول در لیتر گلوکز متانفرون ها به خوبی رشد کردند [۱۱،۳۵]. این یافته مؤید این است که چرا در مطالعه بافت شناسی حاضر تغییر عمده ای در حجم قشر کلیه و تعداد گلومرولها مشاهده نگردید. در این مدل مادران دریافت کننده گلوکز به همراه مدروکسی پروژسترون، سطح قند خونی در حدود mg/dl ۱۴۶-۱۱۸ داشتند، که مشابه حالت خفیف تا متوسط GDM است و لذا تغییرات جدی بر روی تعداد گلومرولها بوجود نمی آورد. در مطالعه ای که توسط ترن و همکاران بر روی نوزادان موش سوری دیابتی شده با STZ در روز ۱۳ بارداری انجام شد، کاهش وزن کلیه و تعداد نفرونها در نوزادان مشاهده گردید. اما بیان برخی از ژن ها و mRNA رنین و آنژیوتانسینوژن در بافت کلیه این نوزادان افزایش یافته بود. پژوهشگران نتیجه گیری کردند که دیابت مادری نفروژنز را تغییر می دهد که احیاناً بعلت افزایش داخل کلیوی فعال سازی سیستم رنین-آنژیوتانسین و مسیر سیگنالی NF-KB[1] می باشد [۲۱]. بنظر می رسد که افزایش ملایم قند خون که در این مطالعه برای رت های باردار ایجاد شده است و در زنان مبتلا به GDM خفیف نیز دیده می شود، موجب تغییر جدی بر روی تعداد نفرون ها و ساختمان بافتی کلیه نمی گردد. در مطالعه‌ای که توسط نیلسون و همکاران بر روی فرزندان مادران دیابتی در بیمارستانی در مجارستان انجام شد، در فرزندان ۲۲۸۴۳ زن که قبل از حاملگی دیابت داشتند، فقط در ۶۳ مورد از فرزندان آنها ناهنجاری های کلیه شامل عدم تشکیل کلیه ها و انسداد مادرزادی مسیر ادراری گزارش گردید [۳۶]. این پژوهشگران نتیجه گیری کردند که دیابت قبل از حاملگی اثرات تراتوژنیک قوی بر کلیه و مجاری ادراری در فرزندان دارد [۳۶].

در مطالعه‌ای شمارش گلومرول ها در رت های نر دیابتی شده با STZ در فواصل ۳، ۶ و ۹ ماه در مقایسه با گروه رت های سالم تغییری را نشان نداد ولی دیابت این رت ها پس از ۱۲ ماه منجر به کاهش تعداد گلومرول ها گردید [۳۷]. در مجموع بنظر می رسد که ناهنجاری های کلیه در فرزندان، به دیابت مادر قبل از حاملگی و یا سطح بالای

1- NF-kappaB

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

هیپرگلیسمی مادر مرتبط است. و در مدل هیپرگلیسمی ملایم و یا GDM، حداقل اختلالات بافت شناسی واضح و جدی در کلیه ها بوجود نمی آید. مطالعه بنهیدی و همکاران نیز که بر روی فرزندان مادران با دیابت نوع ۱ و ۲ و GDM صورت گرفت همین نتیجه گیری را بیان می‌کند که ناهنجاری های جدی در فرزندان شامل عدم تشکیل کلیه، انسداد مجاری ادراری و ناهنجاری های قلبی-عروقی فقط در فرزندان مادران دیابتی نوع ۱ دیده می شود و ریسک اختلالات مادرزادی در فرزندان مادران دیابتی نوع ۲ و یا GDM بالاتر از این ریسک در فرزندان مادران غیر دیابتی نیست [۳۰]. شایان ذکر است که کمبود تعداد نمونه ها از محدودیتهای این پژوهش محسوب می‌گردد.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه هدف این مطالعه بررسی اثرات اختلال زای دیابت مادری بر زاده های رت ها بود، در گروهی از رت ها با تجویز گلوکز و مدروکسی پروژسترون هیپرگلیسمی ایجاد شد که سطح قند خونی با افزایش متوسط را برای چند ساعت پس از هر تزریق به وجود آورد و مدلی مشابه GDM خفیف تا متوسط در انسان را ارائه کرد که می تواند در پژوهش های آتی به عنوان مدل حیوانی مورد استفاده قرار گیرد. وزن بدن نوزادان یک روزه مادران دیابتی شده با STZ در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. وزن کلیه در نوزادان ۱ روزه مادران هیپرگلیسمیک از روز ۵ بارداری نیز بطور معنی داری کاهش یافت اما مطالعات بافت شناسی بر روی قلب، آئورت و کلیه هیچگونه تغییر معنی داری را نشان نداد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دانشجوی پزشکی می باشد. نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به جهت حمایت مالی پژوهش حاضر اعلام می دارند.

References

1. Scott JR,“ et al”, Danforth's Handbook of Obstetrics and Gynecology 2008.
2. Arteaga J, Luna L, Mutchinick OM, Diabetes, pregnancy and birth defects, Rev Invest Clin 2008; 60:107-14.
3. Cunningham G, Leveno K, Bloom J, Gilstrp L, Wenstrom K, Williams Obstetrics and Gynecology, Mc Graw Hill, New York 2010.
4. Schaefer-Graf UM, Kleinwechter H, Diagnosis and new approaches in the therapy of gestational diabetes mellitus, Curr Diabetes Rev 2006;2:343-52.
5. Galtier F, Definition, epidemiology, risk factors, Diabetes Metab 2010;36:628-51.
6. Khosh-Niat Niko M, Abaszadeh Ahranjani SH, Larijani B, Prevalence of Gestational Diabetese in Iran, Iran J Diab Lipid 2008; 8:1-10.
7. Mitanchez D, Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications, Diabetes Metab 2010;36:617-27.
8. Langer O, Mazze R, The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes, Am J Obstet Gynecol 1988;159:1478-83.
9. Sheehan PQ, Rowland TW, Shah BL, McGravey VJ, Reiter EO, Maternal diabetic control and hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers, Clin Pediatr (Phila) 1986;25:266-71.
10. Costa VN, Nomura RM, Reynolds KS, Miyadahira S, Zugaib M, Effects of maternal glycemia on fetal heart rate in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;143:14-7.
11. Amri K, Freund N, Vilar J, Merlet-Bénichou C, Lelièvre-Pégorier M, Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats: in vivo and in vitro studies, Diabetes, 1999;48:2240-5.
12. Burguet A, Long-term outcome in children of mothers with gestational diabetes, Diabetes Metab 2010;36:682-94.
13. Moore TR, Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome, Am J Obstet Gynecol 2010;202:643-9.
14. Yang MM, Effect of a single dose of progesterone on blood glucose in rats, Endocrinology 1970;86:924-7.
15. Leis D, Bottermann P, Ermler R, Henderkott U, Gluck H, The influence of high doses of oral medroxyprogesterone acetate on glucose tolerance, serum insulin levels and adrenal response to ACTH A study of 17 patients under

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

treatment for endometrial cancer, Gynecol obstet 1980;230:9-13.
16. Spellacy W, McLeod A, Buhi W, Birk S, McCreary S, Medroxyprogesterone acetate and carbohydrate metabolism: measurement of glucose, insulin, and growth hormone during 6 months time, Fertil Steril 1970;21:457.
17. Kornan J, Histological and histochemical techniques, Translated by Mahdavi Shahri N, Fazel A, Jian Tabasi M, Saadatfar Z. Published by Ferdowsi University of Mashhad, 1380.
18. Dini H, Comparing the effects of amrinon, a selective PDE3 inhibitor and IBMX, a non-selective PDE inhibitor, on insulin secretion and plasma glucose concentration in mouse, (Dissertation for the degree of Doctor of Pharmacy), Mashhad University of Medical Sciences 2001.
19. Rajaei Z, Hadjzadeh MA, Nazari A, Shams M, Effects of metformin on blood lipid levels in hyperglycemic pregnant rats, North Khorasan Univ Med Sci 2012;4: 21-33.
20. Eriksson UJ , Diabetes in pregnancy: retated fetal growth, congenital malformations and feto-maternal concentrations of zinc, copper and manganese in the rat, J Nutr 1984 114:477-84.
21. Tran S, Chen YW, Chenier I, Chan JS, Quaggin S, Hebert MJ, Maternal diabetes modulates renal morphogenesis in offspring, J Am Soc Nephrol 2008;19:943-52.
22. Gasim T, Gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes in 220 Saudi women, Oman Med J 2012;27:140-4.
23. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Knowler WC, Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women, Long-term effects on offspring, Diabetes 1991;40 Suppl 2:126-30.
24. Petry CJ, Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment, Br J Nutr. 2010;104:775-87.
25. Langer O, Mazze R, The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes, Am J Obstet Gynecol 1988;159:1478-83.
26. Michael Weindling A, Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes, Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:111-8.
27. Rackham O, Paize F, Weindling AM, Cause of death in infants of women with pregestational diabetes mellitus and the relationship with glycemic control, Postgrad Med, 2009;121:26-32.
28. Wang H, Zhang W, Ma JR, Wu W, Effect of impaired glucose tolerance during pregnancy on newborns, Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2009;113:177-80.
29. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Hauguel-de Mouzon S, Jawerbaum A, The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus, Antioxid Redox Signal, 2011;15:3061-100.
30. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE, Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: a population-based case-control study.Congenit Anom (Kyoto) 2010;50:115-21.
31. Menezes HS, Barra M, Bello AR, Martins CB, Zielinsky P, Fetal myocardial hypertrophy in an experimental model of gestational diabetes, Cardiol Young 2001 ;11:609-13.
32. Sheehan PQ, Rowland TW, Shah BL, McGravey VJ, Reiter EO, Maternal diabetic control and hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers, Clin Pediatr (Phila),1986;25:266-71.
33. Aberg A, Westbom L, Källén B, Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or pre-existing diabetes, Early Hum Dev 2001; 61:85-95.
34. Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F, Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy, Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009;85:523-30.
35. Pedersen lm, tygstrup i, pedersen j, Congenital malformations in newborn infants of diabetic women, Correlation with maternal diabetic vascular complications , Lancet 1964;23:1124-6.
36. Nielsen GL, Norgard B, Puho E, Rothman KJ, Sorensen HT, Czeizel AE, Risk of specific congenital abnormalities in offspring of women with diabetes,Diabet Med 2005;22:693-6.
37. Heidari Z, Mahmoudzadeh Sagheb H, Nouri MH, Calculation of changes in the number of kidney glomerules in male diabetic rat using stereologic techniques, Yakhte 2003; 17:43-47.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]

Original Article

Effect of maternal gestational diabetes on rat's offspring

Hadjzadeh G[1], Hadjzadeh MA[2], Mahdavi N[3], Rajaei Z[4], Naderi S[5,] Bibak B[6]*

[1] Student of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2] Professor of physiology, Neuroscience Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3] Professor of Biology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[4] Assistant Professor of Physiology, Neuroscience Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[5] M.Sc of Biology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[6] Assistant Professor of Physiology, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

***Corresponding Author:** Neuroscience Research Center and Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
E-mail: hajzadehmr@mums.ac.ir*

Abstract

Background & Objectives: *Gestational diabetes mellitus (GDM) is a state of glucose intolerance that is diagnosed during pregnancy. Maternal GDM increases the risk of some complications in children, which includes macrosomia and the risk of cardiovascular and renal disorders. The purpose of the present study was to investigate the outcomes of gestational diabetes on progenies in an experimental rat model.*

Materials & Method*s: Female pregnant rats were randomly divided into 4 groups: intact control, sham, diabetics treated with streptozotocin (STZ, 50 mg/kg), and gestational diabetics treated with hypertonic glucose (2g/kg) and medroxyprogesterone (3mg/kg) (GM). On postnatal day 1, the weights of several organs such as, kidney and heart, as well as body weight of progenies were measured. Furtheremore, some histological studies were performed on the heart and kidney tissues, and several parameters such as total heart volume, cardiac ventricle volume, wall thickness of aorta, renal cortical volume and total number of glomeruli in each kidney were determined.*

Results*: The average body weight of progenies in STZ group was significantly higher than control (P<0.001), sham (P<0.05) and GM (P<0.001) groups. The body weight of progenies in GM group was lower than sham group (P<0.01). A significant decrease was observed in the kidney weight of progenies in GM group in comparison to sham (P<0.05). Histological analysis on the tissues showed no significant difference between groups.*

Conclusion*: Our findings suggest that the hyperglycemic pregnant rat model is a reliable model for gestational diabetes in human. In addition, induction of STZ diabetes or hyperglycemia in pregnant rats lead to some changes in body or organ weights of progenies, however, it does not induce structural changes in various tissues.*

Keywords: *Gestational diabetes, Diabetic pregnancy, Progenies, Medroxyprogesterone, Hyperglycemia*

Submitted: *2012 Jul 21*
Revised: *2012 Aug 14*
Accepted: *2012 Aug 15*

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-23]