مطالعه اثرات دراز مدت کمبود حاشیهای ویتامین A بر شاخصهای رشد و متابولیک موش صحرایی

دکتر محمدرضا وفا 1 ، دکتر فروغ اعظم طالبان 7 ، دکتر فریدون سیاسی 7 ، دکتر سید مسعود کیمیاگر 7 ، دکتر یدالله محرابی 7 ، دکتر محمد دکتر محمد دسن انتظاری

Title: Study of long-term effects of marginal vitamin A deficiency during gestation and two generations on growth and metabolic indices in rat.

Authors: Vafa MR,(PhD); Taleban FA,(PhD); Siasi F,(PhD); Kimiagar M,(PhD); Mehrabi Y,(PhD); Arjomand M,(PhD); Aminpoor A,(MSc); Entezari MH,(PhD).

Introduction: Although long-term effects of malnutrition on growth and metabolic indices have been investigated in several case-control studies but the effects of long-term marginal vitamin A deficiency have not been studied yet. In this regard a dietary study on growth and metabolic indices was conducted in a rat model during gestation and for two generations.

Methods: First, seventeen pregnant rats were fed randomly a vitamin A sufficient (VAS) or vitamin A marginal (VAM) diet, from the first day of gestation until last day of lactating their pups. In the next stage from female offspring in VAM group, 14 pups were fed randomly VAS (Recovery group) or VAM diet. Seven female pups in VAS group (Control) were fed with the same diet. After mating and confirmation of pregnancy, feeding adult animals with the same diet continued in each group till termination of lactation. This procedure continued until the puberty of second-generation pups. Weight and height of all animals were recorded at puberty. Furthermore, hematological parameters were studied in all animals after termination of lactating period. Obtained data were analyzed using SPSS (version 10) software.

Results: This study showed that marginal vitamin A deficiency can affect height of rats in the second generation significantly. Meanwhile, this vitamin A deficiency was accompanied with significant reduction in serum retinal and increased levels of serum TG, cholesterol, glucose and insulin.

Conclusion: These data suggest that chronic marginal vitamin A deficiency during gestation and two generations compromises growth and metabolic indices in rat and these detrimental effects can be transferred to the next generations.

Keywords: Vitamin A deficiency, gestation, growth index, metabolic indices.

تابستان ۸۳، دوره هفتم، شماره دوم

۱- گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی ایران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- گروه تغذیه انسانی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۵- گروه بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران

۶- گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۷- گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

چکیده

مقدمه: اگرچه مطالعات گذشته نگر متعدی، اثرات دراز مدت سوء تغذیه بر روی شاخصهای رشد و متابولیک، را مورد بررسی قرار داده اند. اما اثرات دراز مدت کمبود حاشیه ای ویتامین A تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته است. این پژوهش با هدف مطالعه اثرات دراز مدت کمبود حاشیه ای ویتامین A به هنگام بارداری و در طی دو نسل بر شاخصهای رشد و متابولیک موش صحرایی انجام شد.

روش کار: در ابتدا ۱۷ سر موش صحرایی باردار در اولین روز بارداری، بصورت تصادفی به دو گروه گواه و تجربی تقسیم شدند (حیوانات نسل صفر) و تغذیه آنها تا پایان بارداری و دوران شیردهی به همین شکل ادامه یافت. سپس از بین نوزادان ماده گروه تجربی، ۱۶ سر حیوان بصورت تصادفی به دو گروه تجربی و گروه بهبود تقسیم شدند (حیوانات نسل اول). از بین نوزادان ماده گروه گروه گواه نیز ۷ سر حیوان، تغذیه قبلی خود را ادامه دادند. سپس حیوانات بالغ هر گروه پس از جفت گیری و تأیید بارداری، تغذیه قبلی خود را تا پایان بارداری و شیردهی نوزادان نسل دوم ادامه دادند. این روند تا بلوغ نوزادان نسل دوم در سه گروه ادامه یافت. در هر مرحله به هنگام بلوغ، وزن و قد حیوانات ثبت شد و پس از پایان دوره شیردهی نمونههای خون حیوانات هر گروه جمعآوری شد. دادههای بدست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج: کمبود حاشیهای ویتامین A اثر قابل توجهی بر رشد وزنی و رشد طولی حیوانات در طی دو نسل نشان داد. همچنین این نتایج: کمبود حاشیهای ویتامین A اثر قابل توجهی بر رشد وزنی و رشد طولی حیوانات در طی دو نسل نشان داد. همچنین این مطح تری گلیسرید، کلسترول و گلوکز سرم همراه بود و همبستگی مثبت و معنیدار بین رتینول سرم با شاخصهای رشد و همبستگی مثبت و معنیدار بین رتینول سرم با شاخصهای رشد و همبستگی مثبت و معنیداری بین رتینول سرم و شاخصهای متابولیک مشاهده شد.

نتیجه گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که کمبود حاشیهای و دراز مدت ویتامین A با بروز اختلالات قابل توجه در رشد، متابولیسم لیپیدها و گلوکز سرم همراه است و این اختلالات همزمان با انتقال به نسل های بعد شدیدتر میشوند.

گلواژ گان: کمبود ویتامین A، بارداری، شاخص رشد، شاخص متابولیک.

مقدمه:

مطالعات تجربی انجام شده بر روی حیوانات نشان دادهاند که سوء تغذیه پیش از تولد باعث ایجاد دگرگونیهای همیشگی متابولیک، فیزیولوژیک و ساختمانی میشوند. همچنین این پژوهشها نشان میدهند که این تغییرات زمینه ساز ابتلا به بیماریهای بعدی هستند (۱). اگر فراهمی مواد مغذی به هنگام رشد سریع جنین تحت تأثیر قرار بگیرد، پاسخهای تطابق گونه بدن موجب کندی میزان و روند تقسیم سلولی میشود که ممکن است بطور غالب بر هر اندامی اثر بگذارد (۲). از طرفی کمبود ویتامین A یکی از مهمترین مشکلات کشورهای در حال توسعه نوزادان، کودکان پیش دبستانی و مادران باردار هستند (۳و۴). کودکان مبتلا به کمبود ویتامین A نسبت به عفونتها بسیار حساس و آسیبپذیر هستند. همچنین، کمبود این ویتامین در موش صحرایی نر موجب نقص در اسپرماتوژنز و تغییرات

دژنراتیو لولههای اسپرم ساز شده است و در موش صحرایی ماده موجب سقط جنین، جذب و ناهنجاری جنین شده است (۵).

به هنگام بارداری ویتامین A نقش مهمی در افتراق سلولی دارد. این ویتامین در بلوغ و تکامل اندامهایی مثل قلب، کبد، پانکراس، کلیه، ریه و دستگاه گوارش نقش دارد (۴ و۱۲–۶). ویتامین A در دوران بارداری از مادر به جنین انتقال می یابد و این انتقال به تنظیم دقیق نیاز دارد، زیرا جنین پستانداران قادر به ذخیره کردن این ویتامین نمی باشد و کمبود یا از دیاد این ویتامین می تواند موجب بروز نقایصی در جنین شود و مشکلات تولید مثلی ایجاد کند (۱۳).

تاکنون اثرات دراز مدت کمبود ویتامینها و املاح در ارتباط با ابتلا به بیماریهای مزمن بررسی نشده است. از طرفی با توجه به نقش و اثرات متعدد ویتامین A در رشد و تکامل اندامها در دورانهای رشد سریع که منجر به تغییرات دائمی، شامل

کاهش تعداد سلولها، تغییر در ساختمان اندامها و کاهش سطح

و عملکرد هورمونها می شود (۱و ۲) و با توجه بـه تنظیم بیان شدن ژنها ٔ از یک طرف و بـروز بـالای بیمـاریهـای قلبـی ـ عروقی و دیابت از طرف دیگر، این مطالعه با هدف ارزیابی اثرات کمبود دراز مدت و حاشیهای ویتامین A در دوران بارداری و در طی دو نسل بر شاخصهای رشد و متابولیک موش صحرایی انجام شده است.

روش کار:

این پژوهش یک مطالعه تجربی است که بـر روی حیـوان آزمایشگاهی انجام شده است.

۱- حیوانات مورد مطالعه:

حیوانات مورد مطالعه از نوع Wistar بودند کـه وزن تقریبی نوع بالغ أنها بين ٢٠٠-١٨٠ گرم ميباشد. ساير مشخصات پرورشی موش صحرایی به قرار زیر است (۱۴):

وزن زمان تولد:۶–۵ گرم، وزن نوزادان زائیده شده در هر بار: ۴۸-۴۸ گـرم بـرای ۸ نـوزاد، سـن بلـوغ: ۷۲-۶۰ روز، سـیکل استروس: ۵ روز، دوران بارداری: ۲۲–۲۰ روز، دوران شیرخوارگی: ۲۱ روز، جفت گیری: ۱ نر و ۴-۳ ماده، طول عمر متوسط: ۳-۲ سال، درجه حرارت پیشنهادی: ۲۷-۲۱ درجه سانتیگراد، میـزان رطوبت: ۵۵–۴۵ درصد، نیاز به روشنایی: ۱۲ ساعت.

۲- رژیم غذایی (۱۶و۱۵):

هریک کیلوگرم از رژیم غذایی مورد استفاده شامل مواد زیر بود: ۱۰۰ گرم کازئین (شرکت مرک آلمان)، ۳۵ گـرم از ترکیـب املاح (AIN-93G) شرکت Dyets آمریکا، ۱۰ گرم از ترکیب ویتامینها (AIN-93G) که شامل تمامی ویتامینهای مورد نیاز به جز ویتامین A بود، ۲ گرم DL متیونین (شرکت مرک آلمان)، ۱/۵ گرم کولین کلرید (شرکت مرک آلمان)، ۱ گرم وانیـل، ۴۰۰ میلی گرم اینوزیتول (شرکت مرک اُلمان)، ۱۰۰ میلی گرم ویتامین E (شرکت داروپخش)، ۵۲۷ گرم نشاسته ذرت (شرکت BDH انگلستان)، ۵۰ گرم گلوکز (شرکت مرک آلمان)، ۱۵۳ گرم شکر معمولی، ۵۰ گرم سلولز (شرکت مرک آلمان) و ۷۰ گـرم روغـن سویا که کاروتنوئیدهای آن در فرایند حذف شده بودنـ (شـرکت نازگل کرمانشاه). برای تهیه رژیم غذایی استاندارد (IU/Kg ۴۰۰۰ یا ۱۲۱۲ RE/Kg گرم از ویال ویتامین A

(رتينول پالميتات ۵۰۰۰۰۰ IU/gr ساخت شرکت سيگما آمريکا) به مخلوط رژیم غذایی اضافه شد و برای تهیه رژیم غذایی با کمبود حاشیهای مخلوط ۱/۰۰۲۷ گرم از ویال ویتامین A به مخلوط رژیم غذایی اضافه شد و به این ترتیب مقدار ویتامین A در یک کیلو گرم از رژیم غذایی برابر با ۱۳۵۰ IU/Kg یا ۴۰۹ RE/Kg

٣- نحوه اجراي طرح:

در ابتدا ۳۰ سر موش صحرایی ٔ ماده از نـ (اد Wistar و در سن ۱۰ هفتگی از انستیتو پاستور ایران تحویل گرفتـه شـد و در محل أزمايشگاه حيوانات انستيتو تحقيقات تغذيهاي كشور بصورت انفرادی و در قفسهای به ابعاد ۳۰×۲۰×۲۰ سانتیمتر نگهداری شدند. از بین این حیوانات ۷ سر حیوان بصورت تصادفی برای خون گیری انتخاب شدند و وزن و قد آنها به عنوان (گروه پایه) ثبت شد. یافتههای حاصل از اندازه گیری به عنوان اندازههای پایه در نظر گرفته شد. سایر حیوانات (۲۳ سر حیوان) ابتدا به مدت یک هفته به قفسها، محیط آزمایـشگاه و رژیم غذایی تخلیص شده عادت و خو گرفتند و سپس هر حیوان ماده با یک حیوان ز (حیوانات نر بصورت جداگانه و در اطاق جداگانه دوره تطابق پذیری با محیط جدید را گذرانیدند) و در طول شب هم قفس شدند. صبح روز بعد دکتر دامپزشک این تحقیق، با بررسی ناحیه واژینال ° حیوانات ماده، وجود بارداری را تأیید می نمود. به این ترتیب در شروع طرح، بارداری ۱۷ سر حیوان تائید شد که بصورت تصادفی بـه دو گـروه ۹۹ مـددی تقسیم شدند و به ترتیب زیر وارد مطالعه شدند.

۱- گروه گواه نسل صفر: شامل ۹ سر حیوان، که از شروع بارداری غذای تخلیص شده استاندارد را دریافت می کردند.

۲- گروه تجربی نسل صفر: شامل ۸ سـر حیـوان کـه از شـروع بارداری رژیم غذایی تخلیص شده با کمبود ویتامین A را دریافت می کردند.

تغذیه هر دو گروه تا زمان تولد نوزادان و تا پایان دوران شیر خوارگی نوزادان ادامه داشت. پس از آن نـوزادان گـروه تجربـی (۱۴ سر حیوان) بصورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند:

الف: گروهی که همان رژیم تخلیص شده با کمبود حاشیهای ویتامین A را دریافت می کردند (گروه تجربی نسل اول) و شامل ۷ سر حیوان بودند.

³- Marginal deficient diet

⁴ - Ratus norvegicus

⁵ - Vaginal plaque

¹ - Gene expression

²- American Institute of Nutrition

ىافتەھا:

با توجه به جدول شماره ۱ ملاحظه می شود که میانگین وزن هنگام بلوغ حیوانات نسل دوم که در معرض رژیم غذایی با کمبود حاشیه ای ویتامین A قرار داشتند بین -1-2 گرم کمتر از میانگین وزن حیوانات بالغ در آغاز مطالعه بوده است، اما ایس تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود. در حالی که میانگین وزن حیوانات بالغ گروه گواه و بهبود در نسل دوم نیز برابر با میانگین وزن حیوانات در آغاز مطالعه بوده است. از طرفی کمبود حاشیه ای ویتامین A اثر قابل توجهی بر قد حیوانات مورد مطالعه داشته است، به گونه ای که تفاوت معنی دار آماری بین میانگین قد حیوانات بالغ در گروه تجربی نسل دوم (۱۵/۱) با میانگین قد حیوانات گروه تجربی نسل های اول (۱۵/۱) و صفر (۱۷/۱) مشاهده شد (۱۷/۱-P). همچنین تفاوت معنی دار آماری بین میانگین قد حیوانات گروه بهبود در نسل های اول (۱۶/۱) و میانگین قد حیوانات گروه بهبود در نسل های اول (۱۶/۱) و دوم (۱۵/۵) مشاهده شد گروه بهبود در نسل های اول (۱۶) و دوم (۱۵/۵) مشاهده شد

رژیم غذایی با کمبود حاشیهای ویتامین A اثر قابل تـ وجهی بر سطح رتینول سرم حیوانات گروه تجربی داشت به گونهای که تفاوت معنی دار آماری بین میانگین رتینول سرم گروه تجربی نسل صفر (۲۵/۸) با گروه گواه همان نـسل (۴۳) مـشاهده شـد (P<٠/٠١). همچنین تفاوت معنی دار آماری بین میانگین رتینول سرم گروه تجربی نسل اول (۲۰/۸) با گروه گواه همان نسل (۳۵/۹) و گروه تجربی نسل دوم (۲۶/۸) با گروه بهبود (۴۹/۲) و گروه گواه همان نسل (۵۹/۲) مشاهده شد (P<+/۰۰۱). از طرفی تفاوت معنی دار آماری بین میانگین رتینول سرم گروه بهبود نسل اول (۲۸/۳) با نـسل دوم همان گـروه (۴۹/۲) مـشاهده شـد (P<+/+۰۱). همانگونـه کـه مـشاهده مـیشـود میـانگین تری گلیسرید سرم در گروه تجربی نسل صفر (۲۱۹/۸) نسبت به گروه پایه (۷۶) بسرعت بالا رفته است و تفاوت معنی دار آماری را نشان داد (P<٠/٠۵). همچنین تفاوت معنی دار آماری بین میانگین تری گلیسرید سرم گروه تجربی نسل اول (۱۴۷) با گروه بهبود (۹۶) و گواه (۹۸/۳) همان نسل مشاهده شد (۹۶). میانگین تری گلیسرید سرم گروه تجربی نسل دوم (۲۰۰/۳) با گروه بهبود (۱۶۵/۵) و گواه (۸۴) همان نسل نیز تفاوت معنی دار آماری نشان داد (P<٠/٠۵). نکته قابل توجه در این مورد افزایش ناگهانی میانگین تری گلیسرید سرم در گروه بهبود نسل دوم (۱۶۵/۵) است به گونهای که تفاوت معنی دار آماری را نسبت بـه نسل اول همان گروه (۹۶) نشان داد (P<٠/٠۵). یافتههای بدست آمده در ارتباط با کلسترول سرم تفاوت معنی دار آماری را

ب: ۷ سر حیوان دیگر از این پس رژیم غذایی تخلیص شده استاندارد را دریافت می کردند (گروه بهبود نسل اول).

نوزادان از شیر گرفته شده در گروه گواه (۷ سر حیوان) نیز همان رژیم غذایی تخلیص شده اولیه را دریافت کردند (گروه گواه نسل اول).

پس از بلوغ نوزادان نسل اول (سن ده هفتگی) جفتگیری انجام شد و حیوانات باردار هر گروه رژیم غذایی ویژه خود را تا هنگام تولد نوزادان نسل دوم و پایان دوران شیر خوارگی و بلوغ نوزادان نسل دوم ادامه دادند.

حیوانات نسل صفر و نسل اول پس از پایان دوران شیردهی مورد خونگیری قرار گرفتند و حیوانات نسل دوم در پایان ۱۰ هفتگی مورد خونگیری قرار گرفتند. وزن و قد حیوانات در هر نسل در سن ۱۰ هفتگی ثبت شد. همچنین، بدنبال تولد نـوزادان در هر گروه، میانگین وزن هنگام تولد و میانگین نـوزادان مـرده متولـد شـده ثبـت شـد. در تمـام مـدت مطالعـه درجـه حـرارت آزمایشگاه بین ۲۸–۲۰ درجه سـانتیگراد و رطوبـت بـین ۵۵–۴۵ درصد حفظ شـد. همچنـین، نـور در آزمایـشگاه بـسیار ملایـم و سیکل نور طبیعی بود.

۴- اندازهگیری شاخصهای متابولیک:

تری گلیسرید، کلسترول و گلوکز سرم به روش آنزیمی و با استفاده از کیتهای شرکت پارس آزمون اندازه گیری شدند. انسولین سرم به روش $^{\text{TELISA}}$ و با استفاده از کیتهای شرکت $^{\text{TDRG}}$ آلمان اندازه گیری شد. رتینول سرم نیز به روش پیشنهادی $^{\text{TVACG}}$ اندازه گیری شد. $^{\text{CMM}}$ اندازه گیری شد. $^{\text{CMM}}$ محاسات آماری:

به منظور مقایسه سطح فراسنجهای لیپیدی، گلوکز سرم، رتینول سرم، میانگین وزن هنگام تولد و وزن و قد هنگام بلوغ در بین گروهها و در نسلهای مختلف یک گروه از آزمونهای در بین گروهها و در نسلهای مختلف یک گروه از آزمون t-test, Mann-Whitney و آزمون آنالیز واریانس یکطرف (one-way ANOVA) و برای انجام مقایسات زوجی از آزمون Tukey استفاده شد. در هر آزمون P<0.05 به عنوان سطح معنی دار آماری در نظر گرفته شد. این محاسبات با استفاده از نرمافزار آماری (Ver.10) SPSS انجام شد.

^{1 -} Mating

²- Enzyme linked immunosorbent assay

³- DRG Instruments GmbH

⁴- International Vitamin A Consultative Group

⁵- High performance liquid chromatography

معنی دار آماری بین میانگین انسولین سرم گروه بهبود نسل اول (۵/۵) با نسل دوم همان گروه (۶/۳) مشاهده شد ((P<-1/-1)).

بین میانگین سرمی گروه تجربی نـسل صـفر (۸۲/۳) و گـروه تجربی نسل اول (۷۹/۳) با نسل دوم همان گروه (۱۱۶/۱) نشان

	_
	1 7
اف معیار (SD) وزن و قد حیوانات مورد مطالعه در گروهها و نسلهای مختلف	- 1 . (X) · . & 1 1
ان معتار (۱۵۰ و در کتوانات مورد مطالعه در کروها و نسترهای مختلف	حدول ۱ – معانجس (۲۰) و انجر

	گروه گواه		بهبود	گروه بهبود		گروه تجربی			گروهها	
نس <u>ل</u> ۲	نسل ۱	نسل صفر	نسل ۲	نسل ۱	نسل ۲	نسل ۱	نسل صفر	گروه پایه		نمایه رشد
٧	٧	٩	٧	٧	٧	٧	٨	٧	n	وزن بلوغ (گرم)
108/4	108/1	109	104/4	101/	144/1	184/8	108/V	107/9	$ar{ extbf{X}}$	
18/0	7V/F	19/1	14/	19/4	17/0	46/9	19/V	Y•/A	SD	
19/4	19/4	17/1	10/0	18	16/1	18/4	17/1	17/1	$\bar{\mathrm{X}}$	قد بلوغ (cm)
•/47	•/۶1	•/٣٩	•/٧1	•/94	٠/٧۵	•/٣٩	•/47	•/44	SD	

دادند ($P<\cdot/\cdot\cdot$). همچنین تفاوت معنی دار آماری بین میانگین کلسترول سرم گروه بهبود نسل اول (Y*(Y*(Y*) با نسل دوم همان گروه (Y*(Y*) مشاهده شد (Y*(Y*).

رژیم غذایی با کمبود حاشیهای ویتامین A اثر قابل تـ وجهی بر گلوکز سرمنشان داد، به گونهای که تفاوت معنی دار آماری بین میانگین گلوکز سرم حیوانات گروه تجربی نسل صفر (۱۲۷/۷) با نسل اول (۱۴۷/۹) و دوم (۲۱۴/۷) همان گروه مشاهده شد (P<-/-۰۱). همچنین تفاوت معنی دار آماری بین میانگین گلوکز سرم گروه تجربی نـسل اول (۱۴۷/۹) و گـروه بهبـود نـسل اول (۱۴۳/۳) با گروه گواه همان نسل (۱۲۷/۳) مشاهده شد (P<-/-۰۵). میانگین گلوکز سرم گروه تجربی نـسل دوم (۲۱۴/۷) نیز با میانگین گلوکز سرم گروه بهبود (۱۷۶/۲) و گواه (۱۳۲/۵) همان نسل تفاوت معنی دار آماری نشان داد ($P<\cdot \cdot / \cdot \Delta$). از طرفی تفاوت معنی دار آماری بین میانگین گلوکز سرم گروه بهبود نسل اول (۱۴۳/۳) با نسل دوم همان گروه (۱۷۶/۲ مشاهده شد (P<٠/٠١) که از جالب توجه ترین یافته های مطالعه حاضر است. یافتههای بدست آمده در مورد انسولین سرم نیز تفاوت معنی دار آماری را بین میانگین انسولین سرم حیوانات گروه تجربی نسل صفر (۶) و نسل اول (۶/۳) با نسل دوم همان گروه (۷/۲) نشان داد (P<٠/٠۵). همچنین تفاوت معنی دار آماری بین میانگین انسولین سرم حیوانات گروه تجربی نسل اول (۶/۳) با گروههای بهبود (۵/۵) و گواه (۵/۲) همان نسل مشاهده شد ($P<\cdot \cdot /\cdot \Delta$). میانگین انسولین گروه تجربی نـسل دوم (Y/Y) نیـز نسبت به میانگین انسولین سرم گروه گواه همان نسل (۵/۷) تفاوت معنیدار آماری نشان داد (P<٠/٠١). از طرفی تفاوت

بحث و نتیجه گیری:

در مطالعه حاضر کمبود حاشیه ای ویتامین A اثر قابل توجهی بر روند وزنگیری حیوانات مورد مطالعه نشان نداد. اما حیواناتی که در معرض رژیم با کمبود حاشیهای قرار داشتند در مقایسه با گروه گواه غذای بیشتری مصرف کرده بودند و شاید این موضوع یکی از دلایل ثابت ماندن وزن در گروه تجربی و در طی دو نسل بوده است. اما مطالعات گذشته نشان دادهاند که کمبود پروتئین رژیم غذایی بشدت بر روند وزنگیری حیوان در حال رشد اثر میگذارد و حیواناتی که مجددا بر روی رژیم غذایی طبیعی قرار گرفتند تفاوت قابل توجهی در وزنگیری نسبت به گروه گواه نداشتند (۱۸). همچنین مطالعات قبلی نشان دادهاند، رژیم غذایی عاری از ویتامین A می تواند بشدت بر روی روند وزنگیری حیوانات در حال رشد (سن ۳۳ روزگی)، در مقایسه با وزنگیری حیوانات در حال رشد (سن ۳۳ روزگی)، در مقایسه با رژیم کمبود حاشیهای این ویتامین اثر بگذارد (۱۹).

با توجه به اینکه یکی از عملکردهای اصلی ویتامین A، نقش آن در رشد و نمو و فرایندهای وابسته به آن است (۲۰) و این موضوع تا کنون بخوبی در مطالعات انسانی به اثبات رسیده است و محققین مختلف نشان داده اند کمبود حاد وتحت بالینی ویتامین A میتواند منجر به کاهش رشد قدی بخصوص در پسران شود (۲۰)، در مطالعه حاضر نیز با توجه به کاهش تدریجی قد حیوانات در طی دو نسل، در گروه تجربی و ثابت بودن سایر شرایط برای تمام گروهها، میتوان این موضوع را به کمبود ویتامین A رژیم غذایی نسبت داد. این یافته میتواند نشان دهنده اثر طولانی مدت کمبود حاشیهای ویتامین A در



کاهش سرعت فیزیکی باشد، به صورتی که در مقایسه با گروه تجربی سرعت رشد قدی در گروه بهبود بیشتر و در مقایسه گروه

مشاهده شده در مطالعه حاضر است (۱۹ و ۲۲-۲۱). شواهد بدست آمده از مطالعات بالینی و تجربی مختلف نشان دادهاند که

جدول ۲– میانگین (\overline{X}) و انحراف معیار (\overline{SD}) رتینول، تری گلیسرید، کلسترول، گلوکز و انسولین سرم حیوانات مورد مطالعه در گروهها و نسلهای مختلف

گو(گروهها		گروه تجربی			گروه بهبود		گروه گواه		
متغیر مورد بررسی		گروه پایه	نسل صفر	نسل ۱	نسل ۲	نسل ۱	نسل ۲	نسل صفر	نسل ۱	نسل ۲
رتینول سرم (μg/dl)	n	٧	۶	٧	٧	٧	۶	۶	۶	۶
	$\bar{\bar{X}}$	۳۲/۵	۲۵/۸	۲۰/۸	Y F/ A	۲۸/۳	49/1	۴۳	30/9	59/Y
	SD	٧/١	1/8	۹/۵	V/A	1./1	٧/۶	٩	1./4	10/4
تری گلیسرید سرم (mg/dl)	$\bar{\bar{\mathrm{X}}}$	٧۶	Y19/A	147	۲۰۰/۳	99	180/0	1.٧/٣	٩٨/٣	۸۴
	SD	Y 1/Y	147/8	49/4	54/8	۲۸/۳	۳۵/۸	49/4	44/1	11/1
کلسترول سرم (mg/dl)	$\bar{\bar{\mathbf{X}}}$	۸۲/۴	۸۲/۳	٧٩/٣	118/1	V۴/9	98/4	V9/Y	٧٨	۱۰۸/۸
	SD	11/4	14/4	٨/٢	14/8	1./۵	١٠/٣	1 · / Y	V/V	49
گلوکز سرم (mg/dl)	$\bar{\bar{\mathbf{X}}}$	1.4	177/7	147/9	Y14/V	144/4	176/1	114/4	۱۲۷/۳	۱۳۲/۵
	SD	47/0	14/1	*/V	44/1	4/8	۲.	11/1	14/1	74
انسولين سرم	$\bar{\bar{X}}$	۵/۳	۶	۶/۳	٧/٢	۵/۵	۶/۳	۵/۳	۵/۲	۵/٧
$(\mu u/ml)$	SD	•/٣	•/9	• / V	٠/۵	•/4	•/9	•/4	٠/٣	•/٩

رژیم غذایی با کمبود حاشیهای ویتامین A، حتی در حیوانات نسل صفر، بسرعت اثر قابل توجهی بر سطح رتینول سرم داشت. بگونه ای که سطح رتینول سرم حیوانات تجربی نسبت به گروه گواه تفاوت قابل توجهی را نشان داد و رتینول سرم گروه گواه حتی از سطح آن در گروه پایه نیز بیشتر بود. این موضوع مى تواند بيانگر اين باشد كه رژيم غذايي معمولي (Stock)، حیوانات گروه پایه نیز احتمالاً حاوی مقادیر کافی و مورد نیاز این حيوانات نبوده است. اما بهرحال مشاهده تفاوت نسبي و قابل توجه از لحاظ آماری بین گروه تجربی و گواه در نسلهای صفر، اول و دوم نشان دهنده اثر رژیم غذایی اعمال شده بر سطح سرمی این ویتامین بوده است. مهمترین نکته در این ارتباط وجود تفاوت قابل توجه، بین میانگین رتینول سرم گروه بهبود نسل اول با گروه بهبود نسل دوم است که با یافته های بدست آمده در مورد قد حیوانات در گروه بهبود نسل دوم همخوانی دارد و نشان دهنده جبران کمی سطح رتینول سرم در حیوانات گروه بهبود نسل دوم است. لازم به ذکر است که اثر رژیـم با کمبـود

حاشیهای ویتامین A بر روی سطح رتینول سرم حیوانات آزمایهگاهی در مطالعات انجام شده پیشین مؤید وضعیت

بهبود با گروه گواه سرعت رشد قدی در گروه بهبود کمتر بود.

یک ارتباط علیتی قوی بین رشد در دوران جنینی و نوزادی و بروز بیماری دیابت یا عدم تحمل گلوکز، بیماریهای قلبی – عروقی و احتمالاً چاقی در سالیان بعدی زندگی وجود دارد (۲۳). همچنین در مطالعات پیشین نشان داده شده است که کمبود حاشیهای ویتامین A بر روی شکل، ساختمان و وزن اندامهای در حال رشد موش صحرایی مثل قلب، کلیه، ریه، کبد و مغز اثر قابل توجهی دارد (۲۲).

هر چند که هنوز مکانیسم دقیق اختلالات ناشی از سوء تغذیه در دوران جنینی و بارداری شناخته نشده اند، اما مطالعات انجام شده بر روی موش صحرایی نشان دادهاند، اگر بدنبال سوء تغذیه دوران بارداری و کاهش سرعت رشد جنین، تغذیه مناسب بعد از تولد منجر به رشد شتاب یافته گردد، این موضوع می تواند باعث کاهش عمر حیوان گردد. هنوز مشخص نیست که چرا اینگونه جبران رشد می تواند زیانبار باشد (۲۴). اما یک فرضیه مطرح این است که کاهش سرعت رشد جنینی منجر به کاهش تعداد سلولها می شود و رشد شتاب یافته بعدی، در نتیجه افزایش رشد غیر طبیعی در توده سلولی محدود بوجود می آید. فرضیه دیگری بیان می کند، که این موضوع باعث تغییر در سطح ترشح هورمونهایی مثل انسولین، فاکتور رشد شبیه به سطح ترشح هورمونهایی مثل انسولین، فاکتور رشد شبیه به

انسولین و هورمون رشد می شود. این تغییرات در جنین و در پاسخ به سوء تغذیه بوجود می آیند و منجر به اثر سوء بر روی رشد دوران کودکی و افزایش خطر بروز بیماری های قلبی – عروقی و دیابت می شوند (۲۴).

در مطالعه حاضر نیز به نظر می رسد که افزایش سطح تری گلیسرید، کلسترول، گلوکز و انسولین سرم در گروه تجربی در ارتباط با کاهش سطح رتینول سرم در این گروه بوده است. نکته قابل توجه در این مورد افزایش ناگهانی تری گلیسرید سرم در گروه بهبود نسل دوم است، به صورتی که نسبت به گروه بهبود نسل اول تفاوت قابل توجهی را نشان داد.

از طرف دیگر بر طبق فرضیه Programming که توسط Barker ارائه شده است، تغییرات دائمی در فیزیولوژی و متابولیسم بدن در اوایل دوره زندگی و در دورههای بحرانی رشد و تکامل می تواند بدنبال اثر یک محرک اولیه مثل سوء تغذیه ایجاد شود. برای مثال کلیهها در آخرین هفتههای زندگی داخل رحمی کامل می شوند و بعد از تولد، توانایی کمی برای تولید نفرونها را دارند. چنین موضوعی برای سایر ارگان ها نیز وجود دارد (۲۷–۲۵). بنابراین می توان اینگونه تصور کرد که افزایش سطح تری گلیسرید در گروه بهبود، نتیجه کمبود مزمن و قدیمی ویتامین A در نسل پیشین و اختلال در عملکرد ارگانهای مختلف بدن بوده است. این مطلب را می توان در مورد وضعیت مختلف بدن بوده است. این مطلب را می توان در مورد وضعیت کلسترول، گلوکز و انسولین سرم نیز در جدول ۲ مشاهده کرد.

مطالعات انجام شده قبلی بر روی موش صحرایی نشان داده اند که کمبود پروتئین در دوران بارداری و رشد سریع می تواند اثرات دراز مدتی را بر متابولیسم بدن حیوان داشته باشد. رژیم غذایی کم پروتئین در دوران بارداری باعث کاهش رشد جنین و نوزاد و تغییر در ساختمان و عمل پانکراس و قدرت تحمل گلوکز شده است و حیوانات تحت تأثیر قرار گرفته، این اثرات را به نسلهای بعدی خود منتقل کرده اند (۲۳ و ۲۰–۲۸). در مطالعه حاضر نیز یک ارتباط مشخص بین کاهش سطح در مطالعه حاضر نیز یک ارتباط مشخص بین کاهش سطح مشاهده می شود. تفاوت قابل توجه بین سطح انسولین سرم در گروه تجربی نسل صفر با نسلهای اول و دوم همان گروه و همچنین تفاوت قابل توجه بین سطح انسولین سرم گروه بهبود همچنین تفاوت قابل توجه بین سطح انسولین سرم گروه بهبود میشود. در برابر انسولین در حیوانات گروه تجربی نسبت به گروه مقاومت در برابر انسولین در حیوانات گروه تجربی نسبت به گروه مقاوه و بروز اختلالات عملکردی در پانکراس حیوانات تحت تأثیر

قرار گرفته باشد، بگونهای که این اختلالات در گروه بهبود نسل دوم بصورت افزایش سطح گلوکز و پاسخ تطابق گونه انسولین سرم نمایانگر شده است، در حالی که با وجود افزایش سطح انسولین، سطح گلوکز سرم افزایش یافته است. همانگونه که اشاره شد مشابه چنین حالتی، بدنبال کاهش سطح پروتئین رژیم غذایی در موش صحرایی مشاهده شده است (۲۳ و ۲۰–۲۸).

همچنین در مطالعات انجام شده قبلی نشان داده شد که کمبود ویتامین A میتواند باعث کاهش سطح بیان شدن ژن IGF) - I و افزایش سطح گیرندههای I- (IGF) و افزایش بیان شدن گیرندههای انسولینی شود (۳۱). از طرفی مطالعات انجام شده بر روی انسان نشان داده اند که سوء تغذیه در دوران بارداری، جنینی و سالیان آغازین زندگی میتواند باعث افزایش خطر ابتلا به دیابت و مقاومت به انسولین در سالهای بعدی زندگی شود (۲۶ و ۳۰–۲۹).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کمبود حاشیهای ویتامین A بر روند رشد طولی حیوانات مورد مطالعه در طی دو نسل اثر قابل توجهی دارد اما بر روی افزایش وزن حیوانات در طی دو نسل اثر قابل توجهی نداشت. همچنین کمبود حاشیهای ویتامین نسل اثر قابل توجهی نداشت. همچنین کمبود حاشیهای ویتامین A باعث افزایش سطح تری گلیسرید، کلسترول، گلوکز و انسولین سرم در طی دو نسل شد که می توانید بیانگر نقش ویژه این ویتامین در فرایند رشد و نمو و تنظیم بیان شدن ژنها و عملکرد هورمونهای بدن باشد. از طرف دیگر بروز اختلالات متابولیک هورمونهای بدن باشد. از طرف دیگر بروز اختلالات متابولیک فرضیه Programming و نشان دهنده اهمیت تغذیه صحیح در دورههای بحرانی رشد است. بطور کلی این مطالعه نشان دهنده اثرات مخرب و زیانبار سوء تغذیه در دورههای بحرانی رشد و پیانسیل انتقال این اثرات به نسلهای بعدی است.

تشکر و قدردانی:

برای اجرای این مطالعه از امکانات و اعتبارات انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید به شتی استفاده شده است. مجریان، بدینوسیله از مسئولین محترم این مراکز که بدون همکاری و حمایت آنان، اجرای این پژوهش امکان پذیر نبود کمال تشکر و قدردانی خود را اعلام میدارند.

تابستان ۸۳، دوره هفتم، شماره دوم

¹- Insulin-like growth factor



References:

- 1- Dennison E. Prenatal factors influencing long-term outcome. Hormone Res 1997; 48 (suppl): 25-9.
- 2- Barker DJP. The fetal origins of disease of old age. Eur J
 - Clin Nutr 1992, 48 (suppl): s5-s9.
- 3- Goldberg GR, Prentice AM. Maternal and fetal determinants of adult diseases. Nutr Reviews 1994; 52:191-200.
- 4- Reifen R, Zaiger G, Zehava U. Effects of Vitamin A on small intestinal brush border enzymes in Rat. Internat J Vit Nutr Res 1998; 68: 281-6.
- 5- Mc Laren DS, Frigg M. Sight and life manual on Vitamin A deficiency disorders. Task Force Sight Life; 2000: 2-25.
- 6- Twining SS, Schulte DP, Wilson PM, et al. Vitamin A deficiency alters rat neutrophil function. J Nutr 1997; 127: 558-65.
- 7- Bernadette CH, Cheny N, Lelievre M. Mild Vitamin A deficiency delays fetal lung maturation in the rat. Am J Respir Cell Mol Biol 1999; 21: 89-96.
- 8- Warden RA, Strazzari MJ, Dunkley PR, et al. Vitamin A deficient rats have only mild changes in jejunal structure and function. J Nutr 1996; 126: 1817-26.
- 9- Antipatis C, Ashworth CJ, Grant G, et al. Effects of maternal Vitamin A status on fetal heart and lung: changes in expression of key developmental genes. Am J Physiol 1998; 275:L1184-L1191.
- 10- Zachman RD, Grummer AM. Effects of maternal /fetal Vitamin A deficiency on fetal rat lung surfactant protein expression and the response to prenatal dexametasone. Pediat Res 1998; 43: 178-83.
- Baybutt RC, Hu L, Molteni A. Vitamin A deficiency injures lung and liver parenchyma and impairs function of rat type II pneumocytes. J Nutr 2000; 130: 1159-65.
- 12- Dawson HD, Li NQ, Decicco KL, et al. Chronic marginal vitamin A status reduces natural killer cell number and function in aging Lewis rats. J Nutr 1999; 129: 1510-7.
- 13- Antipatis C. Effects of maternal vitamin A status on prenatal development in rats. J Reprod Fertil Abst Ser 1996; 18: 82-9.
 - ۱۴- کریمیان، سیدمرتضی. دانستنیهای ضروری در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی. انتشارات یاد. ۱۳۷۷، ص ۲۹–۲۸.
- 15- Reeves PG. Components of AIN-93 Diets as improvements in the AIN-76A Diet. J Nutr 1997; 127: 838s-841s.
- 16- Watson RR. Nutrient Requirements of Laboratory Animals.4th ed. Washington D.C: National Academy Press; 1995: 11-80.
- 17- IVACG. Biochemical methodology for assessment of vitamin A status. A report of the International Vitamin A Consultative Group; 1982: 1-19.

- 18- Bennis-Taleb N, Remacle C, Hoet JJ, et al. A low protein isocaloric diet during gestation affects brain development
 - and alters permanently cerebral cortex blood vessels in rat offspring. J Nutr 1999; 129: 1613-9.
- 19- Gardner EM, Ross C. Dietary vitamin A restriction produces marginal vitamin A status in young rats. J Nutr 1993; 123: 1435-43.
- 20- Sommer A. Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. A randomized controlled community trial. Lancet 1986; 1: 1169-73.
- 21- Dawson HD, Ross C. Chronic marginal vitamin A status affects the distribution and function of T cells and natural T cells in aging Lewis rats. J Nutr 1999; 129: 1782-90.
- 22- Antipatis C, Grant G, Ashworth CJ. Moderate maternal vitamin A deficiency affects prenatal organ growth and development in rats. Br J Nutr 2000; 84: 125-32.
- 23- Hoet JJ. The role of fetal and infant growth and nutrition in the causality of diabetes and cardiovascular disease in later life. SCN News 1997; (14): 10-2.
- 24- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, et al. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. BMJ 1999; 318: 427-31.
- 25- Barker DJP. Fetal and Infant Origins of Adult Disease. British Medical Journal: Plymouth; 1992: 1-103.
- 26- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, et al. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. Diabetologia 2002; 45: 342-8.
- 27- Barker DJP. Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. Br Med Bull 1997; 53: 96-108.
- 28- Holness MJ, Fryer LGD, Sugden MC. Protein restriction during early development enhances insulin responsiveness but selectively impairs sensitivity to insulin at low concentrations in white adipose tissue during a later pregnancy. Br J Nutr 1999; 81: 481-6.
- 29- Fall CHD, Stein CE, Kumaran K, et al. Size at birth, maternal weight and type 2 diabetes in south India. Diabet Med 1998; 15: 220-7.
- 30- Watson-Brown BF, Osmand C, Hoels N, et al. Shortness at birth is associated with insulin resistance in pre-pubertal Jamaican children. Eur J Clin Nutr 2002; 56: 506-11.
- 31- Fu Z, Noguchi T, Kato H. Vitamin A deficiency reduces insulin- like growth factor (IGF)-I gene expression and increases IGF-I receptor and insulin receptor gene expression in tissues of Japanese Quail. J Nutr 2001; 131: 1189-94.