

مطالعه اثرات دیابت مادری در ایجاد ناهنجاریهای جنینی در رت

دکتر محمدرضا نیکروش*، دکتر مرتضی بهنام رسولی**

چکیده:

تجربه نشان داده است که در مادران دیابتیک، کاهش انسولین از یک سو و افزایش سطح گلوکز خون از سوی دیگر می‌تواند گردش خون جنین را نیز تحت تأثیر قرار داده و از این طریق بر روند تکامل و تمایز بافت‌های جنینی تأثیر بگذارد و شکل گیری طبیعی بخش‌های مختلف از جمله سیستم اسکلتی، سیستم قلبی عروقی و سیستم عصبی مرکزی را به‌مخاطره اندازد. در این پژوهش سعی شده است تا با ایجاد دیابت تجربی که بر روی حیوان آزمایشگاهی صورت گرفته است، اثرات دیابت مادری بر روی تغییرات تکاملی جنین در رت مورد مطالعه قرار گیرد. برای این منظور، سلولهای بتای پانکراس ۷ رت باکره از نژاد ویستار بطور شیمیایی و از طریق یک نوبت تزریق زیر جلدی ۱۶۰ mg/kg آلوکسان محلول در ۱/۱ میلی لیتر سرم فیزیولوژی خاموش شدند و مشابه این عمل در ۷ نمونه گروه کنترل فقط با تزریق واحد معادل از سرم فیزیولوژی صورت پذیرفت. سپس رت‌های دیابتیک هر دو گروه با رت‌های نرسالم آمیزش داده شدند و روز صفر حاملگی در آنان مشخص گردید. سپس جنین‌های متعلق به هر یک از مادران در روز چهاردهم حاملگی جمع آوری و شمارش شدند و پس از فیکساسیون در محلول فرمالین ۱۰٪ به کمک استرئومیکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌های حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که در مقایسه جنینهای گروه تجربی، نسبت به کنترل، علاوه بر کاهش چشمگیری که در تعداد آنها وجود دارد طول سری دمی (CR) نیز به شکل معنی داری در جنینهای تجربی کاهش یافته است ($P < 0.001$). علاوه بر این، نتایج مشخصی از نقایص ماکروسکوپی متفاوت از جمله نقص دستگاه بینایی (نامشخص بودن شکاف پلکی) و شنوایی (عدم تکامل گوش خارجی) و نقص‌های دیگری از قبیل عدم تشکیل استخوانهای مجسمه و ایجاد اگزانسفالی، نقص در شکل گیری طبیعی پوزه و باز ماندن جدار توراکس و نقایص اندام حرکتی در بعضی از جنینهای تجربی به چشم می‌خورد. پیدایش تغییرات تکاملی غیر طبیعی از قبیل آنچه که در نتایج حاصل از این مطالعه بدست آمد می‌تواند نشانگر این واقعیت باشد که نوسانات گلوکز خون مادران دیابتی بگونه‌ای می‌تواند بر تکامل جنینی تأثیر بگذارد و منجر به بروز ناهنجاریهای متفاوت شود.

کلید واژه‌ها: آبستنی / دیابت شیرین تجربی / موش / ناهنجاریها

* دانشیار گروه آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

** دانشیار گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه فردوسی مشهد

تأثیر بگذارند و پایداری و تکامل داخل رحمی آنان را به مخاطره اندازد (۱). در این رابطه تحقیقات نشان می‌دهد که احتمال تولد نوزادان با ناهنجاریهای مختلف در مادران دیابتیک بیشتر از مادرانی است که در مقابل گلوکز مقاومت طبیعی از خود نشان می‌دهند (۷). در تأیید این موضوع منابع موجود نشان دهنده این واقعیت هستند که در زنان دیابتیک ضمن اینکه دوره بارداری کاهش می‌یابد و منجر به زایمانهای زودرس می‌شود نارس بودن اینگونه نوزادان خود می‌تواند به عنوان یک عامل ثانویه روند رشد و تکامل بعد از تولد را تحت تأثیر قرار دهد و از این طریق نیز بر رشد و تکامل طبیعی بافتها و اندامهای جنینی تأثیر بگذارد (۸). بنا بر این در این پژوهش سعی گردیده است تا با استفاده از ایجاد دیابت تجربی در رت، عوارض حاصل از آن بر تکامل جنینی این حیوان مورد بررسی قرار گیرد.

روش کار:

ایجاد دیابت تجربی: در این پژوهش از رت‌های آلبینو و از نژاد ویستار به سن دو ماهه و وزن تقریبی ۱۵۰ گرم استفاده گردید. بمنظور ایجاد دیابت قندی، سلولهای بتای جزایر لانگرهانس پانکراس ۷ رت باکره بطور شیمیایی و بوسیله یک نوبت تزریق 160 mg/kg آلوکسان که به صورت زیر جلدی (در زیر پوست شکم) صورت گرفت تخریب شدند. آلوکسان تزریقی از نوع مونوهیدرات محلول در ۱/۰ میلی لیتر سرم فیزیولوژی به هریک از حیوانات تزریق شد (۹). مشابه گروه تجربی ۷ رت دیگر نیز به عنوان گروه کنترل به جهت استرس ناشی از تزریق و مقایسه‌های بعدی قند خون مورد تزریق مقدار مشابهی از سرم فیزیولوژی واقع شدند.

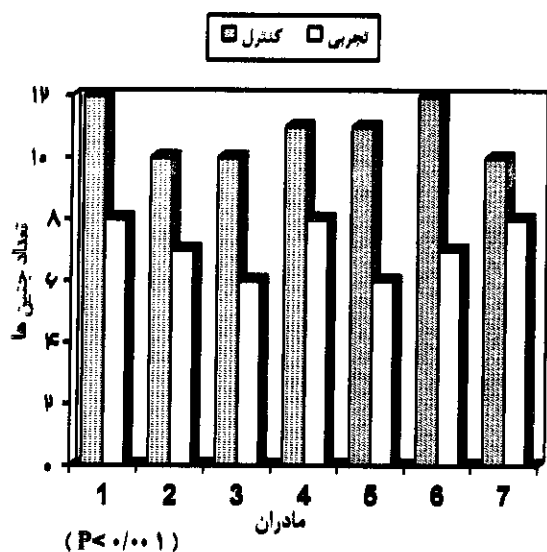
تعیین قند خون: با خون‌گیری از طریق ورید دمی، که ۷۲ ساعت پس از تزریق آلوکسان صورت گرفت سطح گلوکز خون در نمونه‌های تجربی (و همچنین در گروه کنترل) با استفاده از دستگاه گلوکومتر از نوع Refloflux مدل 1172115 ساخت کشور آلمان اندازه‌گیری شد. در این پژوهش قند بالای 200 mg/dl ملاک دیابتی بودن قرار

دیابت قندی (Diabetes Mellitus) عبارت از یک بیماری متابولیکی است که ضمن ایجاد عوارض سیستمیک، زمینه‌اختلال در متابولیسم کربوهیدراتها و کاهش مصرف گلوکز و افزایش قند خون را فراهم می‌آورد. متجاوز از یک قرن پیش برای اولین بار مشخص شد که با برداشتن پانکراس سگ می‌توان این حیوان را مبتلا به بیماری دیابت نمود (۱). امروزه طیف این بیماری آنقدر گسترده است که حدود ۴ تا ۵ درصد مردم جهان از ابتلای به آن رنج می‌برند (۲). پیش بینی می‌شود که ۱۳۵ میلیون جمعیت دیابتی که در سال ۱۹۹۵ در سطح جهان شناسایی شده‌اند تا سال ۲۰۲۵ میلادی به ۳۰۰ میلیون بالغ گردند. بر اساس این پیش بینی‌ها جمعیت ۵۱ میلیونی (۴۲ درصدی) مبتلایان به دیابت در کشورهای صنعتی در طی این ۳۰ سال به ۷۲ میلیون و جمعیت دیابتیک ۸۴ میلیونی (۵۸ درصدی) کشورهای غیر صنعتی به ۲۲۸ میلیون خواهد رسید (۳). نسبت شیوع این بیماری برای مردان حدود ۷/۴ و برای زنان ۱/۴ درصد گزارش شده و فاکتورهای متعددی از جمله مقاومت به انسولین، چاقی، کم تحرکی و عوامل ارثی در پیدایش آن دخیل دانسته شده است (۴). دیابت قندی به دو گروه بزرگ وابسته به انسولین یا (تیپ I) (IDDM) Mellitus Insulin Dependent Diabetes و غیر وابسته به انسولین یا (تیپ II) (NIDDM) Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus تقسیم می‌شود (۵). در حالت تیپ I بعلت افزایش متابولیسم چربی اسیدهایی از قبیل Aceto acetic و β -hydroxy butyric تجمع یافته و کتواسیدوز پیش می‌آید که در نهایت بیمار را دچار اغمای دیابتی می‌نماید (۶). برای جلوگیری از این وضعیت، تجویز انسولین در اینگونه بیماران ضروری است در صورتیکه در تیپ II انسولین به اندازه کافی وجود دارد و کتواسیدوز پیش نمی‌آید. اگرچه در بدو امر، بسیاری از این تغییرات با تجویز حساب شده انسولین و ثابت نگاه داشتن سطح گلوکز خون می‌تواند به صورت امری برگشت پذیر جلوه کند اما در ارتباط با موضوع حاملگی، کاهش انسولین و یا افزایش سطح گلوکز خون مادران دیابتیک می‌تواند از طریق سد جفتی بر زندگی جنینی

جدول ۱: نتایج حاصل از شمارش جنینهای مادران مختلف در گروههای تجربی و کنترل و ثبت نقایص تکاملی*

شماره رت	تعداد کل جنینها		تعداد جنینهای غیر طبیعی		اختلالات تکاملی	
	تجربی	کنترل	تجربی	کنترل	تجربی	کنترل
۱	۸	۱۲	۱	-	اگزاسفالی	-
۲	۷	۱۰	۱	-	نقایص اندام حرکتی	-
۳	۶	۱۱	۱	-	نقایص گوش و چشمی اندام	نقص اندام
۴	۹	۱۳	۱	۱	نقص پوزه	-
۵	۶	۱۰	۱	-	بازماندن توراکس	-
۶	۵	۱۲	-	-	-	-
۷	۷	۱۰	۱	-	بازماندن نوروپور قدامی	-

*بر اساس آمار موجود میانگین جنینهای گروه تجربی $6/85 \pm 0/41$ و میانگین گروه کنترل $11/14 \pm 0/37$ محاسبه گردیده است ($P < 0/001$)



نمودار ۱: مقایسه تعداد جنینهای تجربی نسبت به کنترل

علاوه بر این اختلالات جنینی ماکروسکوپی که به ناهنجاریهای بزرگ معروف هستند، کم و بیش در میان

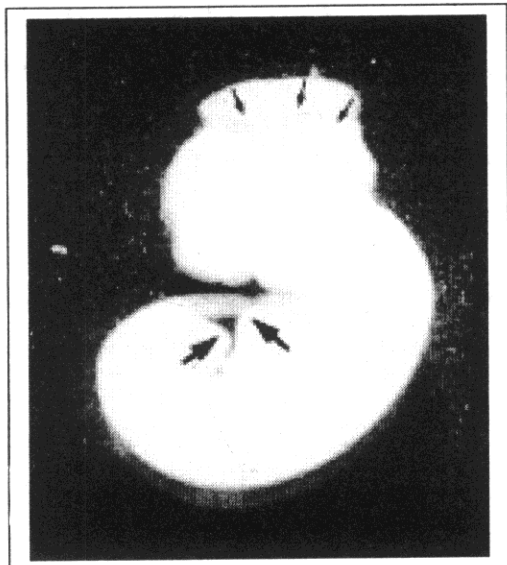
گرفت (۹). با استفاده از این اندازه گیری مشخص شد که در فاصله ۷۲ ساعت پس از تزریق آلوکسان میزان قند خون در گروه تجربی از متوسط 85 mg/dl به متوسط 700 mg/dl (حدود ۸ برابر مقدار طبیعی) افزایش یافته است در حالیکه در گروه کنترل این میزان از حد طبیعی فراتر نرفته است.

نحوه آمیزش رت ها و استحصال جنین: در این مرحله رت های هر دو گروه با استفاده از قفس های مخصوص جفتگیری (هر رت ماده با یک رت نر) آمیزش داده شدند و با مشاهده واژینال پلاگ در صبح روز بعد که حاکی از آمیزش موفقیت آمیز بود، روز صفر حاملگی در هریک از آنان مشخص گردید. در روز چهاردهم حاملگی ضمن بیهوشی با اتر، از طریق ورید دمی نمونه های هر دو گروه به میزان یک میلی لیتر خون گیری شد تا ضمن تعیین مجدد قند خون از دیابتی ماندن گروه تجربی اطمینان حاصل شود. آنگاه یکایک نمونه ها تحت بیهوشی قطع نخاع گردیدند و پس از سزارین، جنینهای هریک از مادران به دقت از شاخه های رحم خارج گردیده و برای مطالعات بعدی در ظروف کدگذاری شده محتوی فیکساتور (فرمالین ۱۰٪) قرار داده شدند.

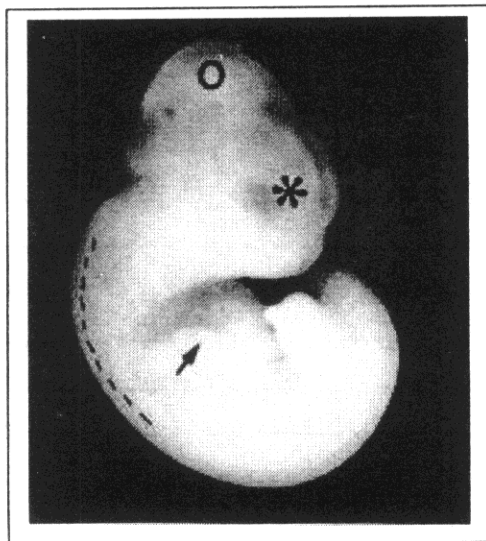
بررسی خصوصیات ظاهری جنین ها: پس از فیکس جنینها خصوصیات ظاهری آنان در گروه تجربی و کنترل بکمک استرئومیکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت. در این رابطه شکل گیری اندامهای حرکتی، موقعیت شکاف پلکی اولیه، جایگاه گوش خارجی، تکامل ظاهری پوزه، ستون مهره ها و جدار سینه و شکم در جنینهای هر دو گروه به دقت ارزیابی گردید و نقایص احتمالی مربوط به هر نمونه کد شده ثبت گردید.

نتایج:

نتایج حاصل از شمارش تعداد جنینهای متعلق به هر یک از رتهای گروه آزمایش و گروه کنترل اعم از جنینهای سالم و ناهنجار که در جدول ۱ ارائه گردیده اند بیانگر این موضوع است که میانگین تعداد جنینهای متعلق به هیچیک از مادران دیابتیک از ۸ عدد تجاوز نمی کند در حالیکه در مادران گروه کنترل تعداد جنینها بین ۱۰ تا ۱۳ عدد است (به مقایسه تعداد در نمودار ۱ و به میانگین تعداد در جدول ۱ توجه شود).



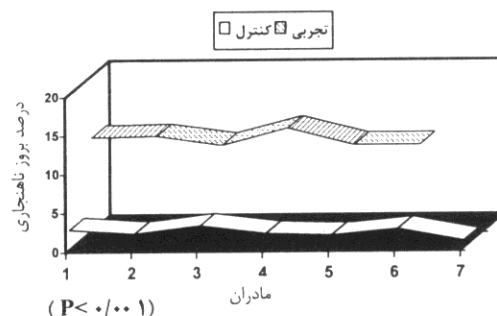
تصویر ۱: نمای طرفی یک جنین ۱۴ روزه رت مربوط به گروه تجربی. در این نما اگزانسفالی (پیکانهای کوچک)، عدم تکامل اندامهای حرکتی (پیکانهای بزرگ)، نامشخص بودن شکاف پلکی و گوش خارجی مشخص شده است ($X = 6$).



تصویر ۲: نمای طرفی یک جنین ۱۴ روزه رت در گروه تجربی. در این نمونه اگزانسفالی (دایره)، نقایص کرانیو فاسیال (ستاره)، تأخیر در تکامل اندامهای حرکتی بخصوص در اندامهای حرکتی قدامی (پیکان نشانه)، نامشخص بودن شکاف پلکی و گوش خارجی و همچنین خمیدگی بیش از حد ستون مهرهها نشان داده شده است ($X = 8$).

تأخیر در رشد و کاهش طول سری - دمی در جنینهای تجربی از مشخصه‌های دیگری است که در بعضی از این نمونهها بوضوح قابل مشاهده است (تصویر ۳).

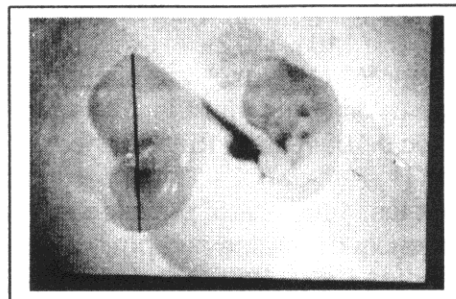
جنین‌های هریک از مادران گروه تجربی به چشم می‌خورد که درصد آن در نمودار ۲ نمایش داده شده است.



نمودار ۲: مقایسه ناهنجاریهای جنینهای تجربی و کنترل

در رابطه با بررسی ناهنجاریهای کرانیوفاسیال که به کمک استرئومیکروسکوپ صورت گرفته است نشان داده شد که از جمله ناهنجاریهای پدید آمده تأخیر در تکامل دستگاههای بینایی و شنوایی است که در مقایسه با جنین‌های روز چهاردهم در گروه کنترل، شکاف پلکی در بعضی از نمونه‌های تجربی مشخص نیست و گوش خارجی هنوز به وضوح دیده نمی‌شود (تصاویر ۱ و ۲). همچنین در طیف وسیعتری نقایص کرانیوفاسیال از قبیل نقص در تشکیل استخوانهای جمجمه، اگزانسفالی (تصاویر ۱ و ۲) و نقص در تکامل پوزه (تصویر ۲) و بسته نشدن نوروپورقدامی، مواردی به چشم می‌خورد. علاوه بر این در مواردی تأخیر در پیدایش اندام‌های حرکتی (تصویر ۱) یا تأخیر رشد در اندامهای حرکتی قدامی نسبت به خلفی در بعضی از نمونهها بخوبی مشهود است (تصویر ۲). در این موارد همانطور که دیده می‌شود جوانه اندام هنوز در مرحله ابتدایی است و اثری از پیدایش شکاف بین انگشتان دیده نمی‌شود. علاوه بر این نقص کاردیو توراسیک (به صورت باز ماندن جدار قدامی توراکس و خمیدگی بیش از حد ستون مهرهها (به عنوان بخشی از نقایص سیستم اسکلتی) در بعضی از جنینهای تجربی دیده می‌شود. در بررسی مربوط به جنینهای گروه کنترل تقریباً هیچیک از نواقص فوق دیده نشد و فقط یک مورد نقص اندام حرکتی خلفی ثبت گردید.

رابطه، منابع موجود نشان می‌دهند که در حضور غلظت‌های بالای از اسید بتا-هیدروکسی بوتیریک، که در دیابت بروز می‌کند، ضمن آنکه رشد و نمو سیستم عصبی مرکزی با تأخیر مواجه می‌شود، باعث بروز ناهنجاری در وزیکولهای بینایی و شنوایی نیز می‌گردد (۱۳،۱۴). از سوی دیگر به اعتبار اینکه در غیاب انسولین، کاتابولیسم چربی‌ها افزایش می‌یابد، شرایطی پیش آمد می‌کند که به افزایش کلسترول و تری گلیسریدها و اسیدهای چرب آزاد موجود در پلاسما منجر می‌شود (۱۵). در این رابطه مشخص شده است که تغییرات حاصل از افزایش اینگونه ترکیبات از یک سو و بالا رفتن سطح گلوکز از سوی دیگر منجر به سندرم دیابتی می‌شود و ضمن اینکه روند رشد و تکامل جنین را تحت تأثیر قرار می‌دهد، احتمال بروز ناهنجاریهای مختلف نیز افزایش می‌یابد (۲۰-۱۶). در رابطه با افزایش سطح گلوکز مادری نیز، تحقیقات نشان داده است که در انسان چنین پدیده‌ای می‌تواند تکامل جنینی را تحت تأثیر قرار داده و موجب تأخیر در رشد و نمو جنین گردد. در تأیید این نظریه یک بررسی به عمل آمده بر روی انسان نشان داده است که از میان ۳۹ جنین که مادرانشان مبتلا به دیابت بودند، ۳۸ مورد آنان در جاتی از تأخیر در رشد را نشان می‌دهند (۲۱). در این رابطه مقایسه آماری CR مربوط به جنینهای گروه تجربی و کنترل نیز حکایت از تفاوتی چشمگیر دارد. علاوه بر این در پژوهش حاضر ناهنجاریهای متنوعی از قبیل نقایص سیستم عصبی مرکزی، نقص در تکامل پوزه و دستگاه بینایی و شنوایی، نقص در تکامل جدار توراکس و نقایص اسکلتی در ستون مهره‌ها (بصورت C شکل) و نقص اندامهای حرکتی در جنینهای گروه تجربی مشاهده شد که در میان جنینهای کنترل علی‌رغم تعداد بیشتر آنان، چنین نقایصی دیده نمی‌شود. بنابراین چنانکه بررسی مربوط به این موضوع نشان می‌دهد، درصد بروز ناهنجاری در جنینهای متعلق به گروه تجربی بسیار قابل ملاحظه است تا آنجا که این نسبت در بین مادران تجربی بین ۱۱٪ تا ۲۰٪ متغیر است که محاسبه میانگین آن ۱۲/۵٪ شده است (۶ ناهنجاری به ازای ۴۸ جنین تجربی) در حالیکه این رقم در گروه کنترل نزدیک به صفر است و به ۱/۲٪ کاهش یافته است (یک جنین



تصویر ۳: مقایسه دو جنین ۱۴ روزه رت از گروه تجربی (راست) و کنترل (چپ) که تفاوت تأخیر در رشد و کاهش طول سری-دمی در نمونه تجربی نسبت به کنترل بوضوح قابل مشاهده است (Scalebar = ۱۲mm و X = ۶)

بحث:

در ارتباط با نتایج بدست آمده از این تحقیق باید دو عامل اساسی مطرح در حاملگی همراه با دیابت مد نظر قرار گیرد که یکی کاهش سطح انسولین و دیگری افزایش غلظت قند خون مادری است. در این راستا طبیعی به نظر می‌رسد که هر دو عامل فوق بتواند از طریق جفت به راحتی بر زندگی جنین تأثیر بگذارد. تحقیقات نشان می‌دهد که علاوه بر اینکه انسولین در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها مؤثر است، می‌تواند در انتقال غشایی گلوکز و آمینو اسیدها و جابجایی یونی در سلولها مداخله نماید و سنتز پروتئین و DNA را نیز تحت تأثیر قرار دهد، علاوه بر این، انسولین قادر است بعضی از آنزیمها را فعال نماید و یا اینکه از فعالیت آنان جلوگیری کند و بیان ژن را نیز تنظیم نماید (۱۰). از سوی دیگر نوسانات و کاهش انتقال یونی، خود می‌تواند به کاهش بعضی از یونهای حیاتی از قبیل عنصر روی (Zn) منجر شود و از این طریق بر روند مهاجرت سلولهای لایه مارژینال مغز در بیماران دیابتیک اثر بگذارد و با ممانعت از این مهاجرت به بروز نقایص سیستم عصبی مرکزی منجر شود (۱۱،۱۲). بنابراین آندسته از نقایص تکاملی که در رابطه با نقایص سیستم عصبی در بخش نتایج به آن اشاره گردیده است و نمونه‌هایی از آن به شکل نقص در تکامل لوله عصبی (باز ماندن نوروپور قدامی) اگزانسفالی و نقایص چشمی و گوشه (که استپاله‌های مغز قدامی محسوب می‌شوند) نشان داده شده است، ممکن است با این موضوع بی‌ارتباط نباشد. در همین

- anti-isletautoimmunity. *Diabetologia* 1992; 35: 1101-1112.
2. Rodger W. Non-insulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1991; 145: 1571-1581.
 3. King H , Aubert R E. Global barden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care*, 1995; 21: 1414-1431
 4. Vinicor F. Is diabetes a public-health disorder? *Diabetes Care* 1994; 17: 22-27.
 5. Weather D. Genetic control of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 1-7.
 6. Dol Hofer R , Renner R W. Different behavior of haemoglobin A1C and glycosyl-albumin levels during recovery from diabetic ketoacidosis and non-acidotic coma. *Diabetologia* 1981; 21: 211-213.
 7. McElvy SS , Miodovnik M, Rosenn B. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. *J Matern Fetal Med* 2000; 9(1): 14-20.
 8. Salder LS. Diabetic embryopathy: Possible pathogenesis. *AM J Med Genet* 1995;55 (3): 363-366.
 9. Strivastava Y , Venkalakrishna H. Effects of momordica charanita linn: Pomou aqueous extract on cataractogenesis in murrian alloxan diabetes. *Pharmacol Res Commun* 1998; 20: 201-204.
 10. Martin G , Mayers PA. The new elements of insulin signaling. *Diabetes*1993; 42: 643-650.
 11. Erikson UJ , Hacanborg LA. Diabet and embryonic malformation. *Diabetes* 1993; 42: 411-419.
 12. Aubrey M. Maternal zinc can fetal neural tube defects. *J Teratology* 1992; 46:341-345.
 13. Moore DCP. Effects on rat embryos in-vitro culture in sera from human diabetic patients. *Diabetes Res* 1987; 5: 139-143.
 14. Horton WE , Sadler TW. Effects of maternal diabetes on early embryogenesis. *Diabetes* 1983; 32: 610-615.
 15. Edmond AR , Brayn WT, Tobin J.

ناهنجار در مجموع ۷۹ جنین بدست آمده از گروه کنترل). در تحقیق مشابهی که در ارتباط با این موضوع صورت گرفته است میزان بروز ناهنجاریها در روز سیزدهم حاملگی رت ۱۵٪ اعلام شده و عنوان گردیده است که این نسبت در روز بیستم به ۲۳٪/ کاهش یافته است (۱۵). بنا بر این آمار بدست آمده از روز چهاردهم جنینی مربوط به گروه تجربی نسبت به کنترل (میانگین ۶۱۸۵ تجربی نسبت به ۱۱/۲۸ کنترل) که در این پژوهش مورد مشاهده قرار گرفت نیز ممکن است در روزهای بعدی (پانزدهم تا بیستم) متغییر نشان دهد زیرا این احتمال وجود دارد که آندسته از جنینهای نابهنجار که شانس زنده ماندن کمتری برای آنان وجود داشته است از ضریب جذب بیشتری پیروی نموده باشند. جنین جنینهای می توانند در ابتدای بارداری بصورت بالقوه جزو جمعیت جنینی موجود بحساب آیند در حالیکه مرگ ناشی از اثرات سوء دیابت مادری منجر به جذب آنان خواهد شد. بنا بر این طبیعی بنظر می رسد که تا پایان حاملگی آندسته از جنینهایی که شانس زنده ماندن نداشته اند خود بخود از این مجموعه حذف شوند و تعداد جنینهای غیر طبیعی باقیمانده و همچنین تعداد جذب جنینی نسبت به آنچه که در روز سیزدهم گزارش گردیده و یا در روز چهاردهم دیده شد کاهش یابد. بر این اساس می توان گفت اختلافی که در گزارش بعضی از محققین در رابطه با این موضوع وجود دارد می تواند ناشی از توجه به روزهای متفاوت بارداری در رتھای دیابتیک باشد زیرا هر چه به پایان حاملگی نزدیک می شویم از اثرات پروسه سقط روزهای اولیه کاسته شده است. به هر حال با تکیه بر این شواهد می توان اذعان داشت که تأثیر دیابت بر حاملگی می تواند زندگی جنینی را حد اقل با دو خطر عمده مواجه نماید. اول اینکه از راه بر هم زدن محیط داخلی (کاهش انسولین و افزایش گلوکز) منجر به رشد غیر طبیعی و نقایص تکاملی انسان شود و دوم اینکه از این طریق پایداری جنین را در طی دوران حاملگی مورد تهدید قرار داده و به سقط و کاهش جنینها منجر گردد.

منابع:

1. Bioterd C. The differentiation of the immune system toward

- A new model for the study of mild diabetes during pregnancy. *Diabetes* 1993; 42: 316-323.
16. Wentzel P, Wentzel CR, Gareskog MB. Induction of embryonic dysmorphogenesis by high glucose concentration, disturbed inositol metabolism, and inhibited protein kinase C activity. *Teratology* 2001; 63(5): 193-201.
 17. Persson B. Prevention of fetal malformation with antioxidants in diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 2001; 49(6): 742-743.
 18. Schaefer-Graf UM , Buchanan TA , Xiang A. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2): 313-320.
 19. Rudge MV , Calderon I M, Ramos MD. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10-year analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50(2): 108-112.
 20. Blackett AD. Growth of rat fetal liver during normal and diabetic pregnancies. *J Physiol* 1986; 5:49-51.
 21. Cohen AM , Rosenman E. The diabetic rats. 1st ed. London : Karger, 1990:35-72.