Physiology and Pharmacology, 12 (4), 261 - 267
Winter 2009 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

The effect of maternal hypothyroidism during pregnancy on carbohydrate metabolism in adulthood in rats

Saleh Zahesi Asl [1*], Hamid Farahani [2], Asghar Ghasemi [1], Farzane Faraji Shahrivar [1]

1. Endocrine Physiology Lab, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University (M.C.) Tehran, Iran
2. Dept. Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University (M.C.), Tehran, Iran

Received: 5 May 2008 **Revised: 9 Sept 2008** **Accepted: 10 Sept 2008**

Archive of SID

Abstract

Introduction: Many of the diseases of adulthood are originated from the intrauterine conditions during fetal life. Because of the importance of thyroid hormones in growth and development of the fetus, the effects of maternal hypothyroidism on carbohydrate metabolism in adulthood was investigated.

Methods: Pregnant rats were divided into the fetal hypothyroidism (FH) and the control (C) groups. During the gestational period, propylthiouracil (PTU) dissolved in drinking water (100 ppm) was administered to the FH group, while the C group drank tap water. After delivery and maturation of male neonates, intravenous glucose tolerance test (IVGTT) was performed. For IVGTT tests, catheters were inserted into the femoral vein and artery after anesthesia. The first arterial sample was taken before injections, then the glucose solution was injected and other samples were obtained after 5, 10, 15, 20, 30 and 60 minutes. Plasma glucose and insulin concentrations were measured using the glucose oxidase and an ELISA method, respectively.

Results: Plasma glucose concentration 5 min after glucose injection in the FH group (239.2 ± 15.6 mg/dL) was significantly higher than the C group (190.1 ± 4.5 mg/dL, $P<0.05$). There was no significant difference in plasma insulin concentrations of the 2 groups. Daily water consumption during the gestation in PTU administered mothers was significantly lower compared to the C group ($P<0.05$). The body weight of animals was significantly ($P<0.05$) lower in the FH group compared with the C group.

Conclusion: Maternal hypothyroidism can alter carbohydrate metabolism during adulthood, which may contribute to the development of diabetes.

Keywords: Maternal hypothyroidism; Carbohydrate metabolism; Intravenous Glucose tolerance test; Adulthood; Insulin; Rat.

* Corresponding author e- mail: zahedi@endocrine.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

www.SID.ir

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۲ (۴)، ۲۶۱ – ۲۶۷
زمستان ۱۳۸۷

فیزیولوژی و فارماکولوژی

اثر کم‌کاری تیروئید مادری در دوره حاملگی بر متابولیسم کربوهیدرات در زمان بلوغ در موش صحرایی نر

صالح زاهدی اصل[۱*]، حمید فراهانی[۲]، اصغر قاسمی[۱]، فرزانه فرجی شهریور[۱]
۱. گروه فیزیولوژی غدد، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

دریافت: ۱۶ اردیبهشت ۸۶ بازبینی: ۱۹ شهریور ۸۷ پذیرش: ۲۰ شهریور ۸۷

چکیده

مقدمه: بسیاری از بیماری‌های شایع در بلوغ ناشی از اختلال در روند رشد داخل رحمی است. با توجه به اهمیت هورمون‌های تیروئیدی در رشد و نمو جنینی در این مطالعه اثر کم‌کاری تیروئید مادری در دوره حاملگی بر متابولیسم کربوهیدرات در زمان بلوغ مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: برای القاء کم‌کاری تیروئید در موش‌های صحرایی ماده از نوع ویستار پس از جفت‌گیری حیوانات گروه کم‌کار تیروئید جنینی در طول حاملگی آب حاوی پروپیل تیوراسیل (۱۰۰ ppm) و حیوانات گروه کنترل فقط آب مصرف نمودند. پس از زایمان و بالغ شدن نوزادان نر تست تحمل گلوکز وریدی انجام شد. برای انجام این تست حیوان بیهوش و کاتتر داخل شریان و ورید فمورال قرار داده شد. پس از تهیه اولین نمونه شریانی در دقیقه صفر، محلول گلوکز از طریق ورید تزریق و سپس نمونه‌های شریانی در دقایق ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۳۰ و ۶۰ تهیه شد. گلوکز با روش گلوکز اکسیداز و انسولین با روش الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: غلظت گلوکز در دقیقه پنج تست تحمل گلوکز وریدی گروه کم‌کار تیروئیدی جنینی (۱۵/۶±۲۳۹/۲ میلی‌گرم در صد میلی لیتر) به طور معنی‌داری از گروه کنترل (۴/۵±۱۹۰/۱ میلی‌گرم در صد میلی لیتر) بالاتر بود ($p<0/05$) . غلظت انسولین پلاسما اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد. در گروه کنترل میزان مصرف آب مادران در طول حاملگی و افزایش وزن در طی نوزادی تا بلوغ بیشتر از گروه کم‌کار تیروئیدی جنینی بود ($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: عوارض کم‌کاری تیروئید مادران در دوران حاملگی بر متابولیسم کربوهیدرات نوزادان انها در بلوغ اثر دارد که می‌تواند زمینه ساز ایجاد دیابت باشد.

واژه‌های کلیدی: کم‌کاری تیروئید مادری، متابولیسم کربوهیدات، تست تحمل گلوکز وریدی، بلوغ، انسولین، موش صحرایی.

مقدمه

هورمون‌های تیروئیدی اثرات مهمی در عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق، سیستم‌های آندوکرین، قلبی- ریوی، تولید مثل، استخوان، عروق و عضلات دارند [۱۵،۱۷،۲۶،۴۹]. اثرات آنها بر روی سیستم اعصاب نیز نشان داده شده است [۲،۳۵،۳۹]. بعلاوه اثرات این هورمون‌ها، در طول دوره حاملگی و نوزادی بر رشد و تمایز سلولی و یکپارچگی بافتها در دوره جنینی نیز مشخص شده است [۱۲،۱۸،۳۱،۳۸]. همچنین این هورمون‌ها در تنظیم متابولیسم بدن، کنترل حرارت و مصرف چربی نقش مهمی دارند [۲۵]. اثر آنها بر روی متابولیسم گلوکز و بیان حامل گلوکز نیز نشان داده شده‌است[۵،۶،۸،۳۸]. در سال‌های اخیر مشخص شده که مهمترین عوامل موثر بر روند رشد و نمو بافت‌ها در دوره جنینی، عوامل وراثتی- محیطی، تغذیه و عوامل

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: zahedi@endocrine.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

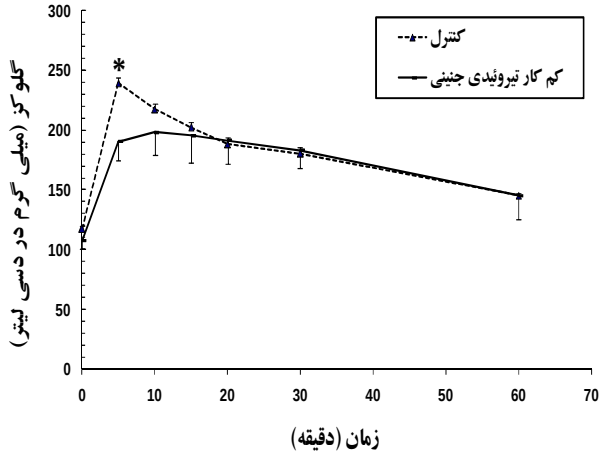
Archive of SID
www.SID.ir

هورمونی می‌باشند. تحقیقات نشان می‌دهد که بسیاری از بیماری‌های مرحله بزرگسالی از جمله آلزایمر، افسردگی، فشار خون، استئوپوروز، تخمدان پلی کیستیک، ضعف عضلانی، عدم تحمل گلوکز و دیابت ناشی از اختلال روند رشد داخل رحمی‌است [۲۷،۴،۱۲،۱۳]. هر چند که مشخص شده کم‌کاری تیروئیدی مادرزادی منجر به نقص رشد جنینی می‌گردد ولی مکانیسم آن نامعلوم است [۳۳،۳۸]. از طرفی بخش درون‌ریز پانکراس نقش مهمی در متابولیسم گلوکز، چربی و پروتیئن‌ها ایفاء می‌کند [۲۳،۴۵]. اولین جوانه‌های تشکیل جزایر در موش صحرایی در روز نهم جنینی شکل می‌گیرند [۲۲]، سلول‌ها در روز نهم گلوکاگون، در روز سیزدهم انسولین و در روز چهاردهم سوماتوستاتین ترشح می‌کنند [۱۶]. در موش صحرایی، سریع‌ترین رشد توده سلول‌های بتا در اواخر دروره جنینی روی می‌دهد، که بعد از تولد آهسته شده و همانند انسان در بزرگسالی نیز ادامه دارد [۲۰،۳۸]. با هجوم رگ زایی به داخل این دستجات سلولی، جزایر لانگرهانس حاصل می‌گردد و سلول‌های آندوتلیال این عروق، با سلول‌های بتا در جهت ترشح انسولین بر هم کنش می‌دهند [۱۰،۳۰]. مطالعات اخیر نشان می دهد یک دوره اختلال کوتاه مدت ناشی از عقب ماندگی رشد جنینی اثرات پایداری را بر سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس می‌گذارد که می‌تواند در مرحله بلوغ، ظرفیت تولید مجدد در این سلول‌های پیش ساز بتا را کاهش دهد [۲۴،۴۳]. از آنجاییکه شرایط زمان حاملگی از عوامل مهم در رشد جنین می‌باشد و هورمون‌های تیروئیدی نیز یکی از عوامل مهم در رشد و نمو جنینی می‌باشد در این مطالعه اثرات کم‌کاری تیروئیدی جنینی بر روی متابولیسم کربوهیدرات و ترشح انسولین در مرحله بلوغ مورد بررسی قرار گرفته است.

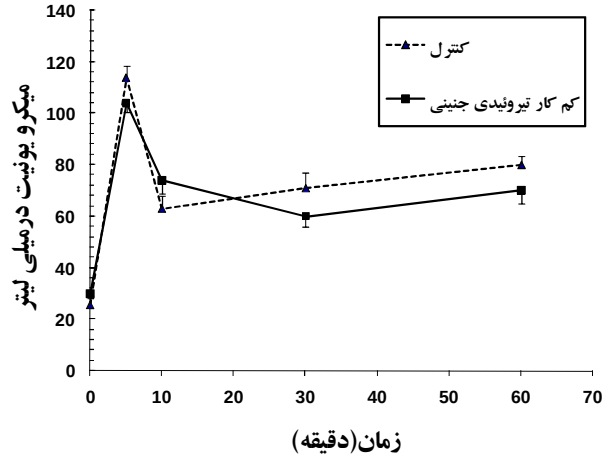
مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۳ سر موش صحرایی نر و ۵ سر ماده نژاد ویستار استفاده شد. حیوانات در حیوان خانه پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با درجه حرارت ۳ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه نور ۱۲ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند (خوراک دام پارس، تهران). در این مطالعه موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. حیوانات ماده بالغ زایمان نکرده با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و حیوانات نر بالغ با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم به منظور جفت‌گیری در یک قفس قرار گرفتند. مشاهده کردن پلاک واژینال به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد. حیوانات حامله به دو گروه کم‌کار تیروئیدی جنینی و گروه کنترل تقسیم و در قفس‌های جداگانه قرار گرفتند. به گروه کم‌کار تیروئیدی جنینی از ابتدای حاملگی تا هنگام زایمان (۱±۲۲ روز) داروی پروپیل تیوراسیل (اهدایی از شرکت ایران–هورمون)، با غلظت ۰/۰۱ درصد (ppm ۱۰۰) در آب آشامیدنی تجویز گردید [۶،۲۶] و گروه کنترل در طول حاملگی فقط آب مصرف کردند. میزان مصرف آب در هر دو گروه، هر دو روز یکبار اندازه‌گیری شد. در روز تولد از مادران خونگیری روی EDTA (۵ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر) انجام شد و نمونه‌ها بلافاصله به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد سانتریفیوژ، پلاسما جدا و تا زمان اندازه‌گیری در دمای ۲۰- درجه نگهداری گردید. تیروکسین و تری یدوتیرونین مادران به روش رادیوایمونواسی، توسط کیت رادیوایمونواسی (شرکت بوداپست، مجارستان) و در یک نوبت اندازه‌گیری شدند. ضریب تغییرات بین اندازه‌گیری‌های تیروکسین و تری یدوتیرونین به ترتیب ۵/۷ درصد و ۳/۳ درصد بود. نوزادان در روز تولد با ترازوی با حساسیت ۱ گرم توزین شدند و این عمل هر دو هفته یک بار تا پایان دوره بلوغ (۱۰ تا ۱۲ هفتگی) انجام شد. نوزادان نر بالغ شده برای انجام تست تحمل گلوکز وریدی، به مدت ۱۶ تا ۱۸ ساعت ناشتا نگه داشته شدند [۲۶]. برای انجام این تست بعد از توزین، حیوان با تزریق داخل صفاقی داروی پنتوباربیتال (۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم)، تهیه شده از شرکت سیگما (آلمان) بیهوش گردید [۱۸]. پس از تثبیت حیوان ناحیه فمور جراحی، ورید و شریان از یکدیگر جدا شدند. سپس کاتترهای هپارینه شده (با یکبار عبور دادن هپارین ۵۰۰۰ واحد در میلی‌لیتر از کاتتر) در داخل عروق تثبیت گردید. از کاتتر شریانی جهت گرفتن نمونه خون شریانی و ازکاتتر وریدی جهت تزریق محلول‌ها استفاده شد. پس از تهیه اولین نمونه خون (زمان صفر) محلول گلوکز ۱۰ درصد (۰/۵ گرم به ازاء هر کیلوگرم) از طریق ورید فمور تزریق و سپس نمونه‌های خون شریانی (۰/۳ تا ۰/۵ میلی‌لیتر) در فواصل ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه تهیه شد

Archive of SID
www.SID.ir



شکل۱- مقایسه تغییرات سطح گلوکز پلاسما در طول تست تحمل گلوکز وریدی در بلوغ در گروه کنترل و گروه کم‌کارتیروئید جنینی. هر نقطه بیانگر میانگین± خطای استاندارد برای هشت سر حیوان است. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کم‌کارتیروئید جنینی (p<۰/۰۵) .



شکل۲- مقایسه تغییرات سطح انسولین پلاسما در طول تست تحمل گلوکز وریدی در بلوغ در گروه کنترل و گروه کم‌کارتیروئید جنینی. هر نقطه بیانگر میانگین± خطای استاندارد برای هشت سر حیوان است.

[۴۵،۳۶] و معادل حجم خون گرفته شده محلول سرم فیزیولوژی از طریق ورید تزریق گردید. نمونه‌های تهیه شده روی EDTA (۵ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر)، بلافاصله به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد سانتریفیوژ، پلاسما جدا و تا زمان اندازه‌گیری در دمای ۲۰- درجه نگهداری گردید. گلوکز پلاسما با روش گلوکز اکسیداز و انسولین با روش الیزا توسط کیت انسولین (شرکت مرکودیای سوئد) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات داخل و بین اندازه‌گیری برای گلوکز به ترتیب ۳/۷ درصد، ۹/۰ درصد، و برای انسولین ۶/۱ درصد و ۹/۷ درصد بود.

نتایج غلظت انسولین و گلوکز، مقدار آب مصرفی و تغییرات وزن به صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان گردید. برای بررسی وجود اختلاف معنی‌دار در بین گروه‌ها، از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه استفاده گردید و برای مقایسه تغییرات در داخل گروهها از آزمون اندازه‌گیری مکرر، و برای مقایسه داده‌ها در یک زمان در بین دو گروه از آزمون t مستقل استفاده گردید. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

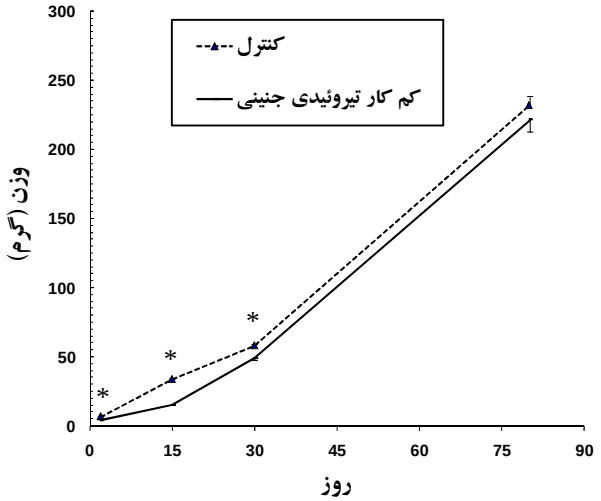
یافته‌ها

نتایج آنالیز واریانس دوطرفه برای میانگین‌های گلوکز پلاسما نشان داد که افزایش غلظت گلوکز در دقیقه پنج گروه کم‌کار تیروئید جنینی (۱۵/۶±۲۳۹/۲ میلی‌گرم در هر صد میلی‌لیتر) به طور معنی‌داری از گروه کنترل (۴/۵±۱۹۰/۱ میلی‌گرم در هر صد میلی‌لیتر) بالاتر می‌باشد (p<۰/۰۵)، غلظت گلوکز پلاسما در مابقی زمان‌ها اختلاف معنی‌داری نداشت (شکل ۱). مقایسه نتایج در مورد غلظت انسولین در هر دو گروه نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه، حتی در دقیقه ۵ وجود ندارد (شکل۲).

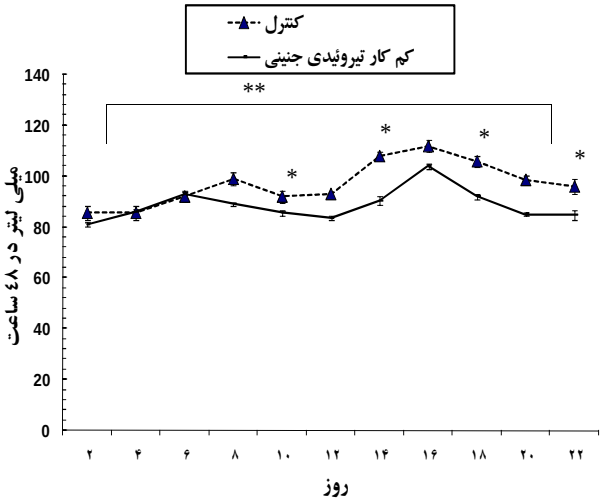
در روز هشتاد وزن حیوانات در دو گروه کنترل و کم‌کار تیروئیدی برابر بود (۸/۵ ± ۲۲۱ در مقابل ۶/۵ ± ۲۳۲ گرم). افزایش وزن از نوزادی تا بلوغ در هر دو گروه معنی‌دار بوده (p<۰/۰۱) و وزن گیری نیز بین گروه کنترل و گروه کم‌کار تیروئید جنینی معنی‌دار می‌باشد، به طوری‌که وزن حیوانات گروه کنترل در یک ماهگی (۱/۳±۵۷/۵ گرم) به طور معنی‌داری از گروه کم‌کارتیروئید جنینی (۱/۵±۴۹/۱گرم) بالاتر بود (۰/۰۵ >p)، (شکل ۳).

نتایج آنالیز واریانس دوطرفه نشان داد مصرف آب در طول حاملگی در هر دو گروه به طور معنی‌داری افزایش یافته (۰/۰۱ > p) و مصرف آب در بین دو گروه نیز دارای تفاوت معنی‌داری می‌باشد (p<۰/۰۵)، (شکل ۴). مصرف آب دوران حاملگی در گروه کنترل به ترتیب در روزهای دهم (۲/۴±۹۲/۶ میلی‌لیتر در ۴۸ ساعت) و هیجدهم (۲/۱± ۱۰۶/۳ میلی‌لیتر در ۴۸ ساعت) به طور معنی‌دار (p<۰/۰۵) بیشتر از گروه کم‌کار تیروئید جنینی (۰/۸±۸۵/۵ میلی‌لیتر در ۴۸ ساعت) و (۱/۱±۹۲/۲ میلی‌لیتر در ۴۸ ساعت) بود.

Archive of SID
www.SID.ir



شکل۳- مقایسه تغییرات وزن از ابتدای نوزادی تا بلوغ در گروه کنترل و گروه کم‌کارتیروئید جنینی. هر نقطه بیانگر میانگین ± خطای استاندارد برای هشت سر حیوان است. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کم‌کارتیروئید جنینی ($p<۰/۰۵$)



شکل۴- مقایسه تغییرات مصرف آب مادران حامله در طول حاملگی در گروه کنترل و گروه کم‌کارتیروئید جنینی. هر نقطه بیانگر میانگین± خطای استاندارد برای دوازده سر حیوان است. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کم‌کارتیروئید جنینی ($p< ۰/۰۵$) . **: تفاوت معنی‌دار در داخل گروه ($p < ۰/۰۱$)

نتایج نشان داد در روز تولد سطوح پلاسمایی هورمون تیروکسین و تری یدوتیرونین در مادران گروه‌های هیپوتیروئیدی جنینی به ترتیب (۰/۵± ۱/۶ میکروگرم در دسی‌لیتر) و (۱۴/۵±۳۴/۱ نانوگرم در دسی‌لیتر) از گروه‌های کنترل (۰/۵±۴/۳ میکروگرم در دسی‌لیتر) و (۲۲/۷± ۸۱/۲ نانوگرم در دسی‌لیتر) به طور معنی‌داری کمتر می‌باشند ($p<۰/۰۵$).

بحث

نتایج به دست آمده از این مطالعه مختل شدن تست تحمل گلوکز پلاسما را در گروه کم‌کار تیروئید جنینی نشان داد که همراه با تغییر در غلظت انسولین نمی‌باشد. این یافته اهمیت پیگیری متابولیسم کربوهیدرات در جنین‌های هیپوتیروئید را در زمان بزرگسالی نشان می دهد. با توجه به این که سطوح پلاسمایی انسولین در هر دو گروه با یکدیگر اختلاف معنی‌داری ندارند افزایش غلظت گلوکز پلاسما می‌تواند ناشی از ایجاد مقاومت نسبی به انسولین باشد. با توجه به اثر کم‌کاری تیروئیدی جنینی در رشد و تکامل جنین انتظار می‌رود که این اثر در رشد و تکامل پانکراس نیز به صورتی اعمال شود که با نتایج این مطالعه تائید شود[۱۲،۱۳،۳۱،۳۸،۳۹]. تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با اثر هیپوتیروئیدی جنینی روی متابولیسم کربوهیدرات و ترشح انسولین صورت نگرفته اما برخی نشان داده‌اند که یک اختلال کوتاه مدت در رشد جنینی بافت پانکراس اثرات پایداری را در زمان بلوغ به دنبال دارد [۳۸] و هر گونه اختلال در رشد دوره جنینی می‌تواند ترشح انسولین را در دوره بلوغ مختل کند [۱۲،۳۸]. اگر چه در این مطالعه غلظت انسولین پلاسما تغییری نداشته است اما بررسی‌ها نشان می‌دهند که مکانیسم ترشح و تجزیه انسولین هنوز به طور کامل معلوم نشده است [۱۹]. از آنجایی که مطالعات نشان داده‌اند محل اصلی کلیرانس انسولین، بافت‌های کبدی و کلیوی می‌باشند [۴۲] ممکن است کم‌کاری تیروئیدی جنینی اختلال در رشد بافت‌های کبدی، کلیوی و فعالیت آنزیم‌ها را به دنبال داشته باشد که منجر به بالا نگه داشتن سطح انسولین پلاسما بگردد. این نوع تضادها در برخی مطالعات دیگر نیز دیده شده است. در یک مطالعه از زردوز و همکاران دیده شده است که در طی القای استرس مزمن، ترشح انسولین در شرایط in vivo کمتر از ترشح انسولین در شرایط in vitro می‌باشد که دلیل احتمالی این نوع تضاد را تغییر در کلیرانس کبدی انسولین می‌داند [۵۱]. بررسی کلیرانس انسولین در این حیوانات می‌تواند این فرضیه را مشخص کند.

نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که کم‌کاری تیروئیدی جنینی در دوره بلوغ احتمالا یک مقاومت نسبی به انسولین ایجاد می‌کند. مطالعات نشان می دهد که کم‌کاری تیروئیدی در زمان بلوغ حساسیت به انسولین را کم و مصرف گلوکز در عضلات اسکلتی و قلبی را کاهش می دهد [۵،۶،۸،۳۶]. این احتمال

Archive of SID
www.SID.ir

وجود دارد که کاهش حساسیت به انسولین ناشی از کم‌کاری تیروئیدی جنینی یک اثر ماندگار باشد و در زمان بلوغ نیز اثر خود را نشان دهد [۲۴،۳۰].

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که با مصرف داروی پروپیل تیوراسیل سطح پلاسمایی هورمون‌های تیروکسین و تری یدوتیرونین در مادران گروه کم‌کارتیروئیدی جنینی نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد. تحقیقات نشان می دهند که داروی پروپیل تیوراسیل جذب خوراکی خوبی دارد و اگر چه مکانیسم عمل دقیق آن ناشناخته است [۲۸]، ولی در اغلب موارد در درمان بیماران تیروکسیکوز استفاده می‌گردد [۲۸،۲۹]. با توجه به آنکه نتایج این مطالعه بیانگر کاهش سطح پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی در مادران گروه کم‌کارتیروئیدی می‌باشد، احتمالا نوزادان مربوط به این گروه نیز دچار کم‌کاری تیروئیدی شده اند. مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهند که با مصرف داروی پروپیل تیوراسیل توسط مادران حامله، این دارو از جفت عبور کرده و منجر به کم‌کاری غده تیروئید جنین و در نتیجه کاهش سطح پلاسمایی هورمون تیروکسین و تری یدوتیرونین می‌شود [۱،۲۸،۲۹]. بعلاوه در مطالعات قبلی نشان داده شده است که در سن بلوغ سطح پلاسمایی هورمون تیروکسین و تری یدوتیرونین مربوط به گروه کم‌کار تیروئیدی جنینی به سطح نرمال بر می‌گردد [۱]. بنابراین تغییر متابولیسم کربوهیدرات دیده شده در این مطالعه نمی‌تواند مربوط به هیپوتیروئیدی زمان بلوغ باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در نتیجه القای کم‌کاری تیروئیدی تا پایان دوره شیر خوارگی وزن نوزادان گروه کم‌کار تیروئید جنینی نسبت به نوزادان گروه کنترل به میزان چشمگیری کاهش دارد. مطالعات نشان می‌دهند که کم‌کاری تیروئیدی جنینی با مکانیسم‌های نامشخصی منجر به مرگ و میر در دوره جنینی و نوزادی، کاهش وزن جنین در دوران حاملگی و نوزادی می‌گردد [۱۸،۳۱،۳۲،۳۸،۴۱]. پیگیری وزن نوزادان در هنگام تولد در کنار تعیین سطح تیروتروپین پلاسما می‌تواند یک شاخص کمک کننده باشد [۴،۲]. اندازه‌گیری وزن در هشتاد روزگی نشان داد که افزایش وزن و رشد رت‌ها در بین هر دو گروه یگسان است که میتواند بیانگر این باشد که رت‌های کم‌کارتیروئید جنینی همانند انسان یک تاخیر در رشد بافت‌ها را متحمل می‌شوند [۴۱،۴۳].

نتایج این مطالعه نشان داد که مقدار آب مصرفی مادران حامله در طی دوران حاملگی به طور معنی‌داری بالا می‌رود که ناشی از افزایش نیاز به آب و مواد غذایی و متابولیسم در طی این دوران است [۴۲]. مصرف آب در مادران حامله گروه کم‌کار تیروئید جنینی نسبت به گروه کنترل از روز شش حاملگی به بعد کاهش معنی‌دار نشان داد که بیانگر این است که اولا چند روز بعد از تجویز پروپیل تیوراسیل اثرات کم‌کاری تیروئیدی در مادران حامله ظاهر می‌گردد [۴۷]، ثانیا این کاهش آب مصرفی در مادران کم‌کارتیروئیدی جنینی می‌تواند عمدتا ناشی از کاهش متابولسم می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که کاهش سطح هورمون‌های تیروئیدی در خون نیاز سلول‌ها و بافت‌های بدن به آب و مواد غذایی را تقریبا به نصف کاهش می‌دهد [۲،۸،۹،۱۵،۲۵].

با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد که کم‌کاری تیروئیدی جنینی اثراتی را به جا می‌گذارد که سبب اختلال در متابولیسم کربوهیدرات در بزرگسالی می‌شود. اختلال ایجاد شده در متابولیسم کربوهیدرات در این مطالعه می‌تواند زمینه‌ساز مناسبی برای القاء بیماری دیابت گردد.

منابع

[۱] زاهدی اصل صالح، شفیعی مرتضی، خاکساری محمد، قاسمی اصغر، بررسی اثر تجویز پروپیل تیواوراسیل در دوره حاملگی و شیردهی روی پاسخ دهی آئورت جداشده فرزندان بالغ در موش صحرایی نر. ***مجله پژوهش در پزشکی*** ۴ (۱۳۸۵) ۲۹۷ تا ۳۰۴.

[2] Bauer M, Whybrow PC. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. ***World J Biol Psychiatry*** 2 (2001) 59-69.

[3] Brown L, Nankervis R, Kerr D, Sernia C. Adrenoceptor-mediated cardiac and vascular responses in hypothyroid rats. ***Biochem Pharmacol*** 20 (1994) 281-8.

[4] Buyukgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. ***J Pediatr Endocrinol Metab*** 19 (2006) 1291-8.

[5] Castelló A, Rodríguez-Manzaneque JC, Camps M, Pérez-Castillo A, Testar X, Palacín M, and et al. Prenatal hypothyroidism impairs the normal transition of GLUT4 and GLUT1 glucose transporters from fetal to neonatal levels in heart and brown adipose tissue, Evidence for tissue-specific regulation of GLUT4 expression by

Archive of SID
www.SID.ir

Tojo K, and et al. Ghrelin prevents development of diabetes at adult age in streptozotocin-treated newborn rats. ***Diabetologia*** 49 (2006) 1264-73.

[20] Kaung HL. Growth dynamics of pancreatic islet cell populations during fetal and neonatal development of the rat. ***Dev Dyn*** 200 (1994) 163–75.

[21] Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. ***Exp Clin Endocrinol Diabetes*** 105 (1997) 19-23.

[22] Lammert E, Cleaver O, Melton D. Role of endothelial cells in early pancreas and liver development. ***Mech Dev*** 120 (2003) 59–64.

[23] Langouche L, Van den, Berghe G. Glucose metabolism and insulin therapy. ***Crit Care Clin*** 22 **(**2006) 119-29.

[24] Lardon J, Bouwens L. Metaplasia in the pancreas. ***Differentiation*** 2005; 73: 278–86.

[25] Laurberg P, Andersen S, Karmisholt J. Cold adaptation and thyroid hormone metabolism. ***Horm Metab Res*** 37 (2005) 545-9.

[26] Lin JD, Chao TC. Vascular endothelial growth factor in thyroid cancers. ***Cancer Biother Radiopharm*** 20 (2005) 648-61.

[27] Martínez IM, Morales I, García-Pino G, Campillo JE, Tormo MA. Experimental type 2 diabetes induces enzymatic changes in isolated rat enterocytes. ***Exp Disability Res*** 4 (2003) 119-23.

[28] Manbraver LE, Utiger RD, Werner and Ingbars, editors. ***The Thyroid: A Funamental and Clinical Text. Philadelphia***: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.

[29] Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. ***Clin Obstet Gynecol*** 40 (1997) 45-64.

[30] Nikolova G, Jabs N, Konstantinova I, Domogatskaya A, Tryggvason K, Sorokin L. The vascular basement membrane: a niche for insulin gene expression and beta cell proliferation. ***Dev Cell*** 10 (2006) 397–405.

[31] Pemberton HN, Franklyn JA, Kilby MD. Thyroid hormones and fetal brain development. ***Minerva Ginecol*** 57 (2005) 367-78.

[32] Panciera DL, Purswell BJ, Kolster KA. Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch. ***Theriogenology*** 68 (2007) 316-21.

[33] Pickard MR, Leonard AJ, Ogilvie LM, Edwards PR, Evans IM, Sinha AK, and et al. Maternal hypothyroidism in the rat influences placental and liver glycogen stores: fetal growth retardation near term is unrelated to maternal and placental glucose metabolic compromise. ***J*** thyroid hormone. ***J Biol Chem*** 25 (1994) 5905-12.

[6] Chidakel A, Mentuccia D, Celi FS. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. ***Thyroid*** 15 (2005) 899-903.

[7] Cooke PS, Kirby JD, Porcelli J. Increased testis growth and sperm production in adult rats following transient neonatal. ***J Reprod Fertil*** 97 **(**1993) 493-9.

[8] Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. ***Exp Clin Endocrinol Diabetes*** 109 (2001) 225-39.

[9] Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, Leighton B, Krause U, Piva T, and et al. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats. ***Eur J Clin Invest*** 27 (1997) 475-83.

[10] Dor Y, Brow J, Martinezo I, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. ***Nature*** 429 (2004) 41–6.

[11] Ganong WF, editor. ***Review of Medical Physiology***. Boston: Mc Graw Hill, 2003.

[12] Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. ***Reproduction*** 127 (2004) 515-26.

[13] Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. ***Physiology (Bethesda)*** 21 (2006) 29-37.

[14] Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. ***Early Hum Dev*** 81 (2005) 723-34.

[15] Gonçalves A, Resende ES, Fernandes ML, da Costa AM. Effect of thyroid hormones on cardiovascular and muscle systems and on exercise tolerance: a brief. ***Arq Bras Cardiol*** 87 (2006) 45-7.

[16] Herrera PL. Adult insulin- and glucagon-producing cells differentiate from two independent cell lineages. ***Development*** 127 (2000) 2317–22.

[17] Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis. ***Cell Tissue Res*** 322 (2005) 133-40.

[18] Incerpi S, Scapin S, Arezzo S, Spagnuolo S, Leoni S. Short-term effects of thyroid hormone in prenatal development and cell differentiation. ***Steroids*** 70 (2005) 434-43.

[19] Irako T, Akamizu T, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H,

Archive of SID

www.SID.ir

Weinberg HS, Makarushka C. Exposure to drinking water disinfection by-products and pregnancy loss. ***Am J Epidemiol*** 164 (2006) 43-51.

[43] Stanger BZ, Tanaka AJ, Melton DA.Organ size is limited by the number of embryonic progenitor cells in the pancreas but not the liver. ***Nature*** 445 (2007) 886–91.

[44] Swenne I. Hypothyroidism in the fetal and neonatal rat does not impair the insulin secretory response to glucose. ***Life Sci*** 28 (1983) 2207-11.

[45] Tesseraud S, Métayer S, Duchêne S, Bigot K, Grizard J, Dupont J. Regulation of protein metabolism by insulin: value of different approaches and animal models. ***Domest Anim Endocrinol*** 33 (2007) 123-42.

[46] Tourrel C, Bailbé D, Meile MJ, Kergoat M, Portha B. Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate beta-cell neogenesis in streptozotocin-treated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. ***Diabetes*** 50 (2001) 1562-70.

[47] Travers SP, Geran LC. Single neurons in the nucleus of the solitary tract respond selectively to bitter taste stimuli. ***J Neurophysiol*** 96 (2006) 2513-27.

[48] Valera-Mora ME, Scarfone A, Calvani M, Greco AV, Mingrone G. Insulin clearance in obesity. ***J Am Coll Nutr*** 22 (2003) 487-93.

[49] Wexler JA, Sharretts J. Thyroid and bone. ***Endocrinol Metab Clin North Am*** 36 (2007) 673-705.

[50] Wierup N, Sundler F. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript is a novel islet regulatory peptide. ***Peptide*** 27 (2006) 2031-6.

[51] Zardooz H, Zahedi-Asl S, Gharib-Naseri MK, Hedayati M. Effect of chronic restraint stress on carbohydrate metabolism in rat. ***Physiol Behav*** 30 **(**2006) 373-8.

Endocrinol 176 (2003) 247-55.

[34] Poston L. Intrauterine vascular development: programming effects of nutrition on vascular function in the new born and adult. ***Nutr Health*** 15 (2001) 207-12.

[35] Jones I, Srinivas M, Ng L, Forrest D. The thyroid hormone receptor beta gene: structure and functions in the brain and sensory systems. ***Thyroid*** 13 **(**2003) 1057-68.

[36] Ramos S, Goya L, Alvarez C, Martín, MA, Agote M, Escrivá F, and et al. Different role of insulin in GLUT-1 and -4 regulation in heart and skeletal muscle during prenatal hypothyroidism. ***Am J Physiol Endocrinal Metab*** 281 (2001) 1073-81.

[37] Rastelli VM, Akamine EH, Oliveira MA, NigroD, Passaglia C, Carvalho MH, and et al. Influence of insulin on the microvascular response to inflammatory mediators in neonatal streptozotocin diabetic rats. ***Inflamm Res*** 54 (2005) 173-9.

[38] Remacle C, Dumortier O, Bol V, Goosse K, Romanus P, Theys N, and et al. Intrauterine programming of the endocrine pancreas. ***Diabetes Obes Metab*** 2 (2007) 196-209.

[39] Rivas M, Naranjo JR. Thyroid hormones, learning and memory. ***Genes Brain Behav*** 6 (2007) 40-4.

[40] Rongjaroenprasert W, Akarawut W, Chantasart D, Chailurkit L, Rajatanavin R. Rectal administration of propylthiouracil in hyperthyroid patients: comparison of suspension enema and suppository form. ***Thyroid*** 12 (2002) 627-31.

[41] Sakai Y, Yamashina S, Furudate S. Developmental delay and unstable state of the testes in the rat with congenital hypothyroidism. ***Dev Growth Differ*** 46 (2004) 327-34.

[42] Savitz DA, Singer PC, Herring AH, Hartmann KE,

Archive of SID

www.SID.ir