

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

Saleh Zahedi Asl^{1*}, Hamid Farahani², Asghar Ghasemi¹, Farzane Faraji Shahrivar¹

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

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

اثر کم کاری 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 درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز 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 کم کاری تیروئید مادری در دوره حاملگی بر متابولیسم کربوهیدرات در زمان بلوغ مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: برای القاء کم کاری تیروئید در موش‌های صحرایی ماده از نوع ویستار پس از جفت‌گیری حیوانات گروه کم کار تیروئید جنینی در طول حاملگی آب حاوی پروبیل 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 کم کار تیروئیدی جنینی ($239/2 \pm 15/6$ میلی گرم در صد میلی لیتر) به طور معنی‌داری از گروه کنترل ($190/1 \pm 4/5$ میلی گرم 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 کم کار تیروئیدی جنینی بود ($p < 0/05$).

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

واژه‌های کلیدی: کم کاری تیروئید مادری، متابولیسم کربوهیدرات، تست تحمل گلوکز وریدی، بلوغ، انسولین، موش صحرایی.

مقدمه

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 شده است [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

هورمون‌های تیروئیدی اثرات مهمی در عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق، سیستم‌های آندوکربین، 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].

zahedi@endocrine.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

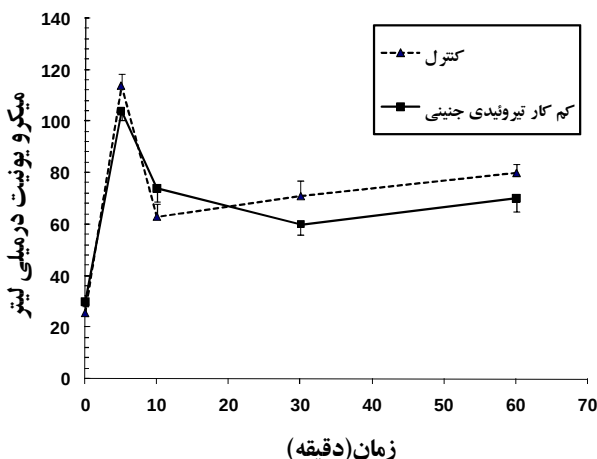
* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

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 (1 ± 22 روز) داروی پروپیل تیوراسیل (اهدایی از شرکت ایران-هورمون)، با غلظت ۰/۱ درصد (۱۰۰ ppm) 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 تری‌یدوتیرونین مادران به روش رادیوایمونواسی، توسط کیت رادیوایمونواسی (شرکت بوداپست، مجارستان) و در یک نوبت اندازه‌گیری شدند. ضریب تغییرات بین اندازه‌گیری‌های تیروکسین و تری‌یدوتیرونین 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 هفته‌گی) 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 پنتوباریتال (۴۰ میلی‌گرم 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 هیپارینه شده (با یکبار عبور دادن هیپارین ۵۰۰۰ واحد در میلی‌لیتر از کاتتر) در داخل عروق تثبیت گردید. از کاتتر شریانی جهت گرفتن نمونه خون شریانی و از کاتتر وریدی جهت تزریق محلول‌ها استفاده شد. پس از تهیه اولین نمونه خون (زمان صفر) محلول گلوکز ۱۰ درصد (۵/۵ گرم به ازاء هر کیلوگرم) از طریق ورید فمور تزریق و سپس نمونه‌های خون شریانی (۳/۰ تا ۵/۰ میلی‌لیتر) در فواصل ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه تهیه شد

هورمونی می‌باشند. تحقیقات نشان می‌دهد که بسیاری از بیماری‌های مرحله بزرگسالی از جمله آلزایمر، افسردگی، فشار خون، استئوپوروز، تخمدان پلی‌کیستیک، ضعف عضلانی، عدم تحمل گلوکز و دیابت ناشی از اختلال روند رشد داخل رحمی است [۱۳، ۱۲، ۴، ۲۷]. هر چند که مشخص شده کم‌کاری تیروئیدی مادرزادی منجر به نقص رشد جنینی می‌گردد ولی مکانیسم آن نامعلوم است [۳۸، ۳۳]. از طرفی بخش درون‌ریز پانکراس نقش مهمی در متابولیسم گلوکز، چربی و پروتئین‌ها ایفاء می‌کند [۴۵، ۲۳]. 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 [۳۸، ۲۰]. 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 [۳۰، ۱۰]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد 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 [۴۳، ۲۴]. 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 3 ± 22 درجه سانتی‌گراد و چرخه نور ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند (خوراک دام

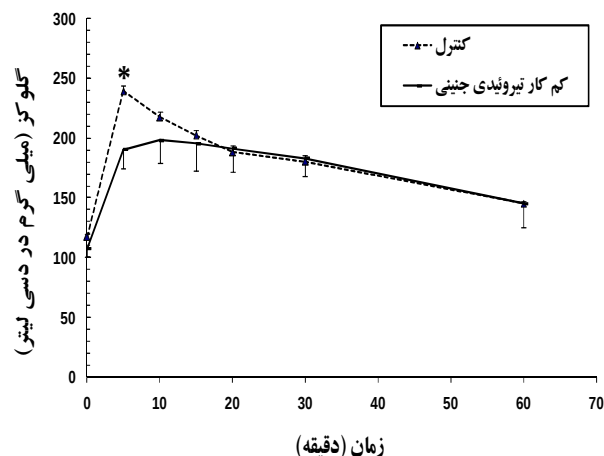


شکل ۲- مقایسه تغییرات سطح انسولین پلاسما در طول تست تحمل گلوکز وریدی در بلوغ در گروه کنترل و گروه کم کارتیروئید جنینی. هر نقطه بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد برای هشت سر حیوان است.

میلی لیتر) به طور معنی داری از گروه کنترل ($190/1 \pm 4/5$) میلی گرم در هر صد میلی لیتر) بالاتر می باشد ($p < 0/05$)، غلظت گلوکز پلاسما در مابقی زمان ها اختلاف معنی داری نداشت (شکل ۱). مقایسه نتایج در مورد غلظت انسولین در هر دو گروه نشان داد که اختلاف معنی داری بین دو گروه، حتی در دقیقه ۵ وجود ندارد (شکل ۲).

در روز هشتاد وزن حیوانات در دو گروه کنترل و کم کار تیروئیدی برابر بود ($221 \pm 8/5$ در مقابل $232 \pm 6/5$ گرم). افزایش وزن از نوزادی تا بلوغ در هر دو گروه معنی دار بوده ($p < 0/01$) و وزن گیری نیز بین گروه کنترل و گروه کم کار تیروئید جنینی معنی دار می باشد، به طوری که وزن حیوانات گروه کنترل در یک ماهگی ($57/5 \pm 1/3$ گرم) به طور معنی داری از گروه کم کار تیروئید جنینی ($49/1 \pm 1/5$ گرم) بالاتر بود ($p < 0/05$) (شکل ۳).

نتایج آنالیز واریانس دوطرفه نشان داد مصرف آب در طول حاملگی در هر دو گروه به طور معنی داری افزایش یافته ($p < 0/01$) و مصرف آب در بین دو گروه نیز دارای تفاوت معنی داری می باشد ($p < 0/05$) (شکل ۴). مصرف آب دوران حاملگی در گروه کنترل به ترتیب در روزهای دهم ($92/6 \pm 2/4$ میلی لیتر در ۴۸ ساعت) و هیجدهم ($106/3 \pm 2/1$ میلی لیتر در ۴۸ ساعت) به طور معنی دار ($p < 0/05$) بیشتر از گروه کم کار تیروئید جنینی ($85/5 \pm 0/8$ میلی لیتر در ۴۸ ساعت) و ($92/2 \pm 1/1$ میلی لیتر در ۴۸ ساعت) بود.



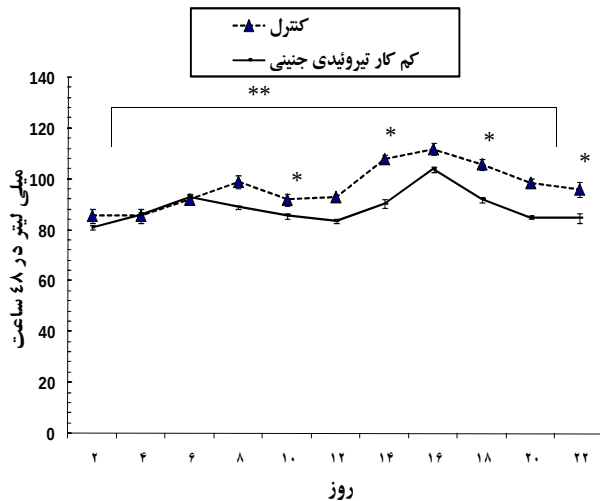
شکل ۱- مقایسه تغییرات سطح گلوکز پلاسما در طول تست تحمل گلوکز وریدی در بلوغ در گروه کنترل و گروه کم کارتیروئید جنینی. هر نقطه بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد برای هشت سر حیوان است. *: تفاوت معنی دار نسبت به گروه کم کارتیروئید جنینی ($p < 0/05$).

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

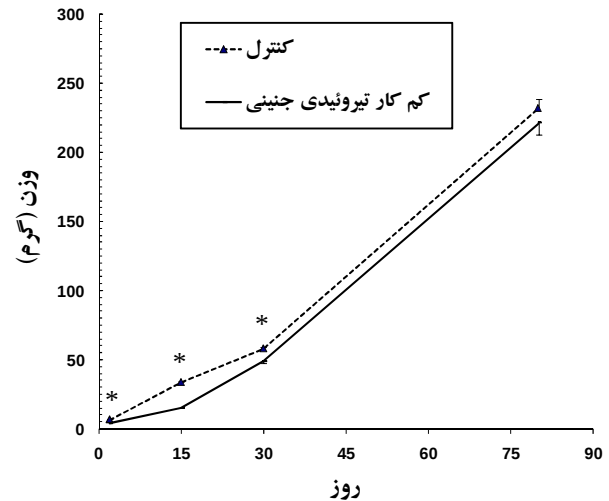
نتایج غلظت انسولین و گلوکز، مقدار آب مصرفی و تغییرات وزن به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد بیان گردید. برای بررسی وجود اختلاف معنی دار در بین گروه ها، از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه استفاده گردید و برای مقایسه تغییرات در داخل گروه ها از آزمون اندازه گیری مکرر، و برای مقایسه داده ها در یک زمان در بین دو گروه از آزمون t مستقل استفاده گردید. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

نتایج آنالیز واریانس دوطرفه برای میانگین های گلوکز پلاسما نشان داد که افزایش غلظت گلوکز در دقیقه پنج گروه کم کار تیروئید جنینی ($239/2 \pm 15/6$ میلی گرم در هر صد



شکل ۴- مقایسه تغییرات مصرف آب مادران حامله در طول حاملگی در گروه کنترل و گروه کم‌کار تیروئید جینی. هر نقطه بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد برای دوازده سر حیوان است. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کم‌کار تیروئید جینی ($p < 0.05$). **: تفاوت معنی‌دار در داخل گروه ($p < 0.01$)



شکل ۳- مقایسه تغییرات وزن از ابتدای نوزادی تا بلوغ در گروه کنترل و گروه کم‌کار تیروئید جینی. هر نقطه بیانگر میانگین $\pm$ خطای استاندارد برای هشت سر حیوان است. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کم‌کار تیروئید جینی ($p < 0.05$)

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]. 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 گردد. 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 احتمالاً یک مقاومت نسبی به انسولین ایجاد می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که کم‌کاری تیروئیدی در زمان بلوغ حساسیت به انسولین را کم و مصرف گلوکز در عضلات اسکلتی و قلبی را کاهش می‌دهد [۵، ۶، ۸، ۳۶]. این احتمال

نتایج نشان داد در روز تولد سطوح پلاسمایی هورمون تیروکسین و تری‌یدوتیرونین در مادران گروه‌های هیپوتیروئیدی جنینی به ترتیب $(1/6 \pm 0/5)$ میکروگرم در دسی‌لیتر و $(34/1 \pm 14/5)$ نانوگرم در دسی‌لیتر از گروه‌های کنترل $(4/3 \pm 0/5)$ میکروگرم در دسی‌لیتر و $(81/2 \pm 22/7)$ نانوگرم در دسی‌لیتر به طور معنی‌داری کمتر می‌باشند ($p < 0.05$).

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 می‌دهد. 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 تأیید 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

حامله در طی دوران حاملگی به طور معنی داری بالا می رود که ناشی از افزایش نیاز به آب و مواد غذایی و متابولیسم در طی این دوران است [۴۲]. مصرف آب در مادران حامله گروه کم کار تیروئید جنینی نسبت به گروه کنترل از روز شش حاملگی به بعد کاهش معنی دار نشان داد که بیانگر این است که اولاً چند روز بعد از تجویز پروپیل تیوراسیل اثرات کم کاری تیروئیدی در مادران حامله ظاهر می گردد [۴۷]، ثانیاً این کاهش آب مصرفی در مادران کم کار تیروئیدی جنینی می تواند عمدتاً ناشی از کاهش متابولیسم می باشد. مطالعات نشان داده اند که کاهش سطح هورمون های تیروئیدی در خون نیاز سلول ها و بافت های بدن به آب و مواد غذایی را تقریباً به نصف کاهش می دهد [۲۵، ۹۰، ۸۰، ۲۸].

با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد که کم کاری تیروئیدی جنینی اثراتی را به جا می گذارد که سبب اختلال در متابولیسم کربوهیدرات در بزرگسالی می شود. اختلال ایجاد شده در متابولیسم کربوهیدرات در این مطالعه می تواند زمینه ساز مناسبی برای القاء بیماری دیابت گردد.

منابع

- [۱] زاهدی اصل صالح، شفیع مرتضی، خاکساری محمد، قاسمی اصغر، بررسی اثر تجویز پروپیل تیوراسیل در دوره حاملگی و شیردهی روی پاسخ دهی آنورت 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-Manzanique 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

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

نتایج این مطالعه نشان می دهد که با مصرف داروی پروپیل تیوراسیل سطح پلاسمایی هورمون های تیروکسین و تری یدوتیرونین در مادران گروه کم کار تیروئیدی جنینی نسبت به گروه کنترل کاهش می یابد. 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 می گردد [۲۹، ۲۸]. با توجه به آنکه نتایج این مطالعه بیانگر کاهش سطح پلاسمایی هورمون های تیروئیدی در مادران گروه کم کار تیروئیدی می باشد، احتمالاً نوزادان مربوط به این گروه نیز دچار کم کاری تیروئیدی شده اند. مطالعات دیگر نیز نشان می دهند که با مصرف داروی پروپیل تیوراسیل توسط مادران حامله، این دارو از جفت عبور کرده و منجر به کم کاری غده تیروئید جنین و در نتیجه کاهش سطح پلاسمایی هورمون تیروکسین و تری یدوتیرونین می شود [۲۹، ۲۸، ۱]. بعلاوه در مطالعات قبلی نشان داده شده است که در سن بلوغ سطح پلاسمایی هورمون تیروکسین و تری یدوتیرونین مربوط به گروه کم کار تیروئیدی جنینی به سطح نرمال بر می گردد [۱]. بنابراین تغییر متابولیسم کربوهیدرات دیده شده در این مطالعه نمی تواند مربوط به هیپوتیروئیدی زمان بلوغ باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که در نتیجه القای کم کاری تیروئیدی تا پایان دوره شیر خوارگی وزن نوزادان گروه کم کار تیروئید جنینی نسبت به نوزادان گروه کنترل به میزان چشمگیری کاهش دارد. مطالعات نشان می دهند که کم کاری تیروئیدی جنینی با مکانیسم های نامشخصی منجر به مرگ و میر در دوره جنینی و نوزادی، کاهش وزن جنین در دوران حاملگی و نوزادی می گردد [۳۱، ۳۲، ۳۸، ۳۹، ۱۸]. پیگیری وزن نوزادان در هنگام تولد در کنار تعیین سطح تیروتروپین پلازما می تواند یک شاخص کمک کننده باشد [۲، ۴]. اندازه گیری وزن در هشتاد روزگی نشان داد که افزایش وزن و رشد رت ها در بین هر دو گروه یگسان است که میتواند بیانگر این باشد که رت های کم کار تیروئید جنینی همانند انسان یک تاخیر در رشد بافت ها را متحمل می شوند [۴۳، ۴۱].

نتایج این مطالعه نشان داد که مقدار آب مصرفی مادران

- 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 Fundamental 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,

- 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 Endocrinol Metab* 281 (2001) 1073-81.
- [37] Rastelli VM, Akamine EH, Oliveira MA, Nigro D, 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,