

تأثیر دیابت مادری بر تکامل سیستم عصبی مرکزی

اکرم صادقی^۱، دکتر شهناز رضوی^۲، دکتر جواد حامی^۳، دکتر ابراهیم اسفندیاری^۲

مقاله مروری

چکیده

دیابت حاملگی، یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین اختلالات متابولیک است و می‌تواند باعث چندین ناهنجاری جنینی شود. افزایش قند خون در مادر، می‌تواند اثرات تراژونیک بر تکامل سیستم اعصاب مرکزی جنین داشته باشد. شواهد متعددی مشخص کرده است که بچه‌های متولد شده از مادران مبتلا به دیابت، اختلال در رفتار و عملکردهای هوشی را نشان می‌دهند. تشکیلات هیپوکامپ، یکی از نواحی حساس به گلوکز و ناحیه‌ی اصلی در تشکیل و تداوم حافظه‌ی درازمدت است. نورونز نیز در هیپوکامپ زمینه‌ی اصلی برای پلاستیسیته‌ی نورونی بوده و با تشکیل حافظه و عملکردهای شناختی در ارتباط است. در این مقاله‌ی مروری، به بررسی اثرات دیابت بر سیستم عصبی در دوره‌ی بارداری پرداخته می‌شود.

واژگان کلیدی: دیابت مادری، نورونزئیس، هیپوکامپ، نوزاد رت

ارجاع: صادقی اکرم، رضوی شهناز، حامی جواد، اسفندیاری ابراهیم. تأثیر دیابت مادری بر تکامل سیستم عصبی مرکزی. مجله دانشکده

پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۵): ۷۶۹-۷۵۵

دیابت و انواع آن

۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را به معنای دیابت تلقی می‌نمایند (۲).

امروزه سه نوع اصلی دیابت شناخته شده است که شامل دیابت نوع یک، نوع دو و دیابت حاملگی می‌باشد. در دیابت نوع یک یا دیابت وابسته به انسولین (Insulin dependent diabetes mellitus یا IDDM)، سلول‌های بتای تولیدکننده‌ی انسولین توانایی لازم جهت ساخت و ترشح انسولین را دارا نبوده و بنابراین، افراد مبتلا به این نوع دیابت، نیاز به تزریق انسولین دارند. به دلیل این که این نوع دیابت در افراد با سنین پایین‌تر دیده می‌شود، به دیابت جوانی (Juvenile diabetes) یا دیابت دوران کودکی

دیابت شیرین (Diabetes mellitus) گروهی از اختلالات متابولیکی است که مشخصه‌ی آن، افزایش میزان قند خون می‌باشد. این اختلال، به علت عدم ترشح کافی انسولین از پانکراس و یا به دلیل ناتوانی سلول‌های هدف در پاسخ به انسولین ایجاد می‌گردد (۱). بالا بودن سطح گلوکز خون یا هیپرگلیسمی به معنی افزایش میزان قند خون به سطحی بالاتر از ۱۱ / ۱ میلی‌مول در لیتر یا ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است؛ هر چند منابع علمی مختلف سطح گلوکز خون بین ۱۲۶-۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را به عنوان هیپرگلیسمی و سطح گلوکز خون بالاتر از

۱- دانشجوی دکتری، گروه علوم تشریح و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه علوم تشریح و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

تا سال ۲۰۳۰ به دو برابر افزایش خواهد یافت (۷). علاوه بر این، نتایج آماری نشان می‌دهند که شیوع دیابت نوع دو در کشورهای در حال توسعه‌ی آسیایی و افریقایی، به مراتب بیشتر از کشورهای توسعه یافته است. در رابطه با میزان شیوع دیابت در بارداری نیز گزارش‌ها نشان داده‌اند که در انگلیس، دیابت مادری در هر یک مورد از ۲۵۰ حاملگی دیده شده است؛ این در حالی بود که دو سوم این جمعیت به دیابت نوع یک و یک سوم آن‌ها به دیابت نوع دو مبتلا بودند. به هر حال، آمارهای مختلف بازگو کننده‌ی افزایش شیوع دیابت در طول دوره‌ی بارداری در دهه‌های آتی است (۸).

لازم به ذکر است که با توجه به شیوع دیابت در کشور ما ایران و افزایش قابل پیش‌بینی آن، تعداد کلی جنین‌های متولد شده از مادران مبتلا به دیابت در دهه‌های آینده همچنان رو به افزایش است (۹).

تأثیر دیابت بر سیستم عصبی

سیستم عصبی به شکل مستقیم و غیر مستقیم تحت تأثیر عوارض ناشی از دیابت قرار دارد؛ چرا که تنها منبع سوخت مغز در شرایط طبیعی، گلوکز است. بنابراین در مواردی که سطح گلوکز خون بسیار بالا و یا بر عکس بسیار پایین باشد، بر عملکردهای مغزی به صورت مستقیم تأثیر خواهد گذاشت. بررسی‌ها نشان داده‌اند که مغز توانایی بیشتری برای تحمل سطح گلوکز بالا نسبت به سطح گلوکز پایین دارد؛ به طوری که سطح قند خون بیش از چهار برابر حالت طبیعی (اگر چه شرایط مناسبی برای عملکردهای مغزی نیست)، اما آسیبی به مغز وارد نمی‌کند. با این وجود، کاهش قند خون به یک چهارم شرایط طبیعی،

(Childhood onset diabetes) نیز شناخته می‌شود (۳). در دیابت نوع دو یا دیابت غیر وابسته به انسولین (Non-insulin-dependent diabetes mellitus یا NIDDM)، که به دیابت مقاوم به انسولین نیز شهرت یافته است، سلول‌های دریافت کننده‌ی انسولین قادر به مصرف صحیح آن و انجام پاسخ مناسب نیستند. این نوع دیابت، افراد با سنین بالاتر را مبتلا می‌نماید و برای آن، عوامل خطری از جمله چاقی و فشار خون بالا شناخته شده است. از این رو، به دیابت مرتبط با چاقی (Obesity related diabetes) یا دیابت بزرگسالی (Adult onset diabetes) نیز مشهور است (۴-۵).

دیابت حاملگی (Gestational diabetes)، در مادران باردار که از قبل سابقه‌ی بیماری دیابت را نداشته‌اند، اتفاق می‌افتد. دیابت حاملگی در ۲-۵ درصد موارد رخ می‌دهد و ممکن است با اتمام بارداری، بیماری پیشرفت کند و یا بهبود یابد. دیابت حاملگی به طور کامل قابل درمان بوده، اما نیاز به تجویز پزشکی دقیقی در طول دوره‌ی بارداری دارد. اگر دیابت حاملگی تحت درمان قرار نگیرد، می‌تواند برای جنین و مادر آسیب‌زا باشد. با این حال، حدود ۲۰-۵۰ درصد از مادران مبتلا به دیابت حاملگی، بعد از پایان دوره‌ی بارداری به سمت دیابت نوع ۲ پیشرفت می‌کنند (۶).

شیوع دیابت

بررسی‌های انجام شده نشان داده‌اند که تا سال ۲۰۱۰، به طور کلی ۲۸۵ میلیون نفر در سطح جهان به دیابت مبتلا می‌باشند که ۹۰ درصد آن‌ها دیابت نوع دو دارند. همین تحقیقات پیش‌بینی کرده‌اند که این میزان

تغییر در میزان تحرک، وزن و تعادل فرد شود. تغییر در الگوی راه رفتن، باعث بد شکل شدن پاها می‌شود و حتی در موارد شدید می‌تواند منجر به قطع پا گردد (۱۱).

در نوروپاتی اتونومیک، آسیب به اعصاب تنظیم کننده‌ی عملکرد ارگان‌های داخلی بدن دیده می‌شود و بنابراین، هضم غذا، تنفس، سیستم ادراری و مسایل جنسی در فرد با اشکال مواجه خواهد شد. این نوع نوروپاتی، در برخی موارد حتی غدد عرق و عضلات صاف چشم را نیز درگیر می‌کند. نوروپاتی پروکسیمال، بیشتر در دیابت نوع دو و در افراد میان‌سال به چشم می‌خورد (۱۲). اثرات این نوع از نوروپاتی بر روی استخوان لگن، ناحیه‌ی اینگوینال و پاها ایجاد می‌شود و در ابتدای امر، در یک طرف بدن اتفاق می‌افتد. در موارد شدیدتر، این شکل از نوروپاتی سبب از بین رفتن تون عضلانی فرد و حتی عدم توانایی فرد در تغییر وضعیت از حالت نشسته به ایستاده خواهد شد. آسیب عصبی در نوروپاتی پروکسیمال، بسیار دردناک است. در نوروپاتی فوکال سر، قسمت فوقانی بدن و پاها ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد که به صورت ناگهانی و دردناک ظاهر می‌شود. علائم این نوع از نوروپاتی شامل ناتوانی در تمرکز، دو بینی، درد در پشت چشم، فلج بل (Bell's palsy)، سندرم تونل کارپال و احساس درد در جلوی بازو، قسمت پایینی پشت، ناحیه‌ی لگن و قفسه‌ی سینه است (۱۳).

از سوی دیگر، طبق بررسی‌های انجام شده، دیابت باعث بروز تغییرات مورفولوژیک در پایانه‌های عصبی رشته‌های خزه‌ای پیش سیناپسی (Presynaptic mossy fiber) می‌شود. این رشته‌ها،

تهدید کننده‌ی حیات می‌باشد و می‌تواند منجر به تشنج، کما و مرگ گردد (۱۰).

علاوه بر این، دیابت با به جا گذاشتن عوارض غیر مستقیم از جمله ایجاد آترواسکلروز، خطر بروز سکته‌ی مغزی و قلبی، آنژیوما و انفارکتوس میوکارد را افزایش می‌دهد. یکی از عوارض مستقیم دیابت، نوروپاتی است و محققین «نوروپاتی دیابتی» را یک عنوان کلی برای عوارض ناشی از دیابت بر روی سیستم عصبی به شمار می‌آورند. این نوع نوروپاتی، به دو شکل حاد و مزمن دیده می‌شود.

نوروپاتی دیابتی حاد یا التهابات نورونی (Neuritis)، اغلب به صورت احساس سوزش در پاها ظاهر می‌شود که در شب تشدید می‌گردد. این نوع نوروپاتی، در صورت کنترل دیابت، می‌تواند بهبود یابد. نوع مزمن نوروپاتی دیابتی، دارای عوارض جدی‌تری می‌باشد. علت این شکل از نوروپاتی، قند خون بالایی است که باعث آسیب عروق تغذیه کننده‌ی اعصاب بدن گردیده است. در مجموع، چهار نوع نوروپاتی دیابتی مزمن شناخته شده است: نوروپاتی محیطی (Peripheral neuropathy)، نوروپاتی اتونومیک (Autonomic neuropathy)، نوروپاتی پروکسیمال (Proximal neuropathy) و نوروپاتی فوکال (Focal neuropathy).

در نوروپاتی محیطی، آسیب عصبی در ناحیه‌ی پا، بازوها و دست‌ها ایجاد می‌شود که با علائمی از جمله احساس سوزش، بی‌حسی، حساسیت بیش از حد به لمس، عدم درک حس گرما و سرما، درد و کرامپ‌های عضلانی مشخص می‌گردد. این نوع نوروپاتی، می‌تواند باعث ضعف عضلانی و از دست دادن رفلکس‌ها شود و از این رو، می‌تواند منجر به

نوزادان چه به صورت *In vivo* و چه به شکل *In vitro* انجام گرفته است. با این وجود، هنوز مکانیسم دقیق برای تأثیرات دیابت بارداری بر روی جنین شناخته نشده است. با این وجود، در مدل‌های تجربی دیابت، هیپرگلیسمی، هیپوکلسمی، هیپرکتونمی، گلیکوزیله شدن غیر آنزیمی پروتئین‌ها و اختلال در متابولیسم اسید آرشیدونیک و پروستاگلاندین‌ها، به عنوان دلایلی جهت بروز اختلالات تکاملی و رشد در نوزادان مادران مبتلا به دیابت معرفی گردیده‌اند (۱۹-۱۸).

در جنین‌های رت مبتلا به دیابت، افزایش سطح رادیکال‌های آزاد داخل سلولی نیز با ایجاد ناهنجاری مرتبط شناخته شده است (۲۰). بنابراین، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها و برداشت کننده (Scavenger)‌های رادیکال‌های آزاد، در کاهش خطرات تراتوژنیک هیپرگلیسمی در مدل‌های تجربی مؤثر است (۲۳-۲۱).

در مطالعه‌ی اخیر، مشخص شده است که ناهنجاری‌های ایجاد شده به وسیله‌ی هیپرگلیسمی در جنین موش و رت، با جهش در DNA رابطه دارد. نتایج چندین مطالعه بازگو کننده‌ی این نکته بوده‌اند که هیپرگلیسمی همراه با افزایش گلیکوزیلاسیون در هموگلوبین A در زمان لقاح یا ابتدای حاملگی، باعث افزایش ناهنجاری در نوزادان مادران مبتلا به دیابت می‌شود. از این رو، ارتباط خطی هیپرگلیسمی با ناهنجاری‌های مادرزادی به طور واضحی مشخص شده است (۲۴).

در سه ماهه‌ی سوم بارداری، قندها (به خصوص گلوکز)، آمینواسیدها، اسیدهای چرب، اجسام کتونیک و گلیسرول، به عنوان منابع اصلی انرژی مادری در

اتصالات سیناپسی تحریکی با دندریت‌های ناحیه‌ی *Cornu ammonis* (CA³) برقرار می‌کند. از این رو، نقص در یادگیری فضایی (Spatial learning) و حافظه، در مدل‌های حیوانی مبتلا به هر دو نوع دیابت یک و دو دیده شده است (۱۴). استرس اکسیداتیو تولید شده در هیپرگلیسمی مزمن و دیابت، در ایجاد عوارض مغزی-عروقی (Cerebrovascular deficit) نقش دارد. Aragno و همکاران بیان داشتند که دیابت ملیتوس با افزایش خطر بیماری‌های مغزی-عروقی در ارتباط است (۱۵).

علاوه بر این، Artola در بررسی خود نشان داد که استرس اکسیداتیو تولید شده در اثر هیپرگلیسمی مزمن نقش کلیدی در اختلالات ماکرو و اسکولار و نیز میکرو و اسکولار در دیابت دارد (۱۶). Ristow ابراز داشت که استرس اکسیداتیو با واسطه‌ی وقایع متعددی سبب آسیب نورونی در دیابت می‌شود. به دلیل سطوح بالای لیپیدهای غیر اشباع در مغز، اکسیداسیون لیپیدی، باعث آسیب غشای نورونی و در نتیجه، نورودژنراسیون می‌گردد (۱۷). در مطالعه‌ی دیگر، آسیب پذیری انتخابی به خصوص در قشر مغز و هیپوتالاموس (هسته‌های پره‌اپتیک و سوپرا کیاسماتیک) در رت مبتلا به دیابت گزارش شده است (۱۴).

اثرات متابولیک دیابت بر جنین و نوزاد تازه متولد شده

به علت این که دیابت در حاملگی از مهم‌ترین و شایع‌ترین اختلالات متابولیکی دوران بارداری به حساب می‌آید، تلاش‌های زیادی جهت فهم فرایندهای بیولوژیک تکاملی آن بر روی جنین‌ها و

ارگان‌های مختلف تأثیر می‌گذارد و در نتیجه، جنین با جثه‌ی بزرگ و ارگانومگالی جنینی به خصوص در قلب و کبد را به دنبال دارد (۲۶).

هر چند ویسرومگالی در کلیه و مغز این نوزادان گزارش نشده است، افزایش میزان چربی بدن و سطح اریتروپوئین به طور واضح در این جنین‌ها دیده می‌شود. ذکر این نکته ضروری است که انسولین به عنوان یک هورمون آنابولیک در رشد جنین مؤثر است و دارای ویژگی‌های میتوژنیک و لیپوژنیک می‌باشد. هیپرانسولینمی ایجاد شده در جنین، با قطع جریان خون جفتی (و بنابراین عدم انتشار آزاد گلوکز از خون مادر به جنین) همچنان ادامه دارد. این وضعیت باعث افت شدید گلوکز پلاسما در نوزاد تازه متولد شده خواهد شد.

در تحقیقات صورت گرفته، بسیاری از عوارض ایجاد شده بر روی سیستم عصبی نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت را به دلیل هیپوگلیسمی بعد از تولد می‌دانند (۲۷-۲۸). Freinkel بر اساس مطالعات آزمایشگاهی و مطالعات انجام شده بر روی حیوانات تجربی، فرضیه‌ی هیپوگلیسمی و هیپرانسولینمی نوزادان مادران مبتلا به دیابت را تأیید کرد. در این مطالعات، مشخص شده است که تغییری در گلوکوکورتیکوئیدها و هورمون‌های رشد در نوزادان مادران مبتلا به دیابت ایجاد نمی‌شود و همچنین، سوماتومدین‌ها شامل عوامل رشد شبه انسولینی یک و دو، در پلاسمای طناب نافی افزایش نداشته است (۲۹).

هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی باعث افزایش رشد در دوره‌ی جنینی می‌شود که خود دلیلی برای افزایش نیازهای متابولیک در جنین و به دنبال آن افزایش نیاز

جهت فراهم کردن محیط مساعد برای رشد جنین به کار گرفته می‌شوند. در شرایط طبیعی، حاملگی سبب هیپرپلازی جزایر لانگرهانس پانکراس و بنابراین، افزایش سطح انسولین در گردش می‌گردد. از طرف دیگر، در مراحل اولیه‌ی بارداری، افزایش حساسیت به انسولین و در ماه‌های بعد، حالت مقاومت به انسولین در مادران باردار به چشم می‌خورد. این افزایش مقاومت به انسولین مادران به علت ترشح هورمون‌های جفتی دیابتوژنیک شامل هورمون رشد، لاکتوژن جفتی و هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین و پروژسترون ایجاد می‌شود. بنابراین، سطح گلوکز ناشتا در مادران باردار ۲۰-۱۰ درصد پایین‌تر از حد طبیعی است که البته بخشی از آن در ارتباط با افزایش برداشت گلوکز توسط جنین از خون مادری است. کاهش گلوکوئوژنز کبدی همراه با افزایش جذب گلوکز محیطی و گلوکوژنز نیز در مادران باردار در شرایط طبیعی اتفاق می‌افتد.

از طرف دیگر، در مادران مبتلا به دیابت بارداری، نیاز به انسولین به دنبال فرایند حاملگی افزایش پیدا می‌کند. این میزان افزایش تا مرحله‌ی سوم زایمان همچنان بالا باقی می‌ماند و سپس به سرعت کاهش می‌یابد (۲۵). در بررسی Pedersen و همکاران، ارتباط بین غلظت گلوکز خون مادری و هیپوگلیسمی نوزاد تازه متولد شده، تأیید و نتیجه‌گیری شد که هیپرگلیسمی مادر با هیپرگلیسمی جنین به صورت موازی در ارتباط است؛ این امر سبب تحریک پانکراس جنینی شده و بنابراین، منجر به هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول‌های بتای جزایر پانکراس و افزایش محتوای سلولی و میزان ترشح انسولین در این سلول‌ها خواهد گردید. هیپرانسولینمی جنین بر روی

می‌شود (۸). میزان مرگ و میر نوزادان مادران مبتلا به دیابت، به وسیله‌ی چندین مطالعه‌ی منطقه‌ای در انگلیس نشان داده است که میزان مرگ و میر قبل از تولد بین ۱۰-۳ برابر و میزان ناهنجاری‌های مادرزادی بین ۱۰-۴ برابر نسبت به حالت طبیعی افزایش یافته است (۳۶-۳۸).

نتایج بزرگ‌ترین برنامه‌ی غربالگری زنان حامله‌ی مبتلا به دیابت نوع یک و دو که توسط Confidential enquiry into maternal (EMACH and child health) در انگلیس انجام شد، نیز افزایش میزان مرگ و میر قبل از تولد را نزدیک ۴ برابر اعلام کرد. در این بررسی، تفاوتی در میزان مرگ و میر نوزادی در بین مادران مبتلا به دیابت نوع یک و دو گزارش نشد (۳۹). در مطالعه‌ی دیگر، کاهش میزان مرگ و میر قبل از تولد در مادران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین در پنج سال اخیر، از ۳۰ درصد به ۴-۲ درصد گزارش شده است و اساس این کاهش، با کنترل دیابت قبل و حین حاملگی و همچنین با مراقبت‌های حین حاملگی مرتبط است (۲۴).

شدت ناهنجاری‌های مادرزادی در زنان باردار مبتلا به دیابت بر روی نتایج مطالعات بر روی مرگ و میر قبل از تولد تأثیر دارد؛ به طوری که ۴۰-۳۰ درصد مرگ‌های قبل از تولد در فنلاند به علت ناهنجاری‌های مادرزادی گزارش شده است (۸). وقوع کلی ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان حاملگی همراه با دیابت وابسته به انسولین، ۱۳-۶ درصد است که ۴-۲ برابر بیشتر از جمعیت طبیعی را شامل می‌شود. با این حال، اشکالات ساختاری بزرگ یعنی نقص‌های کشنده و یا نیازمند

به اکسیژن خواهد بود. این عارضه، سبب افزایش سطح گلبول‌های قرمز خون در جنین‌ها می‌شود و در نتیجه، نیاز به افزایش استفاده از ذخایر آهنی در بدن جنین نیز ایجاد می‌شود (۳۰).

Teramo و همکاران و نیز Petry و همکاران گزارش کردند که در کودکان مادران مبتلا به دیابت، منابع آهن کبد تنها ۶/۶ درصد، در قلب ۹/۴۳ درصد و در مغز ۶۰ درصد است. بنابراین با استفاده از منابع آهن موجود در بدن جنین، به خصوص در مغز، سبب کاهش سطح آهن مغز می‌شود که در نهایت، منجر به آسیب تکاملی و عملکرد و ساختار در کورتکس مغز می‌شود (۳۱-۳۲).

علاوه بر این، در مدل‌های حیوانی گزارش شده است که کمبود آهن، منجر به ناهنجاری‌هایی در اعصاب دوپامینرژیک و میلین‌سازی در مغز می‌شود. مطالعات اخیر، همچنین نشان داده‌اند که کمبود آهن قبل از تولد، فعالیت سیتوکروم اکسیداز C را در هیپوکامپ کاهش می‌دهد. در مطالعات جدید، مدارکی دال بر توانایی عبور TNF (Tumor necrosis factor) تولید شده از بافت‌های مادر مبتلا به دیابت از سد جفتی پیدا شده است که به عنوان یک عامل توکسیک برای تکامل سیستم عصبی به شمار می‌رود و باعث افزایش آسیب به ماده‌ی سفید و فلج مغزی می‌شود (۳۳-۳۵).

شیوع و ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان مادران مبتلا به دیابت

در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت، خطر بروز ناهنجاری‌های مادرزادی افزایش می‌یابد و منجر به افزایش مرگ و میر (Mortality) در نوزادان

تأخیر تکلم، مهم‌ترین مسأله‌ی تکاملی بود که می‌توانست با دیابت مادری ارتباط داشته باشد (۴۳).

Rizzo و همکاران پیشنهاد کردند که دیابت بارداری ممکن است بعدها بر روی عملکردهای رفتاری و شناختی فرزندان با اثر بر روی سلول‌های مغز در حین تکامل تأثیر داشته باشد (۴۲). سایر مطالعات نشان داد که کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت دارای تأخیر تکاملی و اختلالات یادگیری در مدرسه و میزان بالایی از اختلالات بیش‌فعالی و تمرکز هستند (۴۴-۴۵).

در مطالعه‌ی دیگر، Ornoy و همکاران نشان دادند که کودکان در سن مدرسه کمتر از ۹ سال که از مادران با دیابت حاملگی متولد شده‌اند، میزان بالاتری از نقایص تمرکز، نمره‌ی شناختی پایین‌تر و شاخص پایین‌تری از استعدادهای حرکتی در مقایسه با گروه شاهد دارند. با این حال، مطالعات قبلی مشخص کرده‌اند که دیابت نوع یک در طول حاملگی، می‌تواند تأثیر منفی بر روی حرکات کلی قبل و بعد از تولد داشته باشد (۴۶).

Ratzon و همکاران نشان دادند که کودکان ۱۲-۵ ساله‌ی متولد شده از مادران مبتلا به دیابت، عملکردهای با شاخص حرکتی پایین‌تری نسبت به گروه شاهد دارند و نتیجه‌گیری کردند که دیابت در طول حاملگی می‌تواند بر روی تکامل مغز تأثیر بگذارد که نتیجه‌ی آن، کاهش عملکردهای حرکتی خفیف و طولانی مدت می‌باشد (۴۷). مطالعه‌ی دیگر به وسیله‌ی Petersen و همکاران نشان داد کودکان مادران مبتلا به دیابت، عملکردهای ضعیف‌تری در آزمایش‌های غربالگری تکاملی (Denver DDST یا Denver developmental screening test) نسبت به

به جراحی در نوزادان مادران مبتلا به دیابت، ۱۰ برابر بیشتر از نوزادان مادران طبیعی است (۲۴).

از مهم‌ترین ناهنجاری‌های تیپیک ناشی از دیابت مادری قابل مشاهده در نوزادان مادران مبتلا به دیابت ناهنجاری‌های قلبی، سیستم عصبی و ادراری می‌باشند (۴۰). البته میزان بروز نقایص اندام‌ها و دنده‌ها و نخاع، به خصوص دیس‌ژنزی کودال در کودکان مادران مبتلا به دیابت افزایش می‌یابد (۴۱).

در یک مطالعه، دیابت در حاملگی را علت ۲۰-۳۰ درصد تولدهای قبل از موعد مقرر و ۲۰-۳۰ درصد دیسترس‌های تنفسی (Respiratory distress) داخل رحمی بیان داشته‌اند (۲۴). دیابت در طول حاملگی، به عنوان نتیجه‌ای از اختلالات متابولیک و عوارض قبل از تولد، ممکن است با ناهنجاری‌های مغز در حال تکامل نیز در ارتباط باشد. این ناهنجاری‌ها شامل نقایص نورولوژیک طولانی مدت است که به صورت نقص در تعادل و تطابق حرکتی، نقص در تمرکز و حافظه، بیش‌فعالی و رفتارهای اجتماعی تغییر یافته بوده است (۴۲).

مطالعه‌ی قبلی ارتباط منفی بین عملکرد کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت در آزمون‌های رفتاری و تکاملی - عصبی (Neurodevelopment) را نشان داد و میزان شیوع اختلالات تکاملی و مسایل رفتاری در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت و کودکان متولد شده از مادران غیر مبتلا به دیابت با یکدیگر مقایسه شد. نتایج این تحقیق، نشان دهنده‌ی افزایش شیوع بیش‌فعالی و کاهش تمرکز، به عنوان دو مسأله‌ی رفتاری قابل توجه مشاهده شده در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت بود. با این حال، عدم رشد مهارت‌های حرکتی، گفتار و

Memory disorders) در کودکان می‌شود. با توجه به این که تکامل سیستم عصبی مرکزی فرایند بسیار پیچیده‌ای است و به وسیله‌ی تعداد زیادی از مولکول‌های مخابراتی و فاکتورهای ترجمه‌ای تنظیم می‌شود، مکانیسم دقیق ایجاد این قبیل از اختلالات، همچنان ناشناخته باقی مانده است. پیشنهاد شده است که تغییر در متابولیسم مادری در طول حاملگی بر روی جنبه‌های عالی عملکردی مغزی در جنین اثر می‌گذارد و باعث تغییر در تکامل مغز می‌شود. Yssing گزارش نمود که ۳۶ درصد از کودکان به اختلال عملکرد مغزی دچار بودند که این آمار، نسبت به کودکان عادی ۳-۵ برابر بیشتر بود. در این بررسی، فلج مغزی (Cerebral palsy) و صرع (Epilepsy) نیز از عوارض دیابت مادری بر کودکان ذکر شد. با این وجود، در کودکان متولد شده از مادران دیابتی، تفاوتی از نظر میزان عقب‌افتادگی ذهنی (Mental retardation) با جمعیت طبیعی وجود نداشت (۵۰).

Deregnier و همکاران نشان دادند که نقص در یادگیری، حافظه و اختلالات ذهنی و حرکتی در کودکان مادران مبتلا به دیابت نوع یک، بسیار شایع است (۵۱). در مطالعات Haworth و همکاران گردید که در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت، ناهنجاری‌های نورولوژیک یا تکامل ذهنی ناقص ۳۰ درصد افزایش یافته است (۵۲). Rizzo و همکاران ارتباط مشخصی را بین دیابت حاملگی و سطح ضریب هوشی (IQ یا Intelligence quotient) پایین کودکان گزارش کردند. گزارش‌های اخیر، همچنین ارتباط نزدیکی را بین دیابت مادری و خطر اختلالات روانی (Psychological disorders) مثل اسکیزوفرنی و آلزایمر

کودکان مادران طبیعی دارند و در تکامل شخصیت اجتماعی و تکامل حرکتی به ویژه زبان و تکامل گفتاری دچار نقص هستند. مطالعات دیگر تطابق چشم و دست ضعیف و فعالیت‌های ادراکی و تأخیر هوشی در کودکان ۴-۵ ساله‌ی متولد از مادران مبتلا به دیابت را گزارش نمودند (۴۸).

همچنین، Kainer و همکاران نشان دادند دیابت نوع یک، می‌تواند اثرات منفی بر روی حرکات عمومی جنینی مشاهده شده از هفته‌ی ۱۶ تا زایمان داشته باشد. مطالعات مختلفی مشخص کرده است که دیابت در حاملگی، می‌تواند باعث القای اختلالات تکاملی در سیستم عصبی مرکزی شود و در نتیجه، منجر به تغییر در وقایع تکاملی مثل نوروزنزیس، مهاجرت نورونی، تمایز و بقای سلولی گردد. این بررسی‌ها پیشنهاد می‌کنند که دیابت در حاملگی می‌تواند بر روی بیان برخی از ژن‌ها که تکامل و رشد مغز را تنظیم می‌کند، اثر سوء داشته باشد. یکی دیگر از عوارض ناشی از دیابت در حاملگی، ایجاد اختلال یا تغییر در EEG (Electroencephalogram) کودکان ۷-۸ ساله‌ی متولد شده از این مادران است (۴۹).

اثرات دیابت در بارداری بر روی عملکرد مغز فرزندان

در ارتباط با اختلالات نوروفیزیولوژیک ناشی از دیابت مادری بر روی فرزندان آن‌ها، شواهد موجود نشان داده‌اند که دیابت مادری سبب بروز اختلالات رفتاری (Behavioral disorders)، شناختی (Cognitive disorders)، هوش (Intellectual disabilities) و حافظه

در نوزادان مشخص کرده‌اند (۵۳).

Stebens و همکاران در مطالعه‌ی خود به ارزیابی کودکان ۱-۳ و ۵ ساله‌ی متولد شده از مادران مبتلا به دیابت پرداختند. نتایج نشان داد که کودکان ۳ و ۵ ساله، مستعد نقص‌های هوشی هستند (۵۴). در یک مطالعه نشان داده شد که وجود دیابت در دو ماه اول حاملگی، می‌تواند سبب کاهش اندازه‌ی دور سر نوزاد و کاهش عملکردهای ذهنی وی گردد (۵۵). در مطالعه‌ی انسانی دیگری میانگین ضریب هوشی و میزان تکامل گفتار در سن سه سالگی در بچه‌های مادران مبتلا به دیابت نسبت به گروه شاهد کاهش نشان داده است (۵۶). نوزادان مادران مبتلا به دیابت، دچار تأخیر در بلوغ رفتاری و اختلال در عملکردهای هوشی و رفتاری در دوره‌ی کودکی هستند (۶۳، ۵۵، ۵۷-۵۹، ۵۳).

در مطالعه‌ی مشابه، آزمون عملکردهای شناختی در کودکان مادران مبتلا به دیابت، نشان دهنده‌ی عملکرد ضعیف‌تر نسبت به کودکان مادران طبیعی بوده است (۵۳). همچنین تأثیر منفی دیابت مادری بر تکامل حرکتی و رشد شخصیتی، اجتماعی کودکان نیز به تأیید رسیده است (۶۰-۵۷، ۵۲). با توجه به مطالعات متعدد انجام شده، می‌توان این گونه نتیجه‌گیری کرد که دیابت مادری قادر است عملکردهای عالی مغز را تحت تأثیر قرار دهد.

اثرات تراژونیک دیابت در بارداری بر روی ساختار مغز نوزادان

مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که دیابت در طول دوره‌ی بارداری، باعث نقص‌های ساختاری و عملکردی هم در سیستم عصبی مرکزی و هم در

سیستم عصبی محیطی جنین‌ها و نوزادان می‌گردد. در نوروپاتوژنز این نقایص، چندین عامل دخالت دارد و ممکن است با نقص عملکرد میکرو و واسکولار و استرس اکسیداتیو همراه باشد (۱۶-۱۷، ۱۴). تشکیلات هیپوکامپ، ساختار مهمی در پردازش حافظه است و منطقه‌ی مستعد و حساسی از مغز است که در یادگیری و حافظه‌ی فضایی مهم است. نورون‌های هیپوکامپ مستعد تشنج، شوک و تروما هستند و همچنین در پاسخ به شرایط استرس‌زا مستعد هستند و در عین حال، پلاستیسیته‌ی قابل توجهی را نشان می‌دهند که در تقویت سیناپسی طولانی مدت (Long term synaptic potentiation) یا LTP، افسردگی (Depression) و تغییر شکل دندریتی (Dendritic remodeling)، بازسازی سیناپسی و نورونزیس دخالت دارند. آسیب‌های هیپوکامپ اغلب نقایص حافظه‌ی کوتاه مدت ایجاد می‌کنند.

هیپوکامپ، به طور وسیعی مستعد آسیب در برابر بیماری‌ها و عوامل توکسیک شامل هیپوکسی، ایسکمی، هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی هستند. اختلالات متابولیک مثل دیابت و چاقی، با افزایش استعداد به استرس و اختلالات شناختی در ارتباط هستند (۶۱، ۱۴). در مطالعات دیگر، مشخص شده است که تشکیلات هیپوکامپ، یکی از نواحی حساس به گلوکز و ناحیه‌ی اصلی در تشکیل و تداوم حافظه‌ی درازمدت است که در جریان دیابت مادری تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۶۳-۶۲، ۴۹).

در یک مطالعه، برای نشان دادن نقش دیابت مادری بر روی تراکم سلولی در نواحی مختلف هیپوکامپ نوزادان، بعد از القای دیابت توسط

مطالعات فراوان و گوناگون نشان دهنده‌ی وقوع نوروزنزیس در برخی از قسمت‌های محدود در مغز پستانداران از جمله هیپوکامپ در مراحل بعدی تکامل و حتی تا زمان بلوغ است (۶۷-۶۵). این امر زمینه‌ی اصلی برای پلاستیسیته‌ی نورونی است و با تشکیل حافظه و عملکردهای شناختی در ارتباط است (۷۲-۶۸).

مطالعات حیوانی گذشته نشان می‌دهند که هر چند تولید سلول‌های هرمی در هیپوکامپ در دوره‌ی پیش از تولد در رت رخ می‌دهد؛ اما بیشتر سلول‌های گرانولار در شکنج دندان‌های تشکیلات هیپوکامپ رت در دو هفته‌ی اول پس از تولد ظهور می‌یابند (۷۷-۷۳، ۶۶). علاوه بر این، تحقیقات صورت گرفته نشان داده‌اند که نوروزنزیس به صورت دایم در تمام طول زندگی در شکنج دندان‌های رت رخ می‌دهد و گزارش‌های اخیر نیز نشان داده‌اند که هیپوکامپ، توانایی تولید نورون‌های جدید را در سرتاسر زندگی دارا می‌باشد (۷۹-۷۸). گزارش‌های بسیاری نیز به تأثیرات مثبت یا منفی برخی عوامل از جمله آموزش و یادگیری، تمرین‌های ورزشی، سن، استرس، تشنج و برخی از بیماری‌های عصبی-روانی بر روی پدیده‌ی نوروزنزیس پرداخته‌اند و عوامل بسیاری نیز که این پدیده را تحریک یا مهار می‌نمایند، شناخته شده‌اند (۸۰، ۶۵).

نتیجه‌گیری

به طور کلی، می‌توان دریافت که ارتباط مستقیمی بین دیابت مادری و اختلالات مغزی و عملکردهای شناختی، عصبی و روانی فرزندان آن‌ها وجود دارد و دیابت مادری، قادر است عملکردهای عالی مغز را تحت تأثیر قرار دهد.

استرپتوزوتوسین در رت، تراکم سلول‌های هرمی در نواحی CA₁، CA₂ و CA₃ هیپوکامپ نوزادان روز اول پس از تولد با استفاده از روش‌های استریولوژیک محاسبه گردید. نتایج این بررسی نشان داد که افزایش قند خون در مادران، توانسته است سبب کاهش نورونی معنی‌داری به خصوص در ناحیه‌ی CA₃ نوزادان شود (۱۴).

علاوه بر این، در تحقیقی دیگر پس از القای دیابت به نوزادان رت تازه متولد شده با استفاده از استرپتوزوتوسین، مشاهده شد که در روزهای ۷ و ۲۱ پس از تولد، تعداد سلول‌های هرمی در نواحی CA₁ و CA₃ هیپوکامپ نوزادان گروه مبتلا به دیابت کاهش یافته است، هر چند در نوزادان گروه مبتلا به دیابت، ضخامت لایه‌های سلولی در همین نواحی و در روزهای مشابه افزایش غیر معنی‌داری نشان داد (۶۴).

بیان ژن‌های گیرنده‌ی انسولین و IGF-1 به عنوان دو عامل مؤثر در تکثیر و تمایز نورونی، سیناپتوژنریس و مهار کننده‌ی آپوپتوز در طی تکوین هیپوکامپ نوزادان رت که از مادران مبتلا به دیابت متولد شده بودند، در مطالعه‌ی حامی و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، محققین نشان دادند که دیابت مادری به صورت مشخص در تنظیم تکاملی هر دوی این گیرنده‌ها در هیپوکامپ چپ و راست در حال تکوین موش صحرائی نقش دارد (۶۱). نوروزنزیس پدیده‌ی تولید نورون‌های جدید از سلول‌های اجدادی و سلول‌های بنیادی عصبی است (۶۵).

هر چند این پدیده به خصوص در طی دوره‌ی تکاملی مغز، بسیار فعال جلوه می‌کند؛ با این حال،

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله، نویسندگان مقاله از مسئولین محترم

معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان کمال تقدیر و تشکر خود را ابراز می‌نمایند.

References

1. Aerts L, van Assche FA. Rat foetal endocrine pancreas in experimental diabetes. *J Endocrinol* 1977; 73(2): 339-46.
2. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95(7): 1783-90.
3. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: a population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)* 2010; 50(2): 115-21.
4. Hunt KJ, Schuller K. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(2): 173-vii.
5. Rother KI. Diabetes treatment--bridging the divide. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1499-501.
6. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; 31(5): 899-904.
7. Cederberg J, Picard J, Eriksson JU. Maternal diabetes in the rat impairs the formation of neural-crest derived cranial nerve ganglia in the offspring. *Diabetologia* 2003; 46(9): 1245-51.
8. Hatfield L, Schwoebel A, Lynyak C. Caring for the infant of a diabetic mother. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2011; 36(1): 10-6.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
10. Jiang HL, Niu JJ, Zhang WF, Huang WJ, Zhou MY, Sha WJ, et al. The role of central nervous system on hypoglycemia and the feasibility of the brain theory in traditional Chinese medicine on treatment of diabetes mellitus. *J Integr Med* 2014; 12(1): 1-6.
11. Charnogursky G, Lee H, Lopez N. Diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 773-85.
12. Wang D, Couture R, Hong Y. Activated microglia in the spinal cord underlies diabetic neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2014; 728: 59-66.
13. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14(8): 473.
14. Tehranipour M, Khakzad MR. Effect of maternal diabetes on hippocampus neuronal density in neonatal rats. *Journal of Biological Sciences* 2008; 8: 1027-32.
15. Aragno M, Parola S, Brignardello E, Mauro A, Tamagno E, Manti R, et al. Dehydroepiandrosterone prevents oxidative injury induced by transient ischemia/reperfusion in the brain of diabetic rats. *Diabetes* 2000; 49(11): 1924-31.
16. Artola A. Diabetes-, stress- and ageing-related changes in synaptic plasticity in hippocampus and neocortex--the same metaplastic process? *Eur J Pharmacol* 2008; 585(1): 153-62.
17. Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J Mol Med (Berl)* 2004; 82(8): 510-29.
18. Cousins L. Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(3): 481-93.
19. Meur S, Mann NP. Infant outcomes following diabetic pregnancies. *Paediatrics and Child Health* 2007; 17(6): 217-22.
20. Eriksson UJ, Borg LA. Diabetes and embryonic malformations. Role of substrate-induced free-oxygen radical production for dysmorphogenesis in cultured rat embryos. *Diabetes* 1993; 42(3): 411-9.
21. Lee AT, Reis D, Eriksson UJ. Hyperglycemia-induced embryonic dysmorphogenesis correlates with genomic DNA mutation frequency in vitro and in vivo. *Diabetes* 1999; 48(2): 371-6.
22. Hagay ZJ, Weiss Y, Zusman I, Peled-Kamar M, Reece EA, Eriksson UJ, et al. Prevention of diabetes-associated embryopathy by overexpression of the free radical scavenger copper zinc superoxide dismutase in transgenic mouse embryos. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(4): 1036-41.
23. Wentzel P, Thunberg L, Eriksson UJ. Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture. *Diabetologia* 1997; 40(1): 7-14.

24. Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 2000; 24(2): 120-35.
25. Lepercq J. Pre-existing diabetes and pregnancy. *Rev Prat* 2012; 62(7): 917-20. [In French].
26. Pedersen O, Beck-Nielsen H, Klebe JG. Insulin receptors in the pregnant diabetic and her newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53(6): 1160-6.
27. Salvesen DR, Freeman J, Brudenell JM, Nicolaidis KH. Prediction of fetal acidaemia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus by biophysical profile scoring and fetal heart rate monitoring. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100(3): 227-33.
28. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994; 17(7): 640-8.
29. Freinkel N. Diabetic embryopathy and fuel-mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. *Horm Metab Res* 1988; 20(8): 463-75.
30. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, Singer DB, Sehgal P, Oh W, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest* 1981; 67(3): 637-42.
31. Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, Voutilainen P, McKinlay S, Schwartz R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69(5): 710-6.
32. Petry CD, Eaton MA, Wobken JD, Mills MM, Johnson DE, Georgieff MK. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1992; 121(1): 109-14.
33. Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44(4): 665-75.
34. Eidelman AI, Samueloff A. The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Semin Perinatol* 2002; 26(3): 232-6.
35. Yoon B, Jun JK, Romero R, Park K, Gomez R, Choi J, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1997; 177(1): 19-26.
36. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM. 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): 108-12.
37. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *BMJ* 1997; 315(7103): 279-81.
38. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315(7103): 275-8.
39. Michael WA. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14(2): 111-8.
40. Penney GC, Mair G, Pearson DW. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG* 2003; 110(3): 315-8.
41. Martinez-Frias ML. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in diabetic mothers: identification of the most characteristic and most frequent congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1994; 51(2): 108-13.
42. Rizzo T, Freinkel N, Metzger BE, Hatcher R, Burns WJ, Barglow P. Correlations between antepartum maternal metabolism and newborn behavior. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(5 Pt 1): 1458-64.
43. Hagher H, Rezaee AA, Sankian M, Kheradmand H, Hami J. The effects of induced type-I diabetes on developmental regulation of insulin & insulin like growth factor-1 (IGF-1) receptors in the cerebellum of rat neonates. *Metab Brain Dis* 2013; 28(3): 397-410.
44. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Peretz E, Soriano D, Dulitzky M. Neurobehaviour of school age children born to diabetic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79(2): F94-F99.
45. Mulder EJ, Visser GH. Growth and motor development in fetuses of women with type-1 diabetes. I. Early growth patterns. *Early Hum Dev* 1991; 25(2): 91-106.
46. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14(Suppl 1): 681-9.
47. Ratzon N, Greenbaum C, Dulitzky M, Ornoy A. Comparison of the motor development of

- school-age children born to mothers with and without diabetes mellitus. *Phys Occup Ther Pediatr* 2000; 20(1): 43-57.
48. Petersen MB, Pedersen S, Greisen G, Pedersen J, Molsted-Pedersen L. Early growth delay in diabetic pregnancy: relation to psychomotor development at age 4. *Br Med J* 1988; 296(6622): 598-600.
 49. Kainer F, Prechtel HF, Engele H, Einspieler C. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus. *Early Hum Dev* 1997; 50(1): 13-25.
 50. Yssing M. Long-term prognosis of children born to mothers diabetic when pregnant. In: Camerini-Dávalos R, Cole HS, editors. *Early diabetes in early life*. New York, NY: Academic Press, 1975. p. 575-86.
 51. Deregnier RA, Nelson CA, Thomas KM, Wewerka S, Georgieff MK. Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 2000; 137(6): 777-84.
 52. Haworth JC, McRae KN, Dilling LA. Prognosis of infants of diabetic mothers in relation to neonatal hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18(4): 471-9.
 53. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991; 325(13): 911-6.
 54. Stehbens JA, Baker GL, Kitchell M. Outcome at ages 1, 3, and 5 years of children born to diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127(4): 408-13.
 55. Churchill JA, Berendes H, Nemore J. Neuropsychological deficits in children of diabetic mothers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1969; 105(2): 257-68.
 56. Sells CJ, Robinson NM, Brown Z, Knopp RH. Long-term developmental follow-up of infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1994; 125(1): S9-17.
 57. Georgieff MK. The effect of maternal diabetes during pregnancy on the neurodevelopment of offspring. *Minn Med* 2006; 89(3): 44-7.
 58. Rizzo TA, Ogata ES, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH. Perinatal complications and cognitive development in 2- to 5-year-old children of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(3): 706-13.
 59. Yamashita Y, Kawano Y, Kuriya N, Murakami Y, Matsuishi T, Yoshimatsu K, et al. Intellectual development of offspring of diabetic mothers. *Acta Paediatr* 1996; 85(10): 1192-6.
 60. Nelson CA, Wewerka S, Thomas KM, Tribby-Walbridge S, de Regnier R, Georgieff M. Neurocognitive sequelae of infants of diabetic mothers. *Behav Neurosci* 2000; 114(5): 950-6.
 61. Hami J, Sadr-Nabavi A, Sankian M, Balali-Mood M, Haghiri H. The effects of maternal diabetes on expression of insulin-like growth factor-1 and insulin receptors in male developing rat hippocampus. *Brain Struct Funct* 2013; 218(1): 73-84.
 62. Kinney BA, Rabe MB, Jensen RA, Steger RW. Maternal hyperglycemia leads to gender-dependent deficits in learning and memory in offspring. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228(2): 152-9.
 63. McNay EC, Fries TM, Gold PE. Decreases in rat extracellular hippocampal glucose concentration associated with cognitive demand during a spatial task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(6): 2881-5.
 64. Ghalipour MJ, Kafshgiri SK, Ghafari S. Gestational diabetes induced neuronal loss in CA1 and CA3 subfields of rat hippocampus in early postnatal life. *Folia Morphol (Warsz)* 2012; 71(2): 71-7.
 65. Lagace DC, Donovan MH, de Carolis NA, Farnbauch LA, Malhotra S, Berton O, et al. Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance. *PNAS* 2009; 107(9): 4436-41.
 66. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965; 124(3): 319-35.
 67. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4(11): 1313-7.
 68. Kempermann G. Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 2002; 22(3): 635-8.
 69. Goldman SA. Adult neurogenesis: from canaries to the clinic. *J Neurobiol* 1998; 36(2): 267-86.
 70. Kempermann G, Wiskott L, Gage FH. Functional significance of adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14(2): 186-91.
 71. Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 2001; 410(6826): 372-6.
 72. van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415(6875): 1030-4.
 73. Hine RJ, Das GD. Neuroembryogenesis in the hippocampal formation of the rat. An autoradiographic study. *Z Anat Entwicklgesch* 1974; 144(2): 173-86.

74. Muramatsu R, Ikegaya Y, Matsuki N, Koyama R. Neonatally born granule cells numerically dominate adult mice dentate gyrus. *Neuroscience* 2007; 148(3): 593-8.
75. Bayer SA. Development of the hippocampal region in the rat. I. Neurogenesis examined with 3H-thymidine autoradiography. *J Comp Neurol* 1980; 190(1): 87-114.
76. Schlessinger AR, Cowan WM, Gottlieb DI. An autoradiographic study of the time of origin and the pattern of granule cell migration in the dentate gyrus of the rat. *J Comp Neurol* 1975; 159(2): 149-75.
77. Thompson CL, Pathak SD, Jeromin A, Ng LL, MacPherson CR, Mortrud MT, et al. Genomic anatomy of the hippocampus. *Neuron* 2008; 60(6): 1010-21.
78. Brewer GJ. Regeneration and proliferation of embryonic and adult rat hippocampal neurons in culture. *Exp Neurol* 1999; 159(1): 237-47.
79. Lie DC, Song H, Colamarino SA, Ming GL, Gage FH. Neurogenesis in the adult brain: new strategies for central nervous system diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 399-421.
80. de Carolis NA, Eisch AJ. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology* 2010; 58(6): 884-93.

Effect of Maternal Diabetes on Developing of Central Nervous System

Akram Sadeghi¹, Shahnaz Razavi PhD², Javad Hami PhD³, Ebrahim Esfandiary MD, PhD²

Review Article

Abstract

Diabetes in pregnancy is the most common and the most important metabolic condition, since it can result in several fetal malformations. Maternal hyperglycemia may have teratogenic effect for developing of fetal central nervous system (CNS). Several lines of evidence indicate that the children born to diabetic mothers, exhibit disturbances in behavioral and intellectual functioning. The hippocampus subserves important behavioral and physiological functions such as memory consolidation, and particularly vulnerable to changes in glucose concentration. Hippocampal neurogenesis might underlie particular aspects of neuronal plasticity and might play an important role for the memory and cognitive functions. We reviewed the current understanding of the effect of diabetes on developing of central nervous system during the pregnancy.

Keywords: Maternal diabetes, Neurogenesis, Hippocampus, Rat neonate

Citation: Sadeghi A, Razavi Sh, Hami J, Esfandiary E. **Effect of Maternal Diabetes on Developing of Central Nervous System.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(335): 755-69

1- PhD Student, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Corresponding Author: Shahnaz Razavi PhD, Email: razavi@med.mui.ac.ir