Journal of Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 18, No 1, March/Apr 2010
Pages: 56-63

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۱۸، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت۱۳۸۹
صفحه: ۶۳-۵۶

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 21:28 IRST on Saturday September 23rd 2017

اثر دیابت مادری برتغییرات هیستو مورفومتری مخچه نوزادان موش صحرایی

ذبیح اله خاکسار*[1]، غلامعلی جلودار[2]، هومن همتیان[3]

۱- دانشیار رشته علوم تشریحی ،گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز
۲- دانشیار رشته فیزیولوژی ،گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز
۳- مربی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یاسوج

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۲/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۹/۱۹

چکیده

مقدمه: در مادران آبستن دیابت حاملگی زمانی رخ می‌دهد که پانکراس به مقدار کافی انسولین ترشح نکرده بنابراین گلوکوز در خون مادر و در نتیجه در خون جنین افزایش می‌یابد وسبب عوارض بسیاری در فرزندان می‌شود. تحقیق حاضر بررسی اثرات دیابت مادری روی مخچه نوزادان متولد شده از مادرا ن دیابتی می‌پردازد که در سالهای ۱۳۸۶ و ۱۳۸۷ در دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع تجربی می‌باشد. دراین مطالعه شانزده موش صحرایی ماده سالم تهیه و به دو گروه مساوی تقسیم شدند. در یکی از گروه‌ها با تزریق آلوکسان دیابت ایجاد گردید. هر دو گروه توسط جفت‌گیری طبیعی باردار شدند و پس از زایمان از مخچه نوزادان آنها در روزهای ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ پس از تولد نمونه‌گیری بعمل آمد. در زمان نمونه‌گیری وزن نوزادان نیز اندازه‌گیری شد. پس از تهیه اسلایدهای بافتی و با بکارگیری میکروسکوپ Olympus BX51 و نرم افزار Olysia، پارامترهای مختلفی شامل ضخامت ماده خاکستری و سفید(μ)، تعداد سلول ها در ماده خاکستری و سفید در واحد سطح (m^2) و نسبت ماده خاکستری به سفید در مخچه مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: مقدار پارامترهای اندازه‌گیری شده در گروه نوزادان مادران دیابتی کمتر از گروه کنترل بود. وزن نوزادان متولد شده از مادران دیابتی در مقایسه با گروه کنترل در تمام سنین بیشتر بود($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: هیپرگلسیمی مادری اثرات زیانباری بر تشکیل مخچه جنین دارد که می‌تواند در طول مدت زندگی پس از تولد باقی بماند بطوریکه سبب کاهش تعداد سلولها و ضخامت ماده خاکستری و سفید مخچه نوزاد گردد.

واژه‌های کلیدی: دیابت- مخچه- موش صحرایی

* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۶۱۳۸۶۵۲-۰۷۱۱، پست الکترونیکی: khaksar@Shirazu.ac.ir

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 21:28 IRST on Saturday September 23rd 2017

مقدمه

در مادران آبستن، دیابت حاملگی زمانی رخ می دهد که پانکراس قادر به تولید انسولین به مقدار کافی نیست. دیابت حاملگی به این صورت توصیف می شود که افزایش انتقال گلوکز و سایر مواد غذایی از جفت که به دلیل افزایش در دسترس بودن آنها در سمت مادری جفت است، منجر به افزایش تولید انسولین و ذخیره چربی و افزایش اندازه جنین و نوزاد می گردد که بنام ماکروزومی(Macrosomia) نامیده می شود. همچنین دیابت مادری باعث افزایش خطر هیپرگلیسمی و عدم تعادل مواد شیمیایی نظیر کلسیم و منیزیم می گردد(۱،۲،۳).

یکی از سیستم هایی که توسط دیابت آسیب می‌بیند سیستم عصبی است. آسیب به اعصاب دستگاه گوارش در اثر دیابت سبب اشکالاتی در بلع، هضم و دفع می‌شود. درگیر شدن اعصاب ناحیه تولیدمثلی سبب اختلالاتی در نعوظ، انزال و ناتوانی جنسی می گردد . درگیری اعصاب حسی سبب نوعی بی حسی در نواحی انتهایی اعصاب می گردد(۴،۵). هیپرگلیسمی یکی از فاکتورهایی است که بدون شک در ایجاد و پیشرفت نوروپاتی دیابتی نقش مؤثری دارد و علاوه بر آن موارد دیگری که در این قضیه مؤثرند شامل تغییر در متابولیسم لیپیدها و اسیدهای آمینه، عدم کفایت سیستم عروقی، افزایش رادیکالهای آزاد، تخریب انتقال اکسونی و کاهش نوروتروپیسم می‌باشند(۶). مشخص شده که دیابت حاملگی سبب افزایش گلوکز در مغز جنین می-گردد(۷). انسفالوپاتی به علت هیپرگلیسمی و اختلال در عملکرد انسولین و دوم به علت کمبود اکسیژن در اثر ایسکمی ناشی از بیماری در مویرگها ایجاد می‌شود(۸). تصلب شرایین در مغز یکی از عوارض دیابت می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد که در این بیماری انسداد عروق تغذیه کننده اعصاب سبب مرگ دسته‌های عصبی و تخریب میلین می‌شود(۵). بیماری دیابت با ایجاد تغییراتی در سدهای خونی و حمل مواد در عروق ریز مغزی همراه است(۹). هیپرگلیسمی باعث کاهش سطح آنتی اکسیدانهای داخلی محافظ می‌شود(۱۰).

دیابت نوع ۱ در طولانی مدت با نواقصی در درک مغزی همراه می باشد که با تغییرات مغزی همراه است(۱۱). درک و شناخت عصبی در افراد دیابتی ممکن است کاهش یابد که این کاهش همراه با رتینوپتی پیشرونده و افزایش فشار خون است(۱۲). دیابت سبب تغییراتی در مغز آنها می شود که بهترین توصیف در مورد آن تسریع در پیر شدن مغز است(۱۳). در افراد دیابتی دانسیته ماده خاکستری مغز کمتر می شود. همچنین مشخص شده که دیابت شدید سبب آتروفی مغزی در بیماران می شود(۱۴). توسط روش MRI مشخص گردید که دیابت سبب تغییراتی در ساختار و عمل مغز مانند هیپراینتنسیتی (سختی) ماده سفید می گردد(۱۵).

براساس تئوری های موجود ارتباط مثبتی بین کنترل ضعیف دیابت در اوایل بارداری و بسیاری از آنومالی های مهم مادرزای نظیرآن انسفالی (Anencephaly) ومنینگوسل (Meningocoele) وجود دارد(۱۶). گزارشی دیگر حاکی از آن است که هیپرگلیسمی در جنین سبب توقف تولید نروپپتید Y که از نوروترانسمیترهای مهم در مغز است می گردد(۱۷). امکان تغییرات رفتاری تحت اثر هیپرگلیسمی طولانی مدت مادر بر مغز جنین مورد توجه محققین مختلف قرار گرفته است(۱۸،۱۹). تحقیق دیگری نشان داد که در بچه های دیابتی تا سن ۴ سالگی مشکلات یادگیری وجود دارد و تفاوت بین یادگیری دختران و پسران نیز در این سن مشاهده شده است(۲۰). مطالعات دیگر نشان دهنده کاهش در خوگیری (Habituation) نوزادان مادران دیابتی نسبت به گروه کنترل می باشد(۲۱).

دیابت نوع ۱ می تواند سبب اختلال و بی نظمی در ساختار مخچه گردد(۲۲،۲۳). همچنین دیابت در نوزاد سبب هیپوپلازی و یا عدم تشکیل (Agenesis) مخچه می گردد(۲۴). دیابت حاملگی سبب تغییر در ساختار و کاهش تراکم نورونهای هیپوکامپ می گردد(۲۵). حجم ماده خاکستری و سفید در برخی نواحی مغز افراد دیابتی نسبت به افراد سالم کاهش می یابد(۲۶). با توجه به مطالب فوق تحقیق تغییرات هیستومورفولوژی و هیستو

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 21:28 IRST on Saturday September 23rd 2017

مورفومتریک مخچه را در نوزادان مادران دیابتی در روزهای ۷،۱۴،۲۱ و ۲۸ پس از تولد بررسی می کند.

روش بررسی

این تحقیق یک مطالعه تجربی می باشد که در دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز در سالهای ۱۳۸۶ و۱۳۸۷ انجام گرفته است. ۱۶ قطعه موش صحرایی ماده بالغ سالم از نژاد اسپراگوداولی با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و ۳ تا ۴ ماهه از مرکز حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه و در اتاقی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتیگراد و شرایط نوری (۱۲ ساعت نور ـ ۱۲ ساعت تاریکی) و تهویه مناسب قرار داده شدند. تغذیه حیوانات با پلت استاندارد و آب آشامیدنی مناسب صورت گرفت. حیوانات به دو گروه ۸ تایی دیابتی و نرمال (کنترل) تقسیم شدند.

با تزریق یک دوز آلوکسان تتراهیدرات ساخت شرکت سیگما به صورت درون صفاقی و با دوز *mg/kg* ۱۴۵ در ۸ قطعه از موش های صحرایی دیابت ایجاد شد. حیوانات برای ۱۲ ساعت قبل و بعد از تزریق گرسنه نگاه داشته می شدند. حیوانات را پس از یک هفته مورد بررسی قرار داده و آنهایی که گلوکز خونشان *mg/dl* ۳۰۰-۲۵۰ بود و دارای علایم دیابت شامل پرخوری، پرنوشی و پرادراری بودند به عنوان گروه دیابتی جهت تحقیق منظور می گردیدند(۲۷).حیوانات هر گروه در مرحله استروس سیکل جنسی همراه با یک موش نر جهت جفت گیری و انجام لقاح در یک قفس قرار داده می شدند. تأیید جفت گیری با روش مشاهده پلاک های واژینال انجام می گرفت(۲۸). پس از آبستنی و زایمان طبیعی، تمامی نوزادان متولد شده از مادران دیابتی و سالم در شرایط یکسان و در خانه حیوانات نگهداری می‌شدند. در روزهای ۷،۱۴،۲۱ و۲۸ پس از تولد، تعداد ۶ قطعه از نوزادان هر دو گروه به طریق انسانی کشته و مخچه آنها جدا و در محلول فرمالین با فره ۵٪ قرار داده می شد.

پس از طی مراحل آماده سازی بافت از نمونه‌ها توسط دستگاه اتوتکنیکون، بلوکهای پارافینی تهیه و سپس بوسیله دستگاه میکروتوم مقاطعی با ضخامت ۵ میکرون ایجاد و روی لام قرار می گرفت. لامهای بدست آمده توسط هماتوکسیلین – ائوزین و ماسون تری کروم سبز رنگ آمیزی می گردیدند و در نهایت توسط لامل پوشانده می‌شدند.

جهت مطالعات هیستومورفومتری مقاطع تهیه شده توسط میکروسکوپ نوری بررسی می شد و فاکتورهای زیر در مخچه در هر ۲ گروه دیابتی و کنترل اندازه گیری می گردید:

- ضخامت ماده خاکستری (میکرون µ)
- ضخامت ماده سفید (میکرون µ)
- تعداد سلول‌های موجود در ماده خاکستری(میلیمترمربع mm^2)
- تعداد سلول های موجود در ماده سفید(میلیمترمربع mm^2)
- نسبت ماده خاکستری به سفید.

اندازه گیری ضخامت ماده خاکستری و سفید، تعداد سلول ها در ماده خاکستری و سفید در واحد سطح (mm^2) و نسبت ماده خاکستری به سفید توسط میکروسکوپ Olympus BX51 ساخت کشور ژاپن و نرم افزار Olysia انجام می گرفت. در این ارزیابی حداقل ۸ منطقه در ماده خاکستری و سفید از هر اسلاید مورد بررسی قرار می گرفت و میانگین آنها بطور جداگانه ثبت می‌شد. جهت آنالیز اطلاعات و مقایسه بین دو گروه دیابتی و کنترل از Student T test و نرم افزار آماری SPSS استفاده گردید و اختلاف با P<۰/۰۵ معنی دار تلقی می‌شد.

نتایج

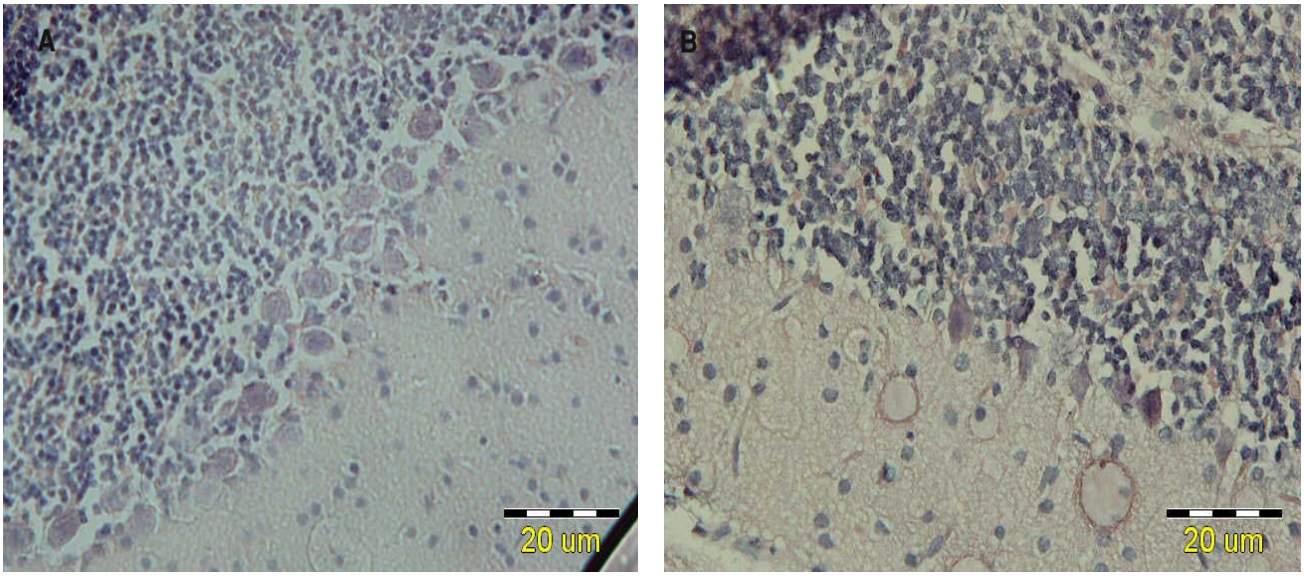
مقادیر پارامترهای مختلف در گروه نوزادان مادران دیابتی (ODM) و گروه کنترل در روزهای ۷ و ۱۴ پس از تولد در جدول شماره ۱ و مقادیر این پارامترها در روزهای ۲۱ و ۲۸ پس از تولد در جدول ۲ ثبت گردیده است.

وزن نوزادان متولد شده از مادران دیابتی به طور متوسط ۲۱/۲٪ بیشتر از نوزادان مادران گروه کنترل بود، به طوری که وزن نوزادان گروه دیابتی در روز ۷ نوزادی ۲۰٪ ، در روز ۱۴ نوزادی ۲۶/۵٪ ، در روز ۲۱ نوزادی ۱۹/۵٪ و در روز ۲۸ نوزادی ۱۸/۸٪ بیشتر از نوزادان گروه کنترل بود که در تمام موارد این افزایش معنادار است.

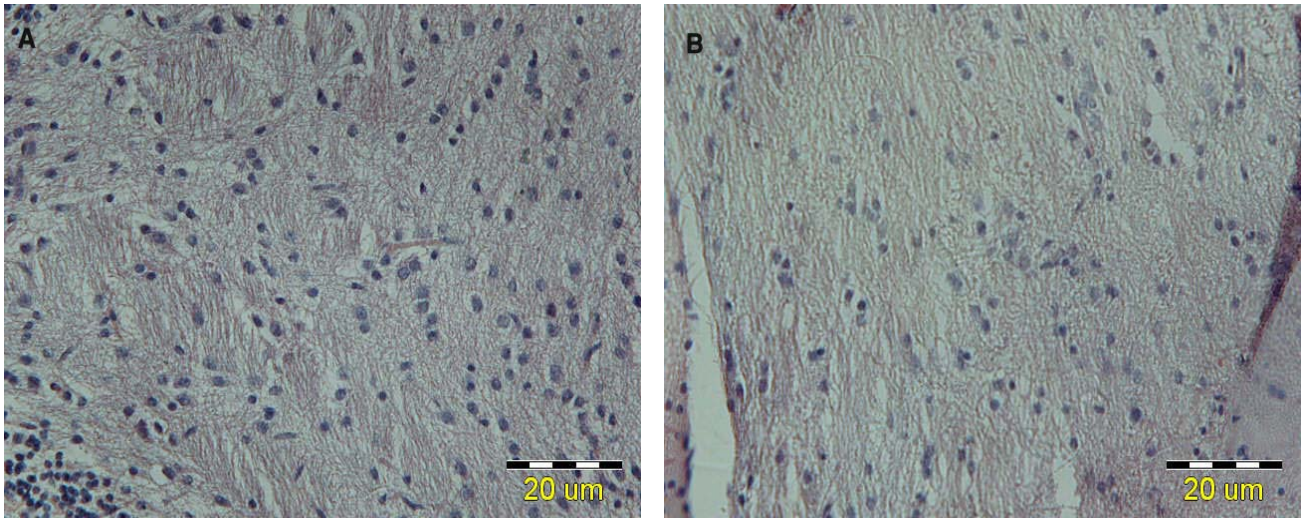
با توجه به جداول ۱ و۲ در روزهای مذکور مقدار پارامترهای ضخامت ماده خاکستری، ضخامت ماده سفید، تعداد سلولهای

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 21:28 IRST on Saturday September 23rd 2017

ماده خاکستری در واحد سطح، تعداد سلول های ماده سفید در واحد سطح و نسبت ماده خاکستری به سفید در گروه ODM نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است. البته قابل ذکر است که فقط در روز ۷ نوزادی تفاوت در ضخامت ماده سفید، تعداد سلولهای ماده خاکستری و سفید در واحد سطخ و نسبت ماده خاکستری به سفید بین دو گروه معنادار است. تصویر ۱ بیانگر کاهش تعداد سلولها در ماده خاکستری مخچه در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل می باشد. این کاهش سلولی خصوصاً در لایه پورکینج کاملاً مشخص است. تصویر ۲ کاهش تعداد سلولهای ماده سفید مخچه در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل را نشان می‌دهد.



شکل ۱: مقایسه تعداد سلولهای موجود در ماده خاکستری مخچه در دو گروه کنترل (تصویر چپ) و ODM (تصویر راست) در روز ۲۱ پس از تولد (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین).



شکل ۲: مقایسه تعداد سلولهای موجود در ماده سفید مخچه در دو گروه کنترل (تصویر چپ) و ODM (تصویر راست) در روز ۲۱ پس از تولد (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین).

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 21:28 IRST on Saturday September 23rd 2017

جدول ۱: مقایسه ابعاد و تعداد سلولهای موجود در مخچه در نوزادان مادران سالم و دیابتی در روزهای ۷ و ۱۴ پس از تولد

	۷ روز		۱۴روز	
	کنترل	ODM	کنترل	ODM
وزن نوزادان (gr)	۱۰/۱۳±۰/۲۵*	۱۲/۰۰±۰/۵۸*	۱۸/۵۳±۱/۹۸	۲۳/۳۸±۱/۵۵
ضخامت ماده خاکستری(μ)	۶۳۳/۴۶±۴۳/۱۸	۶۰۳/۳۴±۵۴/۴۱	۶۲۹/۲۸±۱۲/۰۸	۶۲۴/۱۱±۱۰/۱۵
ضخامت ماده سفید (μ)	۵۴/۵۰±۲/۰۷*	۴۷/۸۷±۸/۱۴	۶۵/۷۸±۸/۵۲	۶۳/۷۱±۶/۰۴
تعداد سلولهای ماده خاکستری (n/mm^2)	۱۴۴۵۲/۰۴±۱۸۸۵/۱۲*	۱۳۱۸۳/۲۰±۱۹۲۸/۰۲	۱۳۸۹۳/۱۲±۱۵۵۴/۸۰	۳۵۳۵/۴۱±۱۴۳۹/۲۲
تعداد سلولهای ماده سفید (n/mm^2)	۴۵۶۹/۳۸±۲۸۹/۰۹*	۴۰۱۲/۱۷±۲۳۴/۳۱	۴۰۵۱/۳۸±۱۹۲/۰۲	۳۹۰۹/۵۳±۲۰۷/۹۴
نسبت ماده خاکستری به سفید	۱۲/۶۵±۰/۴۴*	۱۱/۳۳±۰/۷۲	۱۰/۸۵±۱/۵۴	۱۰/۵۲±۱/۵۹

ODM به معنای نوزادان مادران دیابتی می باشد، علامت * نشانگر وجود اختلاف معنادار بین دو گروه کنترل و ODM می‌باشد(**P< ۰/۰۵**).

.جدول ۲: مقایسه ابعاد و تعداد سلولهای موجود در مخچه در نوزادان مادران سالم و دیابتی در روزهای ۲۱ و ۲۸ پس از تولد

	۲۱ روز		۲۸ روز	
	کنترل	ODM	کنترل	ODM
وزن نوزادان (gr)	۸۰۲۹±۲/۹۹*	۳۵/۶۵±۱/۹۲	۶۰/۱۲±۲/۷۲*	۷۱/۴۳±۲/۴۳
ضخامت ماده خاکستری (μ)	۶۶۲/۱۴±۶۴/۵۵	۶۵۳/۹۷±۷۲/۳۰	۶۷۶/۷۴±۴۶/۵۷	۶۶۹/۱۵±۳۹/۹۲
ضخامت ماده سفید (μ)	۷۵/۰۰±۱۰/۱۳	۷۳/۷۲±۱۱/۰۹	۷۸/۲۶±۶/۸۳	۷۶/۷۹±۷/۹۱
تعداد سلولهای ماده خاکستری (n/mm^2)	۱۳۲۶۸/۲۱±۱۶۸۸/۰۰	۱۳۱۵۹/۰۸±۱۷۲۳/۳۵	۱۲۰۳۶/۵۷±۷۸۹/۲۹	۱۱۹۶۲/۳۰±۸۵۷/۱۴
تعداد سلولهای ماده سفید (n/mm^2)	۳۶۸۲/۸۴±۳۲۵/۰۸	۳۶۱۵/۲۷±۳۵۳/۵۲	۳۳۳۵/۲۲±۲۴۷/۰۳	۳۲۶۶/۵۹±۲۶۱/۶۶
نسبت ماده خاکستری به سفید	۹/۱۲±۰/۲۸	۹/۰۵±۰/۲۹	۸/۵۵±۰/۹۰	۸/۴۹±۰/۹۲

ODM به معنای نوزادان مادران دیابتی می باشد، علامت * نشانگر وجود اختلاف معنادار بین دو گروه کنترل و ODM می‌باشد(**P <۰/۰۵**).

بحث

وزن بدن نوزادان مادران دیابتی بصورت معنادار بیشتر از گروه کنترل بود که این افزایش وزن را ماکروزمی می‌نامند. ماکرروزمی در اثر افزایش انتقال گلوکز و سایر مواد غذایی از مادر به جنین از طریق جفت انجام می‌شود(۱). در این حالت نوزادان مقدار زیادی چربی اضافی در شانه‌ها و تنه ذخیره می‌کنند(۱۶).

جداول۱ و ۲ نشان می‌دهد که دیابت روی فاکتورهای ارزیابی شده تأثیر گذاشته و از مقدار آنها می‌کاهد که در مواردی بصورت معنادار نمود پیدا می کند. مطالعات قبلی نشان داده است که در تمام اعضای بدن بجز در مغز ماکروزومی رخ می‌دهد(۱۶) که با نتایج این تحقیق نیز مطابقت دارد. دیابت نوع ۱ می‌تواند سبب اختلال و بی نظمی در ساختار مخچه و آسیب به آن گردد(۲۲) که مشخص گردیده در این اختلال میزان اتو-آنتی بادی ضد گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (Anti-GAD antibodies) در بدن افزایش می‌یابد(۲۳). همچنین اگر نوزادی به بیماری دیابت دچار شده باشد این عارضه سبب عدم تشکیل یا هیپوپلازی مخچه در نوزاد می‌گردد(۲۴).

در اثر هیپرگلسیمی عوارضی مثل تصلب شرائین و گرفتگی عروق در مغز رخ می‌دهد(۵) همچنین دیابت در سد خونی-مغزی اختلالاتی ایجاد می‌کند(۹) که این عوامل می تواند سبب نارسایی خون حاوی مواد غذایی و اکسیژن به سلولهای مغز گردد و آنها

را دچـار آسـیب کنـد. هیپرگلیـسمی باعـث کـاهش سـطح آنتی‌اکسیدانهای داخلی محافظ از جمله ملاتونین و ویتامین E می شود، پس تولید رادیکالهای آزاد افزایش می‌یابد کـه ایـن عامـل سبب صدمات زیادی به مغز خواهد شد(۱۰).

تحقیقات نشان می‌دهد جنینهـای مـادران دیـابتی ممکـن اسـت دچـار هیپربیلیروبینمـی (Hyperbillirubinemia) گردنـد(۱۶) و همچنـین مـشخص شـده اسـت کـه هیپربیلیروبینمـی در جنـین می‌تواند سبب نوعی انسفالوپتی بنام کرنیکتـروس (Kernicterus) شود که این عارضه در اثر ورود بیلیروبین غیر کانجوگه به خون و نفوذ آن از طریق سدخونی- مغزی به مغز مـی باشـد(۲۹). دیابـت نوع ۱ می‌تواند سبب ایجـاد ناهنجاریهـای ریـز سـاختاری در مـاده سفید مغز گردد که منجر به اختلالات درکـی نیـز مـی‌شـود(۱۱)، دیابت سبب آتروفی مغزی شـده و از تـراکم مـاده خاکـستری آن مـی‌کاهـد(۱۴)، همچنـین در اثـر دیابـت مـاده سـفید مغـز دچـار هیپراینتنسیتی می‌گـردد(۱۵). در اثـر دیابـت میـانگین حجـم مـاده حاکستری در برخـی نـواحی مغـز کـاهش مـی‌یابـد، همچنـین در نواحی دیگری از مغز.نیز از حجم ماده سفید کاسته می‌شـود(۲۶). همچنین دیابت حاملگی سبب کاهش تـراکم نورونهـا و تغییـر در ساختار هیپوکامپ می‌گردد(۲۵). بنابراین ماده خاکستری و سـفید مخچه و سلولهای آن نیز تحت تأثیر دیابت قرار می‌گیرند.

نتیجه‌گیری

در نهایت می‌توان گفت هیپرگلیسمی که در اثر دیابت مـادری در جنین رخ می‌دهد، اثرات زیانباری روی مخچـه دارد بطوریکـه دیابـت مـی‌توانـد سـبب کـاهش تعـداد سـلولها و ضـخامت مـاده خاکستری و سفید مخچه گردد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از دانشگاه شیراز بخاطر تأمین بودجه پژوهشی مـورد نیـاز تـشکر و قـدردانی مـی‌شـود. از آقـای بهمـن مغیثـی و خانم‌ها منصوره شمس و سعیده احمدی به خـاطر کمکهـای فنـی ایشان در این تحقیق تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع:

1- Jones CW. ***Gestational diabetes and its impact on the neonate***. Neonatal Network 2001; 20(6): 17-23.

2- pedersen J. ***The pregnant diabetic and her newborn: problems and management***. 2 nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1977:191-7.

3- Persson B, Hanson U. ***Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus***. Diabetes Care 1998 Aug; 21 Suppl 2: B79-84.

4- Wyngaarden JB, Smite LH. ***Cecil Textbook of medicine***. 16th ed, Philadelphia, W.B. Saunders Co 1982: 1053-71.

5- Harrison TR, Braunwal DE, Wilson JD. ***Harrison's principles of internal medicine***. 15th ed, New York: McGraw Hill 2000: 2109-42.

6- Fledman EL, Stevens MJ, Green DA. ***Pathogenesis of diabetic neuropathy***. Clin Neurosci 1997; 4:365-70.

7- Lapidot A, Haber S. ***Effect of endogenous ß-hydroxybutyrate on brain glucose metabolism in fetuses of diabetic rabbits, studied by C magnetic resonance spectroscopy***. Developmental Brain Research 2002 ;135:87-99.

8- Sima AA, Kamiya H, Li ZG. ***Insulin, C-peptide, hyperglycemia and central nervous system complications in diabetes***. Eur J Pharmacol 2004; 494(1): 77.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 21:28 IRST on Saturday September 23rd 2017

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 21:28 IRST on Saturday September 23rd 2017

9- Mooradian AD. ***Central nervous system complication of diabetes mellitus- a perspective from the blood brain barrier.*** Brain Res Rev 1997; 23(3): 210-18.

10- Baydas G, Canatan H, Turkoglu A. ***Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozocin-induced diabetes mellitus.*** J Pineal Res 2002;32: 225-30.

11- Kodl CT, Franc DT, Rao JP, Anderson FS, Thomas W. ***Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function***. Diabetes 2008; 57(11): 3083-9.

12- Ryan CM, Geckle MO, Orchard TJ. ***Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications***. Diabetologia 2003; 46(7): 940-8.

13- Biessels GJ, Vander Heide LP, Kamal A, Bleys RL, Gispen WH. ***Ageing and diabetes: implications for brain function.*** Eur J Pharmacol 2002;441: 1-14**.**

14- Musen G, Lyoo IK, Sparks CR. ***Effects of Type 1 Diabetes on Gray Matter Density as Measured by Voxel-Based Morphometry***. Diabetes 2006; 1(55): 326-33.

15- Weinger K, Jacobson AM, Musen G, Lyoo, IK. ***The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter***. Diabetologia 2008; 51(3): 417-25.

16- Cuningham FG, Lolo KG, Blome AL, Hat JC. ***William's obstetrics***. 22nd ed, New York, McGraw-Hill 2005: 1170-87.

17- Singh BS, Westfall TC, Devaskar SU. ***Maternal diabetes-induced hyperglycemia and acute intracerebral hyperinsulinism suppress fetal brain neuropeptide Y concentrations.*** Enodcrinology 1997; 138(3): 963-9.

18- Hepper PG, Leader LR***. Fetal habituation.*** Fetal Maternal Med Rev 1996; 8: 10-123.

19- Mulder EJH, Visser GHA. ***Growth and motor development in fetuses of women with type 1 diabetes.*** Early Hum Dev 1991;25: 91-115.

20- Meredith A, Fox MA, Chen RS, Holmes CS***. Gender differences in memory and learning in children with insuline-dependent diabetes mellitus (IDDM) over a 4-year follow-up interval***. J Pediatr psychol 2003 Dec; 28(8): 569-78.

21- Doherty NN, Hepper, PG, Hadden DR. ***Examining CNS functioning in fetuses of diabetic mothers***. Diabet Med 1998; 15(1): 47.

22- Iwasaki H, Sato R, Shichiri M, Hirata Y. ***A patient with type 1 diabetes mellitus and cerebellar ataxia associated with high titer of circulating anti-glutamic acid decarboxylase antibodies***. Endocr J 2001;48(2): 261-8.

23- Bayreuther C, Hieronimus S, Ferrari P, Thomas P, Lebrun C. ***Auto-immune cerebellar ataxia with anti-GAD antibodies accompanied by de novo late-onset type 1 diabetes mellitus***. Diabetes Metab 2008; 34(4 Ptt): 386-8.

24- Hoveyda N, Shield JP, Garrett C, Chong WK, Beardsall K, Bentsi-Enchill E, et al. ***Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome***. J Med Genet 1999; 36: 700-4.

25- Tehranipour M, Khakzad MR. ***effect of maternal diabetes on hippocampus neuronal density in neonatal rats***. Journal of Biological Sciences 2008; 8(6): 1027-32.

26- Northam EA, Rankins D, Lin A. ***Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset***. Diabetes Care 2009; 32(3): 445-50.

27- Szkudelski T. ***The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B Cells of the rat pancreas.*** Physiol Res 2001;50: 536-46.

28- Turner CD, Bagnara JT. ***General endocrinology***. 5 th ed, Philadelphia, WB Saunders Co 1971: 516-22.

29- Murry RK, Graner DK, Mayes PA, Rodwell VW. ***Harper's Illustrated Biochemistry***. 26th ed, New York: McGraw Hill 2003: 270-285.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 21:28 IRST on Saturday September 23rd 2017