اثرات استرس جداسازی از مادر در دوران شیرخوارگی بر هومئوستاز گلوکز در موش‌های صحرایی نر بالغ

سهیلا مقامی [۱](Ph.D)، فروزان صادقی‌محلی [۲](Ph.D)، حمیرا زردوز [*۱،۳](Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز مطالعات و آموزش علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: مواجهه با استرس در دوران شیرخوارگی ریسک ابتلا به اختلالات متابولیک، رفتاری و سایکولوژیک در دوره‌های بعدی زندگی را افزایش می‌دهد. در این راستا مطالعه حاضر به بررسی اثر استرس جداسازی از مادر بر غلظت‌های پلاسمایی گلوکز و انسولین و شاخص HOMA-IR (شاخص مقاومت به انسولین) در موش‌های صحرایی نر بالغ پرداخته است.

مواد و روش‌ها: حیوانات پس از تولد به دو گروه "با استرس" و "بدون استرس" تقسیم شدند. حیوانات گروه استرس از روز ۱ تا ۲۱ پس از تولد روزانه به مدت ۳ ساعت از مادر جدا می‌شدند، در حالی‌که حیوانات گروه بدون استرس کنار مادر می‌ماندند. در زمان بلوغ (۵۳ روزگی) سر حیوانات قطع و خونگیری جهت اندازه‌گیری غلظت‌های پلاسمایی انسولین، گلوکز و کورتیکوسترون انجام شد. هم‌چنین، شاخص HOMA-IR محاسبه شد.

یافته‌ها: استرس جداسازی از مادر در موش‌های بالغ، غلظت پلاسمایی گلوکز را افزایش داد، اما تغییر معنی‌داری در غلظت انسولین پلاسما ایجاد نکرد. شاخص HOMA-IR در حیواناتی که تحت استرس جداسازی از مادر قرار داشتند افزایش معنی‌داری نشان داد. هم‌چنین، حیوانات این گروه در هنگام بلوغ، سطح پایه کورتیکوسترون پلاسمایی بالاتری را نسبت به حیوانات گروه بدون استرس نشان دادند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد که استرس جداسازی از مادر در دوران شیرخوارگی احتمالاً از طریق تغییر در برنامه‌ریزی محور HPA موجب القاء مقاومت به انسولین و اختلال در هومئوستاز گلوکز در دوران بلوغ می‌شود که این تغییرات ممکن است زمینه‌ساز بروز بیماری‌های متابولیک گردند.

واژه‌های کلیدی: استرس جداسازی از مادر، کورتیکوسترون، انسولین، شاخص مقاومت به انسولین، گلوکز

مقدمه

تحقیقات انجام شده در سال‌های اخیر ارتباط بین شیوه زندگی و بروز بیماری‌های مزمن شایع از جمله بیماری‌های با منشاء اختلالات متابولیک را نشان می‌دهد. هر چند پیش زمینه‌های وراثتی ممکن است در بروز این قبیل بیماری‌ها نقشی داشته باشد اما بر اساس نتایج تحقیقات مختلف فاکتورهای غیر ژنتیکی مانند فاکتورهای محیطی نقش بسیار مهم‌تری را در بروز این قبیل بیماری‌ها ایفا می‌کنند. وجود تغییرات شدید در محیط پیرامونی موجود زنده که با واژه کلی استرس بیان می‌شود را می‌بایست از اصلی‌ترین فاکتورهای

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۹۹۷۱

Email: homeira_zardooz@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۳/۶

محیطی تاثیر گذار در بروز اختلالات متابولیک از جمله مقاومت به انسولین، هایپرانسولینمی و هایپرگلیسمی دانست [۲،۱]. بر اساس مطالعات گذشته تجربیات استرس‌زا در مراحل ابتدای زندگی نیز می‌تواند زمینه‌ساز بروز این اختلالات در دوره‌های بعدی زندگی شود [۳]. از آن‌جایی که سازماندهی مجدد و تکامل بافت اندوکرین پانکراس۲ تا ۳ هفته پس از تولد در حیوانات آزمایشگاهی نظیر موش‌های صحرایی و ۳ تا ۴ سال پس از تولد در انسان ادامه دارد، از این‌رو این دوره یک زمان بحرانی محسوب شده و اعمال هر گونه مداخله منفی از جمله استرس در این دوره آسیب‌پذیری در مراحل بعدی زندگی را افزایش می‌دهد [۴-۷].

لازم به توضیح است که در هنگام بروز وقایع استرس‌زا بخش‌های مختلف دستگاه استرسی شامل محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و سیستم سمپاتو آدرنال فعال شده و هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی (کورتیزول در انسان و کورتیکوسترون در جوندگان) و اپی‌نفرین به منظور مقابله با استرس در خون افزایش می‌یابند [۸]. در این راستا، مطالعات متعدد نشان داده است که استرس‌های اعمال شده در دوران شیرخوارگی می‌توانند حساسیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را به‌طور پایدار تغییر داده و سطوح پایه و یا تحریک شده‌ی کورتیکوسترون در هنگام بلوغ را تحت تاثیر قرار دهند [۹]. هم‌چنین بر اساس مطالعات محدود (انسانی یا حیوانی) استرس دوران شیرخوارگی بر هومئوستاز گلوکز در دوران بلوغ و یا بزرگسالی اثر می‌گذارد. در این راستا مطالعه انسانی در زنان و مردانی که در دوران خردسالی در معرض استرس فیزیکی قرار داشتند نشان داد که ارتباط نزدیکی بین خطر ابتلا به اختلالات متابولیکی نظیر دیابت نوع ۲ در بزرگسالی و درجه استرس فیزیکی دوران خردسالی وجود دارد [۱۱،۱۰]. در مطالعه‌ای که در میمون‌ها انجام شد، نوعی از استرس دوران شیرخوارگی به فرم ناامنی غذایی مادر در سن ۳ تا ۴ ماهگی به مدت ۱۶ هفته تحمل گلوگز را مختل کرد اما غلظت‌های گلوکز و انسولین پلاسما و نیز شاخص HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) به عنوان شاخص مقاومت به انسولین را در زمان پیش از بلوغ یعنی ۳ تا ۴ سالگی تغییر معنی‌داری نداد [۱۲]. در مطالعه حیوانی دیگر، ۲۱ روز استرس جداسازی موش‌ها از مادر، به عنوان یک استرس روانی، روزانه به مدت ۱۰ دقیقه به همراه استرس درد ناشی از تزریق، غلظت‌های گلوکز، کورتیکوسترون و ACTH پلاسما در دوران بلوغ را افزایش داد [۱۳]. از سوی دیگر، استرس جداسازی از مادر در روزهای ۳ تا ۷ پس از تولد (۰/۵ و ۸ ساعت در روز) تغییر معنی‌داری در غلظت‌های پلاسمایی گلوکز و انسولین در موش‌های صحرایی بالغ اسپراگ دالی ایجاد نکرد [۱۴]. با این وجود، غلظت انسولین پلاسما در موش‌های صحرایی ویستار بالغی که در روزهای ۲ تا ۲۱ پس از تولد (۳ ساعت در روز) در معرض استرس جداسازی از مادر قرار داشتند به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه کنترل کاهش یافت [۱۵]. در مطالعه دیگر تزریق اندوتوکسین باکتری سالمونلا (به‌عنوان نوع شدیدی از استرس دوره شیرخوارگی) در موش‌های صحرایی Wistarماده در روزهای سوم و پنجم پس از تولد، افزایش معنی‌داری در حساسیت به انسولین در هفته یازدهم پس از تولد ایجاد کرد و غلظت‌های پلاسمایی پایه و تحریک شده کورتیکوسترون و ACTH را افزایش داد [۱۶].

مطابق با یافته‌های ذکر شده در بالا احتمالاً استرس دوران شیرخوارگی می‌تواند فعالیت محور HPA و غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون را افزایش دهد [۱۷] و با توجه به اثرات تحریکی کورتیکوسترون بر گلوکونئوژنز کبدی و غیر فعال کردن گیرنده‌ی انسولین در سلول‌های عضلانی موجب القاء مقاومت به انسولین و افزایش غلظت گلوکز پلاسما گردد و از این طریق زمینه‌ساز ایجاد دیابت نوع ۲ شود [۱۸]. بنابراین اولاً باتوجه به حضور غیر قابل انکار استرس در زندگی امروزی که ممکن است گریبانگیر بچه‌ها در سال‌های اولیه زندگی شود و غالباً مزمن نیز می‌باشد (از جمله بستری شدن‌های طولانی نوزادان در بخش مراقبت‌های ویژه، دور بودن طولانی از مادر "استرس روانی"، گاواژ و بسیاری از پروسه‌های دردناک "استرس فیزیکی" و جداسازی زودرس

شیرخواره‌ها از مادران به‌دلیل شاغل بودن مادران و بسیاری از موارد دیگر)، در ثانی نظر به این‌که بر اساس مطالعات گذشته مواجهه با استرس دوران شیرخوارگی می‌تواند موجب افزایش غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون در هنگام بلوغ گردد، احتمال بروز مقاومت به انسولین و اختلال در هومئوستاز گلوکز نیز وجود دارد، ثالثاً مطالعات اندکی در زمینه ارتباط استرس پس از تولد و اختلالات مرتبط با متابولیسم گلوکز در زمان بلوغ انجام شده که به نتایج متناقضی و یا متفاوتی نیز انجامیده است، بنابراین در این تحقیق اثر استرس جداسازی از مادر در طول دوره شیرخوارگی، به عنوان یک استرس روانی مزمن، بر هومئوستاز گلوکز در دوران بلوغ مورد بررسی مجدد قرار گرفته است. در این راستا غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون به عنوان شاخص مهم استرس و غلظت‌های پلاسمایی ناشتای گلوکز و انسولین و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR Index) اندازه‌گیری شده است.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (IR.SBMU.SM.REC.1394.149) با رعایت استانداردهای مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. موش‌های صحرایی نر و ماده نژاد ویستار در حیوان‌خانه گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در دمای ۲۲±۳ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته تکثیر و نگهداری شدند. موش‌های بالغ نر (۲۵۰±۵۰ گرم) و ماده باکره (۱۸۰±۳۰ گرم) به منظور جفت‌گیری (در هر بار یک موش نر در کنار دو موش ماده) در یک قفس گذاشته شدند. ۲۴ ساعت بعد حیوان نر جدا شده و پس از حصول اطمینان از بارداری (با دیدن در پوش واژنی) روز صفر بارداری تعیین شد. پس از زایمان، زاده‌های نر از زایمان‌های مختلف به‌طور تصادفی در دو گروه "با استرس" و "بدون استرس" قرار گرفتند (۷ سر حیوان در هر گروه). حیوانات گروه "با استرس" روزانه به مدت ۳ ساعت (۱۲-۹ صبح) از روز ۱ تا ۲۱ بعد از تولد از مادر جدا شدند. به این صورت که بعد از خارج کردن مادر از قفس، حیوانات از قفسی که مادر در آن قرار داشت خارج می‌شدند و به یک قفس مشابه با دمای محیط ۳۰ تا ۳۲ درجه سانتی‌گراد انتقال می‌یافتند [۱۵]، در حالی‌که حیوانات گروه "بدون استرس" در کنار مادر می‌ماندند. پس از آخرین مواجهه با استرس (روز بیست ویکم پس از تولد) خونگیری پس از بی‌هوشی سبک با ایزوفلوران از گوشه چشم انجام شد [۱۹]. خون به لوله‌های اپندورف حاوی ماده‌ی ضد انعقاد هپارین (۵۰۰۰IU/ml، شرکت کاسپین تامین رشت، ایران) (۵ میکرولیتر به ازای هر میلی‌لیتر خون) منتقل و به منظور جداسازی پلاسما به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفوژ (Sigma، آلمان) شد. سپس پلاسما جهت اندازه‌گیری غلظت کورتیکوسترون، به عنوان شاخص استرس، در دمای ۸۰- نگهداری شد. در پایان شیرخوارگی (روز بیست ویکم پس از تولد) حیوانات هر دو گروه استرس دیده و بدون استرس از مادر جدا شده و به‌صورت ۲ تایی در قفس‌های جداگانه نگه‌داری شدند. پس از آن‌که حیوانات به بلوغ (۵۳ روزگی) رسیدند، حیوانات ناشتا به‌طور سبک با ایزوفلوران (شرکت Baxter، آمریکا) بی‌هوش شدند و پس از قطع سر نمونه خون آن‌ها جهت اندازه‌گیری غلظت‌های پلاسمایی انسولین، گلوکز و کورتیکوسترون جمع‌آوری گردید. آنگاه لوله‌های اپندورف حاوی خون به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ در دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفوژ شدند، پلاسما جدا شده و برای اندازه‌گیری پارامترهای مورد نظر در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

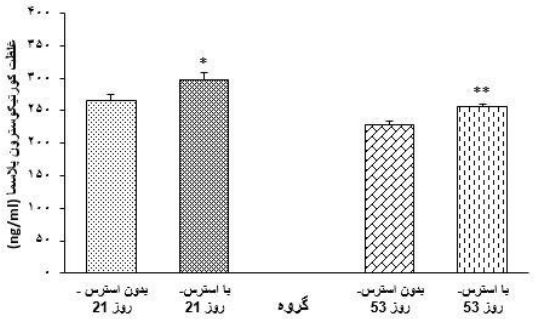
غلظت انسولین پلاسما با استفاده از کیت الایزای انسولین رت (شرکت Mercodia ، سوئد)، غلظت گلوکز پلاسما به روش گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت گلوکز (شرکت پارس آزمون، ایران) و غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون با استفاده از کیت الایزای کورتیکوسترون رت (شرکت Zellbio، آلمان) با استفاده از دستگاه Elisa reader (شرکت Dynatech، آمریکا) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات درون آزمونی برای سنجش انسولین، گلوکز و کورتیکوسترون به ترتیب ۳/۲٪، ۲/۸٪،

۶/۱٪ بود. جهت کمی کردن میزان مقاومت به انسولین از شاخص HOMA-IR به عنوان یک مدل ارزیابی هومئوستازیس استفاده شد. در این مدل طبق فرمول زیر از غلظت‌های ناشتای گلوکز و انسولین پلاسمای حیوانات به منظور محاسبه مقاومت به انسولین استفاده می‌شود [۸].

نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد بیان شد. به منظور بررسی نتایج از نرم‌افزار آماری Grafpad prism 6 استفاده شد. به منظور مقایسه‌ی تغییرات غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون در هر زمان معین بین گروه‌ها و مقایسه غلظت‌های پلاسمایی انسولین و گلوکز و شاخص HOMA-IR از آزمون Unpaired T-test استفاده شد. P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌دار بودن اختلافات در نظر گرفته شد.

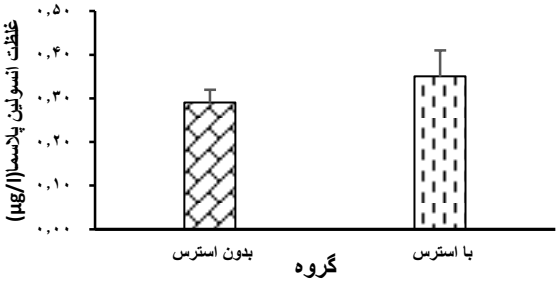
نتایج

غلظت کورتیکوسترون پلاسما پس از ۲۱ روز جداسازی از مادر در دوران شیرخوارگی، در گروه استرس دیده نسبت به گروه بدون استرس به طور معنی‌داری افزایش یافت (P<۰/۰۵) (شکل ۱). در زمان بلوغ (۵۳ روزگی) نیز غلظت پلاسمایی ناشتای کورتیکوسترون در گروه استرس دیده در مقایسه با گروه بدون استرس افزایش معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۱) (شکل ۱).

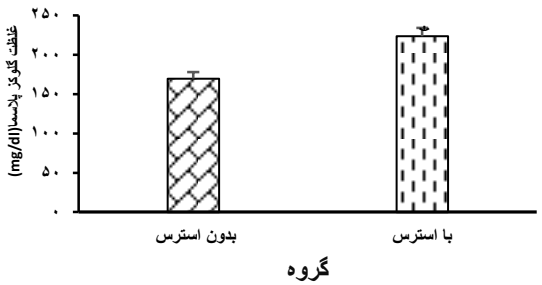


شکل ۱. اثر استرس جداسازی از مادر بر غلظت کورتیکوسترون پلاسما در روز ۲۱ ام پس از تولد و هنگام بلوغ (روز ۵۳). هر ستون بیانگر میانگین ± انحراف معیار استاندارد برای ۶ سر حیوان می باشد. *P<0.05و **P<0.01 اختلاف معنی دار نسبت به گروه بدون استرس در هر زمان

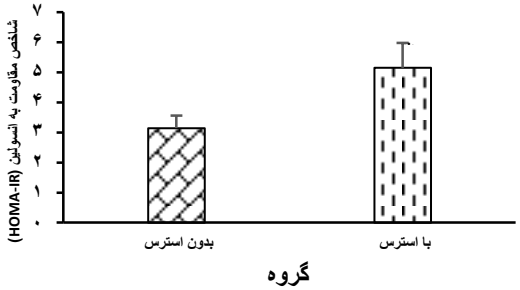
در زمان بلوغ (۵۳ روزگی) غلظت پلاسمایی ناشتای انسولین در گروه استرس دیده نسبت به گروه بدون استرس تفاوت معنی‌داری نشان نداد (شکل ۲). در حالی‌که، غلظت گلوکز پلاسما در گروه استرس دیده نسبت به گروه بدون استرس به طور معنی‌داری بیش‌تر بود (P<۰/۰۱) (شکل ۳). شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) نیز در گروه با استرس در مقایسه با گروه بدون استرس به طور معنی‌داری بالاتر بود (P<۰/۰۵) (شکل ۴).



شکل ۲. اثر استرس جداسازی از مادر بر غلظت انسولین پلاسما در زمان بلوغ (روز ۵۳). هر ستون بیانگر میانگین ± انحراف معیار برای ۷ سر حیوان می‌باشد.



شکل۳ . اثر استرس جداسازی از مادر بر غلظت گلوکز پلاسما در زمان بلوغ (روز ۵۳). هر ستون بیانگر میانگین ± انحراف معیار برای ۷ سر حیوان می‌باشد. **P<0.01 اختلاف معنی دار نسبت به گروه بدون استرس.



شکل ۴. اثر استرس جداسازی از مادر بر شاخص مقاومت به انسولین در زمان بلوغ (روز ۵۳). هر ستون بیانگر میانگین ± انحراف معیار برای ۷ سر حیوان می باشد. *P<0.05 اختلاف معنی دار نسبت به گروه بدون استرس

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که استرس جداسازی از مادر در موش‌های صحرایی نر بالغ، غلظت پلاسمایی گلوکز را افزایش داد اما تغییر معنی‌داری در غلظت انسولین پلاسما ایجاد نکرد. در این راستا شاخص HOMA-IR در حیواناتی که تحت استرس جداسازی از مادر قرار داشتند افزایش معنی‌داری نشان داد. این در حالی است که در حیوانات این گروه در هنگام بلوغ سطح پایه کورتیکوسترون پلاسما نسبت به حیوانات گروه بدون استرس افزایش معنی‌داری داشت.

افزایش غلظت پایه‌ی کورتیکوسترون در هنگام بلوغ در حیواناتی که با استرس جداسازی از مادر مواجه شدند، اثر پایدار استرس بر برنامه‌ریزی محور HPA در دوران حیاتی تکامل پس از تولد را نشان می‌دهد [۲۰]. در توافق با مطالعه‌ی حاضر Daneil و همکاران گزارش کردند که اعمال استرس جداسازی از مادر در دو هفته اول پس از تولد در رت‌های نژاد اسپراگ دالی غلظت پایه‌ی کورتیکوسترون پلاسما را در روز ۲۱ پس از تولد به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد [۲۱]. با این حال Koe و همکاران نشان دادند که اعمال این نوع استرس از روز ۲ تا ۱۴ پس از تولد در رت‌های نژاد ویستار غلظت پایه کورتیکوسترون را در ۵۶ روزگی نسبت به رت‌های بدون استرس تغییر نمی‌دهد [۲۰]. تفاوت مشاهده شده در نتایج احتمالاً به دلیل تفاوت در نژاد حیوانات و یا طول دوره‌ی اعمال استرس می‌باشد. به نظر می‌رسد افزایش غلظت پایه‌ی کورتیکوسترون پلاسما در هنگام بلوغ ناشی از اختلال عمل‌کرد محور HPA در حیواناتی است که با استرس جداسازی از مادر مواجه بودند. مکانیسم‌های متعددی ممکن است مسئول اختلال عمل‌کرد محور HPA باشند. به عنوان مثال اعمال استرس در دوره‌ی شیرخوارگی به‌وسیله‌ی کاهش تعداد گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در هیپوکامپ، می‌تواند موجب کاهش حساسیت سیستم فیدبکی محور HPA و افزایش غلظت پایه‌ی کورتیکوسترون در روز ۶۱ پس از تولد شود [۲۲]. از سوی دیگر افزایش غلظت کورتیکوسترون به دنبال استرس جداسازی از مادر، ممکن است ناشی از افزایش رهایش هورمون‌های CRH (cortcotropin releasing hormone) و ACTH (adrenocorticotropin hormone) و/ یا تغییر در پاسخ‌دهی غده‌ی آدرنال باشد [۲۳،۲۱]. در مطالعه حاضر نیز احتمالاً مکانیسم‌های فوق در بروز اثر استرس جدایی از مادر نقش دارد که مورد بررسی قرار نگرفته است. در این راستا پیشنهاد می‌شود به منظور تعیین اثر استرس جداسازی از مادر بر عمل‌کرد محور HPA در دوران بلوغ هر یک از اجزای دخیل در این سیستم در محیط و مرکز از جمله غلظت‌های پلاسمایی CRH، ACTH، وزن غده آدرنال، محتوای کورتیکوسترون و گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در مغز، مورد بررسی قرار گیرد.

در توافق با نتایج حاصل از مطالعه حاضر، Loizzo و همکاران گزارش کردند که ۲۱ روز استرس جداسازی موش‌ها از مادر روزانه به مدت ۱۰ دقیقه به همراه استرس درد ناشی از تزریق، غلظت‌های گلوکز، کورتیکوسترون و ACTH پلاسما را در دوران بلوغ افزایش می‌دهد [۱۳]. هم‌چنین در مطالعه‌ای که توسط Solas و همکاران روی رت‌های نر نژاد ویستار انجام شد، اعمال استرس جداسازی از مادر در روزهای ۲ تا ۲۱ پس از تولد، غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون را در ۳ ماهگی افزایش داد [۱۵]. در مقابل، استرس جداسازی از مادر در روزهای ۳ تا ۷ پس از تولد (۰/۵ و ۸ ساعت در روز) تغییر معنی‌داری در غلظت‌های پلاسمایی گلوکز، انسولین و کورتیکوسترون در موش‌های صحرایی بالغ اسپراگ دالی ایجاد نکرد [۱۴]. هم‌چنین، در مطالعه‌ی صادقی و همکاران اعمال استرس شوک الکتریکی در سن ۲ هفتگی به مدت ۵ روز (روزانه ۲ بار، روز ۱۳ تا ۱۸ پس از تولد) تغییری در غلظت‌های پلاسمایی انسولین، گلوکز و کورتیکوسترون و شاخص HOMA-IR در هنگام بلوغ ایجاد نکرد [۹]. از سوی دیگر، اعمال استرس جداسازی از مادر در رت‌های نر نژاد ویستار در روزهای ۲ تا ۲۱ پس از تولد، موجب کاهش معنی‌دار سطح انسولین پلاسما شد [۱۵].

شاید بتوان گفت که علت حصول نتایج متفاوت در مطالعات ذکر شده، تفاوت در شرایط محیطی انجام آزمایش یا گونه‌ی حیوان مورد مطالعه باشد. توانایی استرس در القاء اختلال متابولیکی در حیوانات و انسان از قبل شناخته شده است. در این ارتباط، Robertson و همکاران نشان داده‌اند که موش‌های تحت استرس دچار نقص در ترشح انسولین، کاهش توانایی جزایر لانگرهانس در ترشح انسولین و در نتیجه افزایش غلظت گلوکز پلاسما شده‌اند [۲۴]. محققان این امر را به اثر هورمون‌های استرسی مانند گلوکوکورتیکوئیدهای فوق کلیوی و نیز اپی‌نفرین و نوراپینفرین آزاد شده در حین و یا بعد از استرس نسبت داده‌اند [۲۵]. در این مطالعه نیز سطح بالای کورتیکوسترون پلاسما احتمالاً از طریق القاء مقاومت به انسولین [۲۶] موجب افزایش غلظت پلاسمایی گلوکز شده است و از سوی دیگر احتمالاً با کاهش توان ترشح انسولین از جزایر پانکراس، در پاسخ به گلوکز افزایش یافته، مانع از افزایش معنی‌دار غلظت پلاسمایی انسولین و تصحیح هیپرگلیسمی در حیوانات گروه استرس دیده گردیده است. بسیاری از مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدها با افزایش تولید ROS (reactive oxygen species) و آسیب اکسیداتیو همراه است [۲۷]. استرس اکسیداتیو القا شده نیز می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مختلف مانند افزایش TNFα و اسیدهای چرب آزاد با ایجاد اختلال در سیگنالینگ انسولین باعث القا مقاومت به انسولین و افزایش گلوکز خون شود [۲۸]. هم‌چنین گلوکوکورتیکوئیدها از طریق تحریک سرین کینازها و فسفریلاسیون گیرنده‌های انسولین و پروتئین سوسبسترای انسولین موجب کاهش فعالیت انسولین و اختلال در هومئوستاز گلوکز می‌شوند [۱۸]. در مطالعه حاضر اثر استرس جداسازی از مادر بر القا استرس اکسیداتیو و تغییرات احتمالی در مسیر سیگنالینگ انسولین مورد بررسی قرار نگرفته است که پیشنهاد می‌شود در تحقیقات بعدی انجام گیرد.

این مطالعه نشان می‌دهد که استرس جداسازی از مادر در دوران شیرخوارگی احتمالاً از طریق تغییر در برنامه‌ریزی محور HPA موجب اختلال در هومئوستاز گلوکز و القاء مقاومت به انسولین در دوران بلوغ می‌شود که این عوارض ممکن است زمینه‌ساز بروز اختلالات متابولیک نظیر سندرم متابولیک و دیابت بعد از بلوغ باشند.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه خانم سهیلا مقامی با شماره ثبت ۶۶۰ در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. از معاونت محترم پژوهشی و مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که حمایت مالی این تحقیق را به عهده داشتند تشکر به عمل می‌آید.

منابع

[1] Pyykkönen A-J, Räikkönen K, Tuomi T, Eriksson JG, Groop L, Isomaa B. Stressful life events and the metabolic syndrome. Diabet Care 2010; 33: 378-384.

[2] Wickrama KA, Lee T-K, O'Neal CW. Stressful life experiences in adolescence and cardiometabolic risk factors in young adulthood. J Adol Health 2015; 56: 456-463.

[3] Zeugmann S, Quante A, Popova-Zeugmann L, Kössler W, Heuser I, Anghelescu I. Pathways linking early life stress, metabolic syndrome, and the inflammatory marker fibrinogen in depressed inpatients. Psychiatr Danub 2012; 24: 57-65.

[4] Srinivasan M, Patel MS. Metabolic programming in the immediate postnatal period. Trends Endocrinol Metab 2008; 19: 146-152.

[5] Fowden AL, Hill DJ. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas. Br Med Bull 2001; 60: 123-142.

[6] Hill D, Strutt B, Arany E, Zaina S, Coukell S, Graham C. Increased and persistent circulating insulin-like growth factor II in neonatal transgenic mice suppresses developmental apoptosis in the pancreatic Islets 1. Endocrinology 2000; 141: 1151-1157.

[7] Hellerström C, Swenne I. Functional maturation and proliferation of fetal pancreatic β-cells. Diabetes 1991; 40: 89-93.

[8] Rostamkhani F, Zardooz H, Zahediasl S, Farrokhi B. Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats. J Zhejiang Univ Sci B 2012; 13: 904-912.

[9] Sadeghimahalli F, Karbaschi R, Zardooz H, Khodagholi F, Rostamkhani F. Effect of early life stress on pancreatic isolated islets' insulin secretion in young adult male rats subjected to chronic stress. Endocrine 2015; 48: 493-503.

[10] Lee C, Tsenkova V, Carr D. Childhood trauma and metabolic syndrome in men and women. Soc Sci Med 2014; 105: 122-130.

[11] Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Hibert ENL, Jun H-J, Todd TJ, Kawachi I, et al. Abuse in childhood and adolescence as a predictor of type 2 diabetes in adult women. Am J Prev Med 2010; 39: 529-536.

[12] Kaufman D, Banerji MA, Shorman I, Smith EL, Coplan JD, Rosenblum LA, et al. Early-life stress and the development of obesity and insulin resistance in juvenile bonnet macaques. Diabetes 2007; 56: 1382-1386.

[13] Loizzo S, Campana G, Vella S, Fortuna A, Galietta G, Guarino I, et al. Post-natal stress-induced endocrine and metabolic alterations in mice at adulthood involve different pro-opiomelanocortin-derived peptides. Peptides 2010; 31: 2123-2129.

[14] McPherson RJ, Mascher-Denen M, Juul SE. Postnatal stress produces hyperglycemia in adult rats exposed to hypoxia-ischemia. Pediatr Res 2009; 66: 278-282.

[15] Solas M, Aisa B, Mugueta MC, Del Río J, Tordera RM, Ramírez MJ. Interactions between age, stress and insulin on cognition: implications for Alzheimer's disease. Neuropsychopharmacology 2010; 35: 1664-1673.

[16] Nilsson C, Jennische E, Ho HP, Eriksson E, Bjorntorp P, Holmang A. Postnatal endotoxin exposure results in increased insulin sensitivity and altered activity of neuroendocrine axes in adult female rats. Eur J Endocrinol 2002; 146: 251-260.

[17] Sadeghi B, Sahraei H, Zardooz H, Alibeik H, Sarahian N. Effects of intra-amygdala memantine infusion on metabolic symptoms induced by chronic stress in male NMRI mice. Koomesh 2015; 16: 376-383.

[18] Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 2014; 43: 75-102.

[19] Zardooz H, Rostamkhani F, Zaringhalam J, Shahrivar FF. Plasma corticosterone, insulin and glucose changes induced by brief exposure to isoflurane, diethyl ether and CO2 in male rats. Physiol Res 2010; 59: 973.

[20] Koe AS, Salzberg MR, Morris MJ, O'Brien TJ, Jones NC. Early life maternal separation stress augmentation of limbic epileptogenesis: the role of corticosterone and HPA axis programming. Psychoneuroendocrinology 2014; 42: 124-133.

[21] Daniels W, Fairbairn L, Van Tilburg G, McEvoy C, Zigmond M, Russell V, et al. Maternal separation alters nerve growth factor and corticosterone levels but not the DNA methylation status of the exon 17 glucocorticoid receptor promoter region. Metab Brain Dis 2009; 24: 615-627.

[22] Uys J, Muller C, Marais L, Harvey B, Stein D, Daniels W. Early life trauma decreases glucocorticoid receptors in rat dentate gyrus upon adult re-stress: reversal by escitalopram. Neuroscience 2006; 137: 619-625.

[23] Bijani S, Najafi Abedi A, Ranjbaran M, Sadeghi Gharajeh Daghi S, Ghoshooni H, Zardooz H, et al. Effects of noise pollution stress during pregnancy on anatomical and functional brain cortex development of the offsprings of NMRI mice. Koomesh 2013; 14: 192-199.

[24] Robertson RP. Oxidative stress and impaired insulin secretion in type 2 diabetes. Curr Opin Pharmacol 2006; 6: 615-619.

[25] Havel PJ, Taborsky GJ Jr. The contribution of the autonomic nervous system to changes of glucagon and insulin secretion during hypoglycemic stress. Endocr Rev 1989; 10: 332-350.

[26] van Donkelaar EL, Vaessen KR, Pawluski JL, Sierksma AS, Blokland A, Cañete R, et al. Long-term corticosterone exposure decreases insulin sensitivity and induces depressive-like behaviour in the C57BL/6NCrl mouse. PLoS One 2014; 9: e106960.

[27] Costantini D, Marasco V, Møller AP. A meta-analysis of glucocorticoids as modulators of oxidative stress in vertebrates. J Comp Physiol B 2011; 181: 447-456.

[28] Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes 2015; 6: 456-480.

Effects of maternal separation stress on glucose homeostasis in pubertal male rats

Soheila Maghami (Ph.D)[1], Forouzan Sadeghimahalli (Ph.D)[2], Homeira Zardooz (Ph.D)[*1,3]
1 –Neurophysiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2 - Education Development Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
3 – Dept. of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 10 Mar 2017; Accepted:27 May 2017)

Introduction*:* Exposure to stress in postnatal period of life increases the risk of metabolic, behavioral and psychological disorders in later life. In this regard, the present study investigated the effects of maternal separation stress on plasma glucose and insulin concentrations and HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) index, in male rats at puberty.

Materials and Methods*:* After birth, the animals were divided into "stress" and "non-stress " groups. The stressed rats were separated from their mothers at postnatal days (PND 1 to 21, 3h/day), whereas non-stressed rats remained with their mothers. At puberty (day 53), the animals were decapitated and their blood samples collected to measure plasma concentrations of insulin, glucose and corticosterone. Moreover, HOMA-IR index was calculated.

Results*:* Maternal separation stress increased plasma glucose concentration in adult male rats, but did not significantly affect plasma insulin concentration. Notably, the HOMA-IR index in stressed rats showed a significant increase. Meanwhile, in the animals of this group, basal plasma corticosterone levels increased significantly compared to non-stressed animals.

Conclusion*:* This study shows that maternal separation during infancy period, possibly, through changes in HPA axis programming induces insulin resistance and impairs glucose homeostasis in puberty and these changes may predispose the rats to metabolic disorders.

Keywords*:* Maternal Separation, Corticosterone, Insulin, HOMA-IR index, Glucose

* Corresponding author. Tel: +98 21 22439971
homeira_zardooz@yahoo.com