فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال پانزدهم، شماره ۴، صفحه ۲۷۴ - ۲۶۳ (زمستان ۱۳۹۱)

بررسی نقش تستوسترون در مقاومت سلول‌های بتای پانکراس و کنترل قندخون در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

سهیلا منصورپور [۱]، ذبیح‌اله عزیزی [۱]، صدف عصایی [۱]، غلامحسین رنجبرعمرانی [۱*]

[۱] مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

چکیده

زمینه: بیماری دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیسم کربوهیدرات‌هاست که به‌علت نقص در ترشح انسولین توسط پانکراس و یا نقص در عملکرد گیرنده‌های انسولینی و یا هر دو ایجاد می‌گردد. در پژوهش کنونی به بررسی نقش تستوسترون در مقاومت سلول‌های بتای پانکراس در مقابل استرپتوزوتوسین پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۵۶ موش صحرایی نر بالغ با وزن متوسط ۲۲۰ گرم مورد بررسی قرار گرفتند. گروه ۱ (آب و غذای کافی)، گروه ۲ (تزریق روغن زیتون)، گروه ۳ (حیوانات دیابتی شده با استرپتوزوتوسین) گروه ۴ (حیوانات گنادکتومی شده)، گروه ۵ (گنادکتومی+استرپتوزوتوسین)، گروه ۶ (هورمون جنسی+استرپتوزوتوسین)، گروه ۷ (هورمون جنسی+استرپتوزوتوسین+هورمون جنسی) موش‌های صحرایی نر تستوسترون انانتات را به‌مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌مدت چهار هفته پیش از دیابتی شدن در گروه ۶ و به‌مدت چهار هفته پیش و دو هفته بعد از دیابتی شدن در گروه ۷ و به‌صورت تزریق عضلانی دریافت کردند. برای القاء دیابت در حیوانات داروی استرپتوزوتوسین (Streptozotocin)(S0130 Sigma-Ardrich; STZ) به‌مقدار ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که در بافر سیترات حل شده بود به‌صورت تک دوز و درون صفاقی تزریق گردید. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ صورت گرفت.

یافته‌ها: سطح گلوکز خون در گروه‌های ۶ و ۷ دریافت کننده هورمون نسبت به گروه ۳ (دیابتی شده) و گروه ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) کاهش معنی‌داری ($P\leq$۰/۰۰۱) نشان داد و انسولین سرم در گروه‌های ۶ و ۷ نسبت به گروه ۳ و گروه ۵ افزایش معنی‌داری داشت ($P\leq$۰/۰۱). تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای در گروه‌های ۶ و ۷ نسبت به گروه ۳ و گروه ۵ افزایش معنی‌داری ($P\leq$۰/۰۰۱) داشته است.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد که هورمون تستوسترون دارای اثرات حفاظتی بر روی سلول‌های بتای پانکراس در مقابل تخریب استرپتوزوتوسین می‌باشد.

واژگان کلیدی: تستوسترون، پانکراس، استرپتوزوتوسین، استریولوژی

دریافت مقاله: ۸۹/۱۱/۲۷- پذیرش مقاله: ۹۰/۲/۱۳

* شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

E-mail: hormone@sums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

مقدمه

بیماری دیابت یک بیماری متابولیکی است که با افزایش مزمن قندخون یا هیپرگلیسمی مشخص می‌شود و ناشی از اختلال ترشح و یا نقص عملکرد گیرنده‌های انسولینی یا هر دوی آنهاست (۱ و ۲).
دیابت با اختلال‌های مختلفی در متابولیسم گلوکز، پروتئین و چربی همراه است و افزایش مزمن قندخون موجب تخریب، اختلال عملکرد و نارسایی اعضای مختلف از قبیل چشم، قلب و عروق و کلیه می‌شود (۲ و۳).
همچنین در طی این بیماری تعدادی رادیکال آزاد و فعال تولید می‌شود که می‌تواند به مرور زمان بر روی سلول‌های بتای پانکراس تأثیرگذار بوده، باعث تخریب سلول‌های بتا و ایجاد دیابت نوع ۱ شود (۳). افزایش سطح رادیکال‌های آزاد و کاهش مکانیسم دفاع آنتی‌اکسیدانی موجب آسیب ارگانل‌های سلولی، آنزیم‌ها، افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و افزایش مقاومت انسولینی می‌گردد (۶-۴) و بیان ژن و فعالیت تعدادی از آنزیم‌های مؤثر در حذف گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)[1] و آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر سوپراکسید دیس‌موتاز و کاتالاز در بافت‌هایی نظیر کبد کم می‌شود (۷).
کاهش بیان ژن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی به‌نوعی موجب افزایش آسیب‌پذیری سلول‌های بتا و افزایش صدمات ناشی از رادیکال‌های آزاد و در نهایت مرگ سلول‌های بتا در بیماری دیابت نوع ۱ خواهد شد (۸). شیوع روزافزون دیابت در دنیا حدود ۲/۸ درصد گزارش شده است و علی‌رغم وجود داروهای مختلف به‌نظر می‌رسد که هنوز دیابت قندی و پیامد های مربوط به آن مهم‌ترین معضل پزشکی باشد (۹).
امروزه تحقیقات در زمینه پزشکی بر روی ترکیباتی متمرکز است که موجب افزایش فعالیت یا افزایش ترشح هورمون انسولین شود و یا بتواند اثرات انسولین را تقلید نماید و یا اینکه دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی بوده و به این ترتیب از عوارض دیابت بکاهد. از آنجائی‌که نتایج ضد و نقیضی در مورد تأثیرات متفاوتی که هورمون‌های جنسی می‌توانند در مقادیر مختلف و مدت زمان به‌کارگیری بر روی میزان غلظت پلاسمایی قندخون و انسولین سرم داشته باشند، در این پژوهش تأثیر هورمون جنسی تستوسترون انانتات در کنترل هیپرگلیسمی و مقاومت سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌کار

مدل حیوانی

تعداد ۵۶ موش صحرایی نر بالغ با وزن تقریبی ۲۲۰-۱۹۰ گرم از نژاد Sprague-Dawely(S.D) از خانه پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه و به اتاق نگهداری موش‌های صحرایی در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان نمازی شیراز منتقل شدند. حیوانات مورد نظر در شرایط آزمایشگاهی مناسب با درجه حرارت شبانه‌روزی به‌طور میانگین ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. آب و غذا در تمام طول آزمایش بدون هیچ محدودیتی در

[1] Reactive Oxygen Species

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

اختیار آنها قرار می‌گرفت. غذای موش‌ها از نوع غذای فشرده و ساخت شرکت سهامی خوراک دام و طیور پارس تهران بود، همچنین آب مصرفی موش‌ها، آب لوله‌کشی شهرستان بود. موش‌های صحرایی نر در ۷ گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

گروه ۱ (کنترل): که از آب و غذای کافی در طی دوره آزمایش استفاده کرده، هیچ‌گونه حلال یا عصاره‌ای دریافت نکردند.

گروه ۲ (شاهد کنترل، تزریق روغن زیتون): که به مدت ۴ هفته روزانه به‌مقدار ۰/۱ میلی‌لیتر روغن زیتون به‌صورت تزریق عضلانی دریافت کردند.

گروه ۳ (شاهد دیابتی شده): که تنها داروی استرپتوزوتوسین القاءکننده دیابت را دریافت کردند.

گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده): که تنها گنادکتومی شده و هیچ‌گونه حلال یا عصاره‌ای دریافت نکردند.

گروه ۵ (گنادکتومی+استرپتوزوتوسین): که علاوه‌بر اینکه گنادکتومی شدند داروی استرپتوزوتوسین را دریافت کردند.

گروه ۶ (هورمون جنسی+استرپتوزوتوسین): که در ابتدا به‌مدت ۴ هفته روزانه موش‌های صحرایی نر هورمون تستوسترون انانتات را به‌مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۱۰) و به‌صورت تزریق عضلانی دریافت کردند و سپس داروی استرپتوزوتوسین را دریافت کردند.

گروه ۷ (هورمون جنسی+ استرپتوزوتوسین+ هورمون جنسی): حیوانات مورد نظر در این گروه علاوبر دریافت هورمون تستوسترون انانتات به‌مدت ۴ هفته، یک روز بعد از تزریق استرپتوزوتوسین مجددا به‌مدت ۲ هفته دیگر روزانه هورمون تستوسترون انانتات را به‌مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند.

هورمون جنسی مورد استفاده: هورمون مورد استفاده در این پژوهش شامل آمپول تستوسترون انانتات ۱۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر ساخت شرکت داروسازی ابوریحان بود.

نحوه گنادکتومی در موش‌های صحرایی نر: در مورد موش‌های نر، عمل Orchiectomy به‌کمک روش جراحی استاندارد و بیهوشی توسط کتامین هیدروکلرید صورت گرفت. در این روش یک برش کوچک در ناحیه پوست بیضه زده شد و سپس به آرامی و به کمک فشار دو انگشت شصت و سبابه در این ناحیه، بیضه‌ها به بیرون هدایت شدند. به‌منظور جلوگیری از خون‌ریزی و به‌کمک نخ بخیه ۳/۰ از جنس سیلک، کمی بالاتر از ناحیه‌ای که قرار بود برش زده شود، (Spermatic cord) دو بار گره زده شد و سپس به‌وسیله قیچی جراحی بیضه‌ها و اپیدیدیم جدا گردید. در نهایت، پوست بیضه بخیه زده شد (۱۰ و ۱۱).

روش القای دیابت

داروی استرپتوزوتوسین STZ;S0130Sigma(Ardrich) به‌مقدار ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که در (بافر سیترات ۰/۰۱M و (PH=۴/۵) با غلظت ۲۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) حل شده بود، به‌صورت تک دوز و درون صفاقی به موش‌های صحرایی تزریق شد (۱۲). مبنای دیابتی شدن میزان بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر قندخون در نظر گرفته شد (۱۳). بعد از گذشت ۲ هفته از تزریق داروی استرپتوزوتوسین و القای دیابت حیوانات مورد نظر کشته شدند.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

نمونه‌گیری از خون و اندازه‌گیری گلوکز و انسولین

موش‌های صحرایی در مراحل اول و دوم بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی با قرار گرفتن در جار شیشه‌ای حاوی پنبه و اتر بیهوش شدند (۱۴). قبل از شروع خون‌گیری حیوانات به‌وسیله ترازوی معمولی با دقت ۰/۱ گرم وزن می‌شدند. سپس حیوان مورد نظر را در جعبه Restway قرار داده و با برش زدن انتهای دم توسط اسکارپل عمل خون‌گیری از دم انجام شد.

پس از اتمام دوره در آخرین مرحله، خون‌گیری از قلب حیوان صورت گرفت. خون جمع‌آوری شده در لوله‌های استریل ویژه خون‌گیری به‌وسیله دستگاه سانتریفوژ با دور ۳۰۰۰ در دقیقه و به‌مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ گردید و سرم آن به‌وسیله سمپلر و سرسمپلر جدا و در لوله‌های مخصوص سرم‌گیری تا زمان سنجش گلوکز و انسولین در دمای ۷۰- درجه نگهداری شد. گلوکز سرم به‌روش آنزیماتیک کالریمتری و با استفاده از کیت گلوکز شرکت Biosystem اسپانیا و انسولین سرم به‌روش RIA و با استفاده از کیت حساس انسولین رت ساخت شرکت GRG آلمان اندازه‌گیری شد.

آماده‌سازی بافت

بعد از خون‌گیری از قلب حیوان، از راه بطن چپ، ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول بافر شده‌ی فرمالدیید (چهار درصد) در مدت ۵ دقیقه و با فشار ۱۲۰ میلی‌متر جیوه، به دستگاه گردش خون جاندار وارد شد. برای خروج خون و محلول، دهلیز راست نیز باز گردید. پس از ثبوت کامل بافت‌ها، پانکراس حیوان جهت برش‌گیری و رنگ‌آمیزی خارج شد (۱۵).

استریولوژی

برای مطالعات استریولوژیک تعیین نحوه برش‌گیری از مقاطع بافتی دارای اهمیت است. در این مطالعه از روش Orientator Clock برای برش بافت‌ها استفاده شد برش‌های تهیه شده از نوع، Isotropic Uniform Random (IUR) بودند. به‌طور خلاصه، هر پانکراس، در آغاز بر روی مرکز دایره‌ای که از ۱ تا ۹۹ قسمت مساوی تشکیل شده بود، گذاشته شد.

پس از انتخاب یک عدد به‌صورت تصادفی، در اینجا ۶۱ در امتداد قطر مربوطه برش زده شد. سپس قطعات به‌دست آمده از قسمت سطح صاف و برش خورده خود بر روی دایره دوم که از ۱ تا ۹۹ قسمت نامساوی تشکیل شده بود، قرار گرفتند و دوباره با انتخاب یک عدد تصادفی، در اینجا ۳۰ مجددا در امتداد این زاویه برش زده می‌شود، سپس نمونه‌ها و قطعات به‌دست آمده در آگار یا پارافین جهت قالب‌گیری و برش‌گیری توسط میکروتوم گذاشته شده و برش‌های ۵ و ۱۵ میکرونی از هر بافت تهیه شد و در پایان به‌روش هماتوکسیلین ـ ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شد.

الف: روش محاسبه حجم بافت پانکراس با استفاده از اصول کاوالیه: در این روش پس از آنکه تصویر نمونه‌ها روی میز کار انداخته شده، شبکه نقاط استاندارد به‌طور تصادفی روی تصویر انداخته شد و برای محاسبه حجم پانکراس و حجم جزایر، شمارش نقاط با استفاده از اصول کاوالیه[2] صورت گرفت و حجم با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

[2] Cavalieri's Principle

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

$$V=\frac{\sum p\times a(point)\times t}{M^2}$$

در این فرمول ∑p تعداد نقاطی است که با بافت موردنظر برخورد کرده باشند. a(point) مساحت مربوط به اطراف هر نقطه است. t ضخامت متوسط برش و M2 مربع بزرگ‌نمایی است (۱۶).

ب: روش محاسبه تعیین چگالی عددی و تعداد مطلق سلول‌های جزایر پانکراس:

$$Nv=\frac{\sum Q}{a(Frame)\times h\times\sum p}$$

∑Q مجموع سلول‌های شمارش شده جزایر به‌وسیله Counting Frame مربوط به یک بافت کامل پانکراس می‌باشد.

∑p مجموع فریم‌های شمارش شده در برخورد با جزایر پانکراس می‌باشد. a(Frame) مساحت فریم انتخاب شده با توجه به بزرگ‌نمایی M می‌باشد و h ارتفاع Disector و ضخامتی که در آن سلول‌ها شمارش می‌شدند که در اینجا در حدود ۵ میکرومتر می‌باشد. برای محاسبه تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای پانکراس از فرمول زیر استفاده شد (۱۶).

$N=Nv\times V$

تجزیه و تحلیل آماری

برای مقایسه‌ی متغیرها در گروه‌های مختلف، از آنالیز آماری SPSS (SPSS Inc، Chicago، Il، USA) ویرایش ۱۶ و آزمون t-test در سطح معنی‌دار ($p\leq ۰/۰۵$)استفاده شد.

یافته‌ها

سطح گلوکز خون در گروه‌های ۶ و ۷ (دریافت کننده هورمون تستوسترون انانتات) نسبت به گروه ۳ (شاهد دیابتی شده) و گروه ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P\leq ۰/۰۰۱$). کاهش قندخون در گروه ۷ که هورمون تستوسترون را ۲ هفته دیگر بعد از تزریق استرپتوزوتوسین نیز دریافت کرده بودند بیشتر از گروه ۶ بود که تنها قبل از دیابتی شدن هورمون را دریافت کرده بودند. اما این کاهش معنی‌دار نبود.

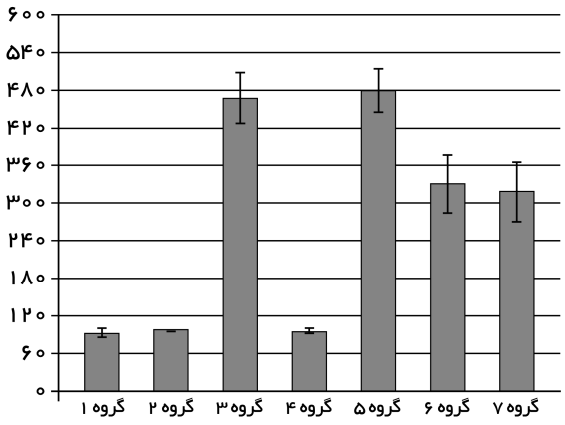
همچنین گروه ۵ قند بیشتری نسبت به گروه ۳ نشان داد هر چند که این افزایش نیز معنی‌دار نبود (جدول۱) (نمودار الف).

جدول ۱) نتایج به‌دست آمده از میزان قندخون در موش‌های صحرایی نر بر حسب میلی‌گرم/دسی لیتر در مراحل اول (قبل از انجام پژوهش) دوم (بعد از تزریق هورمون) و سوم (بعد از دیابتی شدن).

گروه‌های مختلف (موش‌های نر)	مرحله اول میلی‌گرم/دسی‌لیتر	مرحله دوم میلی‌گرم/دسی‌لیتر	مرحله سوم میلی‌گرم/دسی‌لیتر	تعداد نمونه
گروه ۱ (کنترل)	۴/۴±۸۶/۴	۴/۵±۸۸/۶	۷/۰±۹۲/۸	۸
گروه ۲ (روغن زیتون)	۳/۴±۸۹/۰	۳/۰±۹۵/۰	۲/۳±۹۶/۶	۸
گروه ۳ (استرپتوزوتوسین)	۴/۱±۵/۸۹	۹۵/۳±۶/۵	*۴۰/۱±۴۶۷/۸	۸
گروه ۴ (گنادکتومی شده)	۲/۵±۸۷/۲	۶/۰±۹۲/۲	۴/۳±۹۵/۶	۸
گروه ۵ گنادکتومی+استرپتوزوتوسین	۴/۱±۹۱/۶	۴/۶±۹۰/۳	*۳۴/۸±۴۸۰/۶	۸
گروه ۶ تستوسترون+استرپتوزوتوسین	۵/۰±۸۹/۱	۵/۰±۹۱/۷	*۴۶/۹±۳۳۰/۳	۸
گروه ۷ تستوسترون+استرپتوزوتوسین+تستوسترون	۵/۳±۹۱/۰	۴/۳±۹۰/۵	*۴۸/۱±۳۱۷/۶	۸

*اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (روغن زیتون) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده) ($P<۰/۰۵$).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]



نمودار الف) مقایسه میانگین قندخون در حیوانات

انسولین خون در حیوانات(مرحله سوم). داده‌ها به صورت میانگین±خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.*نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه۱ (کنترل)، گروه۲(روغن زیتون)وگروه۴(شاهد گنادکتومی شده)(P<۰/۰۵)***نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه۱ (کنترل)، گروه۲(روغن زیتون)وگروه۴ (شاهد گنادکتومی شده)(P<۰/۰۰۱)

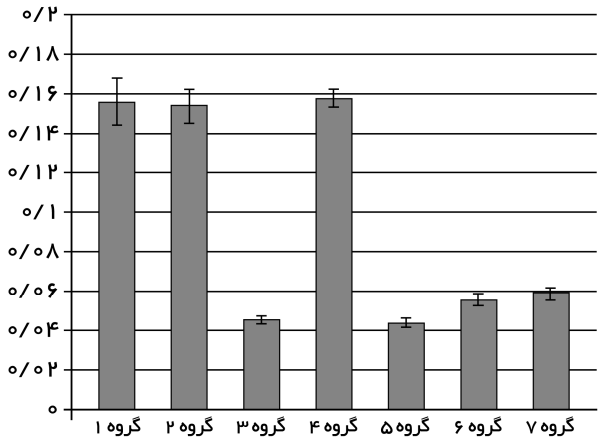
میزان سرم انسولین خون در گروه‌های ۶ و ۷ (دریافت‌کننده هورمون تستوسترون انانتات) در مرحله سوم، افزایش معنی‌داری نسبت به گروه ۳ (شاهد دیابتی شده) و گروه ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) (P≤۰/۰۰۱) (P≤۰/۰۵) نشان داد (جدول۲) (نمودار ب). حجم پانکراس در گروه‌های مختلف مورد آزمایش تقریبا یکسان بوده و تغییرات معنی‌داری را نشان نداده است. همچنین تعداد جزایر پانکراس در گروه‌های مختلف نسبت به گروه کنترل تغییرات معنی‌داری را نشان نداده است. حجم جزایر در گروه ۳ (شاهد دیابتی شده)، گروه ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) و گروه‌های ۶ و ۷ دریافت کننده تستوسترون انانتات نسبت به گروه ۱ (کنترل) کاهش معنی‌داری را (P≤۰/۰۵) (P≤۰/۰۱) (P≤۰/۰۰۱) نشان داده است.

حجم پانکراس در گروه‌های ۶ و ۷ (دریافت کننده تستوسترون انانتات) کمی بیشتر از گروه ۳ (دیابتی شده) و گروه ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) می‌باشد، اما این تغییر معنی‌دار نمی‌باشد. تعداد مطلق سلول‌های جزایر پانکراس در گروه‌های ۳ (شاهد دیابتی شده)، ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) و گروه‌های ۶ و ۷ (دریافت کننده تستوسترون انانتات) نسبت به گروه ۱ (کنترل) کاهش معنی‌داری را (P≤۰/۰۱) (P≤۰/۰۵) (P≤۰/۰۰۱) نشان داده است. همچنین تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای در گروه‌های ۶ و ۷ (دریافت‌کننده تستوسترون انانتات) نسبت به گروه‌های ۳ (شاهد دیابتی شده) و ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) افزایش معنی‌داری (P≤۰/۰۵) (P≤۰/۰۰۱) داشته است.

جدول ۲) نتایج به‌دست آمده از غلظت انسولین سرم درموش‌های صحرایی نر برحسب نانو گرم/ میلی لیتر

گروه‌های مختلف	غلظت سرمی انسولین مرحله سوم(نانوگرم/میلی-لیتر)	تعداد نمونه
گروه ۱ (کنترل)	۰/۰۱۲±۰/۱۵۶	۸
گروه ۲ (روغن زیتون)	۰/۰۰۹±۰/۱۵۴	۸
گروه ۳ (استرپتوزوتوسین)	*۰/۰۰۲±۰/۰۴۵	۸
گروه ۴ (گنادکتومی شده)	۰/۰۰۵±۰/۱۵۸	۸
گروه ۵ (گنادکتومی+استرپتوزوتوسین)	*۰/۰۰۲±۰/۰۴۳	۸
گروه ۶ (تستوسترون+استرپتوزوتوسین)	*۰/۰۰۳±۰/۰۵۵	۸
گروه ۷(تستوسترون+استرپتوزوتوسین+تستوسترون)	*۰/۰۰۷±۰/۰۵۸	۸

* اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (روغن زیتون) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده) (P<۰/۰۵)

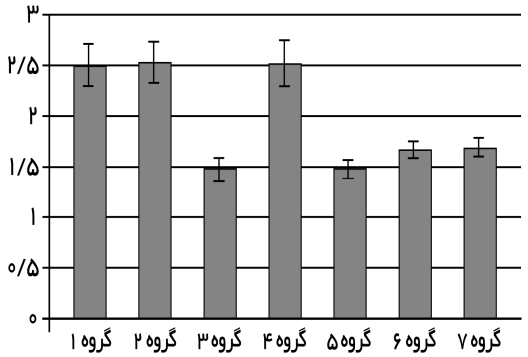


نمودار ب) مقایسه میانگین غلظت سرمی

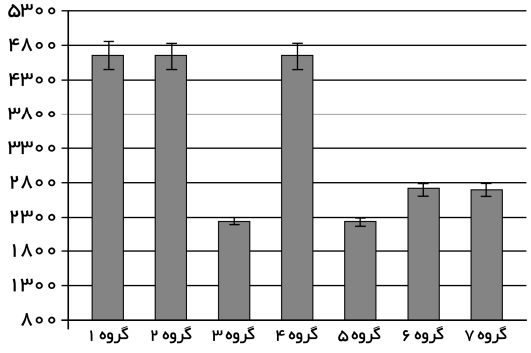
انسولین خون در حیوانات (مرحله سوم). داده‌ها به صورت میانگین±خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.*نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه۱ (کنترل)، گروه۲(روغن زیتون) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده)(P<۰/۰۵)***نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه۱ (کنترل)، گروه ۲ (روغن زیتون) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده)(P<۰/۰۰۱)

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

تعداد مطلق سلول‌های جزایر پانکراس در گروه دریافت‌کننده تستوسترون انانتات به‌مدت ۴ هفته قبل از تزریق STZ تفاوت معنی‌داری نسبت به گروهی که علاوه‌بر این ۴ هفته، به‌مدت ۲ هفته دیگر بعد از تزریق STZ هورمون تستوسترون را دریافت کردند، وجود ندارد (نمودار پ و ت)(جدول ۳)(شکل‌های میکروسکوپی ۱ و ۲).



نمودار پ) مقایسه میانگین حجم پانکراس در حیوانات
داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.
* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (روغن زیتون) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده)(P<۰/۰۵) **نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (روغن زیتون) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده)(P<۰/۰۱). *** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (روغن زیتون) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده) (P<۰/۰۰۱).

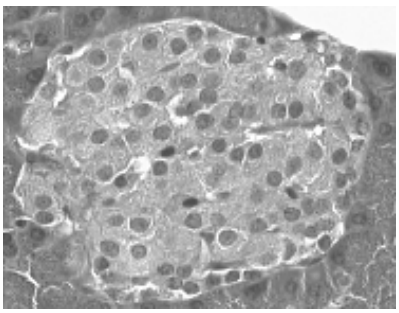


نمودار ت) مقایسه میانگین تعداد مطلق سلول‌های جزیره ای در حیوانات(مرحله سوم)
داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.
* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (روغن زیتون) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده)(P<۰/۰۵) **نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (روغن زیتون) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده)(P<۰/۰۱). *** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (روغن زیتون) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده) (P<۰/۰۰۱).

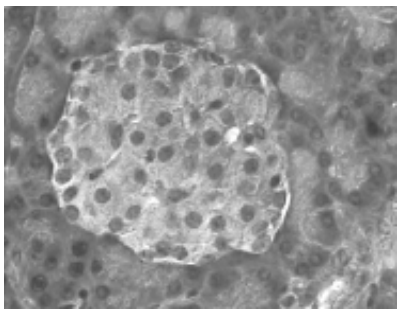
جدول ۳) نتایج به‌دست آمده از حجم پانکراس و حجم جزایر پانکراس بر حسب میلی‌متر مکعب، تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای و تعداد جزایر پانکراس در موش‌های صحرایی نر

گروه‌های مختلف	حجم کل پانکراس میلی‌متر مکعب	حجم جزایر پانکراس میلی‌متر مکعب	تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای	تعداد جزایر پانکراس
گروه ۱(کنترل)	۲۲/۷±۰/۲	۲/۵۰±۰/۲۱	۲۰۸/۲±۴۶۳۹/۸	۲۳/۶ ±۰/۹
گروه ۲(روغن زیتون)	۲۲/۵±۰/۲	۲/۵۳±۰/۲۰	۱۹۸/۳±۴۶۳۴/۱	۲۲/۷±۰/۹
گروه ۳(استرپتوزوتوسین)	۲۱/۹±۰/۱	*۱/۴۷±۰/۱۲	*۲۲۳۰/۶ ±۵۲/۶	۲۰/۹±۰/۵
گروه ۴(گنادکتومی شده)	۲۲/۱±۰/۲	۲/۵۲±۰/۲۳	۱۸۹/۹±۴۶۳۳/۹	۲۲/۹±۰/۹
گروه ۵ (گنادکتومی+استرپتوزوتوسین)	۲۱/۲±۰/۱	*۱/۴۸±۰/۰۹	*۵۳/۳±۲۲۱۲/۵	۲۰/۱±۰/۵
گروه ۶ (تستوسترون+استرپتوزوتوسین)	۲۲/۴±۰/۱	*۱/۶۸±۰/۰۸	۱۰۰/۰±۲۶۸۴/۰	۲۱/۱±۰/۳
گروه ۷ (تستوسترون+استرپتوزوتوسین+تستوسترون)	۲۲/۳±۰/۱	*۱/۷۰±۰/۰۹	*۲۶۸۸/۴±۹۵/۳	۲۰/۶±۰/۳

* اختلاف معنی‌دار با گروه ۱(کنترل)، گروه ۲(روغن زیتون) و گروه ۴(شاهد گنادکتومی شده) (P<۰/۰۵)

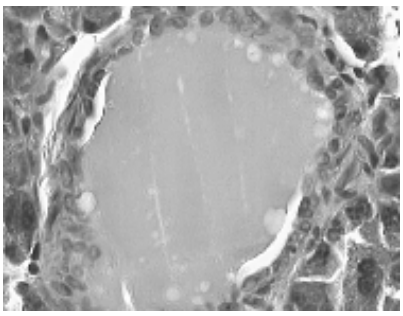


الف

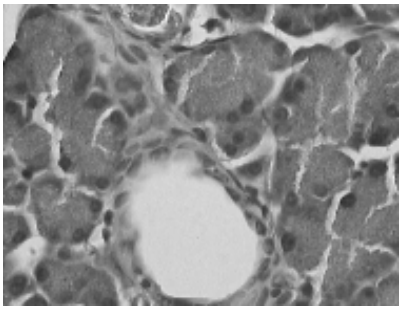


ب

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

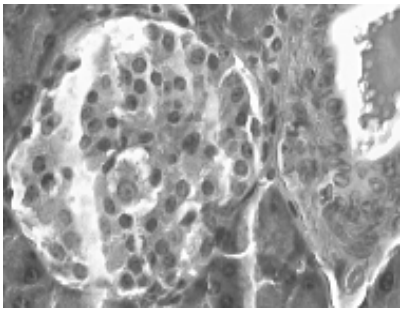


پ

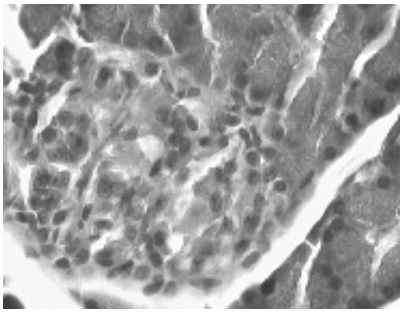


ت

شکل ۱) تصاویر میکروسکوپ نوری پانکراس در موش‌های صحرایی نر
الف) گروه ۱ (کنترل) (پانکراس طبیعی)، ب) گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده)(پانکراس طبیعی)، پ) گروه ۳ (شاهد دیابتی شده)(تخریب سلول‌های بتای پانکراس)،
ت) گروه ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) (تخریب سلول‌های بتای پانکراس)



ج



چ

شکل ۲) تصاویر میکروسکوپ نوری پانکراس در موش‌های صحرایی نر
ج و چ) گروه ۶ و ۷ دریافت‌کننده هورمون تستوسترون انانتات (مقاومت سلول‌های بتای پانکراس)

بحث

استفاده از گروه ۲ (تزریق روغن زیتون) صرفا جهت بررسی تأثیر استرس تزریق دارو بر تخریب سلول‌های بتا و احیانا افزایش قندخون حیوانات و همچنین بررسی اثر روغن زیتون در مقاومت سلول‌های بتای پانکراس بوده است که با مشاهده نتایج و مقایسه آن با گروه ۱ (کنترل) به‌نظر می‌رسد که در مدت انجام این آزمایش استرس تزریق دارو تأثیری بر میزان قندخون حیوانات نداشته است و روغن زیتون نیز بی‌اثر بوده است و افزایش قندخون حیوانات مورد مطالعه فقط در نتیجه استفاده از استرپتوزوتوسین و تخریب سلول‌های بتا بوده است.

گروه‌های دریافت کننده تستوسترون مقاومت بیشتری را نسبت به دیابتی شدن نشان دادند و قندخون کمتری را نسبت به گروه شاهد دیابتی نشان دادند. تستوسترون باعث افزایش حساسیت بافت‌ها در جذب گلوکز خون می‌شود. همچنین باعث کاهش مقاومت انسولینی در جنس نر می‌شود. بنابراین هر چه قدر انسولین در اختیار فرد باشد در حضور هورمون تستوسترون مؤثر بوده و کارایی دارد (۱۷).

تستوسترون سرعت تبدیل گلوکز خون به منابع سلولی گلیکوژن را افزایش می‌دهد (۱۸). بنابراین به‌نظر می‌رسد که مقدار بالای هورمون نیز تأثیر مثبتی بر روی گلوگز خون داشته و سبب ایجاد اختلال در متابولیسم کربوهیدرات نشده است. از سوی دیگر مطالعات وجود تعداد فراوان گیرنده‌های آندروژنی را در سلول‌های بتای پانکراس ثابت کرده است و از آنجا که هورمون‌های استروئیدی دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قدرتمندی هستند. می‌توان نتیجه گرفت که تستوسترون با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

می‌تواند از تخریب بیشتر سلول‌های بتای پانکراس در مقابل استرپتوزوتوسین جلوگیری کرده و به این‌ترتیب از هیپرگلیسمی بیشتر جلوگیری کند (۱۹). شاید به همین علت گروه‌های گنادکتومی قندخون بیشتری را نسبت به گروه شاهد دیابتی نشان دادند هرچند این افزایش معنی‌دار نبود.

در مطالعه کنونی سطوح انسولینی سرم در مرحله سوم در گروه‌های دریافت کننده هورمون در موش‌های صحرایی دریافت کننده تستوسترون انانتات افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد دیابتی نشان داد. در مورد هورمون تستوسترون به‌نظر می‌رسد که این هورمون به واسطه گیرنده‌های آندروژنی خود در سلول‌های بتای پانکراس و نیز افزایش فعالیت پروموتور I انسولین، بر روی رونویسی ژنی انسولین تأثیرگذار بوده و باعث افزایش انسولین سرم شود (۲۰). همچنین تستوسترون با تحریک افزایش کلسیم داخل سلولی مربوط به سلول‌های بتای پانکراس باعث افزایش ترشح و آزادسازی انسولین می‌شود (۲۰). از طرف دیگر به‌نظر می‌رسد که تستوسترون مانع از عملکرد آنزیم‌های کاهش دهنده انسولین باشند (۱۶). همه این تأثیرات به واسطه گیرنده‌های آندروژنی هسته‌ای آن میانجی‌گری می‌شود (۲۰).

همان‌گونه که پیش از این نیز اشاره شد تستوسترون به واسطه داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی در نتیجه خنثی کردن رادیکال‌های آزاد شکل گرفته به واسطه عملکرد استرپتوزوتوسین از تخریب بیشتر سلول‌های بتای پانکراس جلوگیری کرده و احتمالا یکی دیگر از مکانیسم‌های افزایش معنی‌دار انسولین در گروه‌های دریافت کننده تستوسترون نسبت به شاهد دیابتی در مرحله آخر باشد (۲۱). همچنین در این بررسی انسولین گروه گنادکتومی نسبت به گروه شاهد سالم تغییرات معنی‌داری را نشان نداد. برخی مطالعات نیز نشان داده است که گنادکتومی در موش‌های صحرایی نر تأثیر معنی‌داری بر انسولین سرم ندارد (۲۲). هر چند در برخی از مقالات اشاره شده است به اینکه گنادکتومی باعث کاهش انسولین سرم می‌شود (۱۰).

این مطالعه نشان داده است که تستوسترون از تخریب بیشتر سلول‌های بتای پانکراس در مقابل استرپتوزوتوسین نسبت به گروه شاهد دیابتی و گروه گنادکتومی دیابتی شده، به‌طور چشمگیری جلوگیری کرده است. تعداد مطلق سلول‌های جزایر پانکراس در گروه دریافت کننده تستوسترون انانتات در گروهی از حیوانات نر به‌مدت ۴ هفته قبل از تزریق استرپتوزوتوسین تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروهی که علاوه بر این ۴ هفته، به‌مدت ۲ هفته دیگر بعد از تزریق استرپتوزوتوسین هورمون جنسی را دریافت کردند، وجود ندارد. شاید بتوان نتیجه‌گیری کرد که هورمون جنسی تنها در حفاظت سلول‌های بتا از تخریب بیشتر مؤثر بوده و در ترمیم سلول‌های بتای تخریب شده چندان مؤثر نمی‌باشد.

هیپرگلیسمی ایجاد شده توسط استرپتوزوتوسین تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهد و باعث غیرفعال شدن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و در نهایت تخریب سلول‌های بتای پانکراس می‌شود (۲۳).

مکانیسم سلولی که نشان دهنده نقش حفاظتی تستوسترون از سلول‌های بتای پانکراس در مقابل تخریب آپوپتوزی استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی نر باشد چندان شناخته شده نیست (۲۴). این بررسی نشان می‌دهد که تستوسترون تا اندازه‌ای از تخریب سلول‌های بتا در مقابل استرپتوزوتوسین جلوگیری کرده است. به‌نظر می‌رسد این تأثیر محافظتی تا حدود زیادی توسط گیرنده‌های آندروژنی

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

میانجی‌گری شود، به‌علاوه آندروژن‌ها، آنزیم‌هایی را که به سلول‌ها برای رهایی از تخریب کمک می‌کنند تنظیم می‌کنند و باعث افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی آنها می‌شوند (۲۴). همچنین بر اساس مطالعاتی که در سال ۲۰۰۱ صورت گرفته، نشان داده است که تستوسترون باعث کاهش نیتریک اکسید یکی از عوامل مؤثر در تخریب سلول‌های بتا می‌شود (۲۴). مکانیسم دیگری که برای استروئیدهای جنسی از جمله تستوسترون در حفاظت از سلول‌های بتای پانکراس در مقابل تخریب استرپتوزوتوسین می‌توان به‌کار برد، ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی آنهاست (۲۵ و ۲۶).

نتایج کلی مطالعه‌ی کنونی با تحقیقات کیفی و کمی دیگر هم‌خوانی دارد. همچنین دستاورد مهم این تحقیق آن است که به روشنی نشان می‌دهد بین هورمون جنسی تستوسترون و بیماری دیابت رابطه وجود دارد.

و در عین حال می‌توان نتیجه گرفت هورمون جنسی تستوسترون به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی از تخریب بیشتر سلول‌های بتای پانکراس در مقابل استرپتوزوتوسین جلوگیری کرده و نقش مهمی در پیشگیری از بیماری دیابت نوع ۱ ایفا می‌نماید. همچنین استریولوژی می‌تواند به‌عنوان روشی دقیق در تعیین تغییرات بافت پانکراس کاربرد داشته باشد و در آسیب‌شناسی بالینی و تجربی به‌عنوان یک روش قوی و کارآمد در تشخیص و پیش آگهی بیماری دیابت در نتیجه آسیب و تخریب بافت پانکراس به‌کار رود.

با توجه به محدودیت‌های موجود امکان استفاده از رنگ‌آمیزی مخصوص سلول‌های بتای پانکراس در این مطالعه فراهم نگردید. مسلما استفاده از رنگ‌آمیزی‌هایی که سبب تفکیک و تشخیص بهتر و بیشتر سلول‌های بتا نسبت به دیگر سلول‌های پانکراس شود باعث کسب نتایج دقیق‌تر و قطعی‌تری در این پژوهش خواهد شد.

سپاس و قدردانی

نویسندگان لازم می‌دانند از حمایت‌های مسئولان محترم مرکز تحقیقات و غدد بیمارستان نمازی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز که زمینه‌های لازم برای انجام این پژوهش را فراهم نموده‌اند، صمیمانه سپاس‌گزاری نمایند.

References:

1.Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, et al. Report of the Committee on the classification and diagnosis criteria of diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Prac 2002; 55: 65-85.
2.Bahreini F, Mohaddes Ardebili SM, Farajnia S, et al. A study on association of SNP-43 polymorphism in Calpain-10 gene with type 2 diabetes mellitus in the population of Eastern Azerbaijan province. ISMJ 2012; 1: 35-41.
3.Mohamed AK, Bierhaus A, Schiekofer S, et al. The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications. Biofactors 1999; 10: 157-67.
4.Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. J Biochem Mol Toxicol 2003; 17: 24-38.
5.Evans JL, Goldfine LD, Maddux BA, et al. Oxidative stress and stress- activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocr Rev 2002; 23: 599-622.
6.Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001; 414: 813-20.
7.Barbera A, Gomis RR, Prats N, et al. Tungstate is an effective antidiabetic agent in streptozotocin-induced diabetic rat: a long-term study. Diabetologia 2001; 44: 507-13.
8.Ho E, Bray TM. Antioxidants, NFkappaB activation, and diabetogenesis. Proc Soc Exp Biol Med 1999; 22: 205-13.
9.Wild S, Roglic K, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimation for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

2004; 27: 1047-53.
10.Ahmadi R, Oryan Sh. Effects of ovariectomy or orchidectomy and estradiol valerate or testosterone enanthate replacement on serum insulin in rats. Pak J Biol Sci 2008; 11: 306-8.
11.Ganesan K, Bulachandran C, Manohar BM, et al. Comparative studies on the interplay of testosterone, estrogen and progesterone in collagen induced arthritis in rats, Bone 2008; 43: 758-65.
12.Luo Y, Kaur C, Ling EA. Neuronal and glial response in the rat hypothalamus-neurohypophysis complex with streptozotocin-induced diabetes. Brain Res 2002; 925: 42-54.
13.Okokon JE, Antia BS, Ita BN. Antidiabetic effects of *Homalium letestui* (Flacourtiaceae) in streptozotocin induced diabetic rats. Res J Medicinal Plant 2007; 1: 134-8.
14.Shahabadin MS, Pour-Amir M, Moghadam-Nia AA, et al. Evaluating Protective effect of grape seed suspension on glucose, insulin and total antioxidant levels after alloxan injection in rat. J Feyz of Medical Science 2008; 12: 28-33.
15.Noorafshan A, Esmaiel-Zadeh B, Bahmanpoor S, et al. A Stereological Study on the Liver in the Early Stages of Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rats. J Med Res 2004; 2: 10-9.
16.Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb HR, Noori Mugahi MH, et al. A stereological analysis of renal glomeruli following chronic lead intoxication in rat during α continuous period of 8 weeks. Acta Medica Iranica 2002; 40: 73-8.
17.Edward M, Lichten MD. Testosterone's overlooked role in the treatment of diabetes in men. LifeExtension (Accessed in July 21, 2012, at http://www.lef.org/magazine/mag2007/jul2007_report_diabetes_01.htm).
18.Bergamini E. Different mechanisms in testosterone action on glycogen metabolism in rat perineal and skeletal muscles. Endocrinology 1975; 96: 77-84.
19.Morimoto S, Mendoza-Rodriguez CA, Hiriart M, et al. Protective effect of testosterone on early apoptotic damage induced by streptozotocin in rat pancreas. J Endocrinol 2005; 187: 217-24.
20.Morimoto S, Fernandez-Mejia C, Romero-Navarro G, et al. Testosterone effect on insulin content, messenger ribonucleic acid levels, promoter activity, and secretion in the rat. Endocrinology 2001; 142: 1442-7.
21.Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycemic control, visceral adiposity and hypercholesterolemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. Eur J Endocrinol 2006; 154: 899-906.
22.Saengsirisuwan V, Pongseeda S, Prasannarong M, et al. Modulation of insulin resistance in ovariectomized rats by endurance exercise training and estrogen replacement. Metabolism 2009; 58: 38-47.
23.Hamden K, Carreau Sboujbiha MA, et al. Hyperglycemia, stress oxidant, liver dysfunction and histological changes in diabetic male rat pancreas and liver: protective effect of 17 β-estradiol. Steroids 2008; 73: 495-501.
24.Ahlbom E, Prins GS, Ceccatelli S. Testosterone protects cerebellar granule cells from oxidative stress-induced cell death through a receptor mediated mechanism. Brain Res 2001; 23: 255-62.
25.Alexaki VI, Charalampopoulos I, Kampa M, et al. Estrogen exerts neuroprotective effects via membrane estrogen receptors and rapid Akt/NOS activation. FASEB J 2004; 18: 1594-6.
26.Sotiriadou S, Kyparos A, Mougios V, et al. Estrogen effect on some enzymes in female rats after downhill running. Physiol Res 2003; 52: 743-8.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]

Original Article

Effect of testosterone on pancreatic beta cells resistance and blood glucose control in diabetic male rats by streptozotocin

S. Mansoorpoor [1], Z. Azizi [1], S.Asaie [1], GH.Ranjbar Omrani [1]*

[1]Endocrinology and Metabolism Research Center, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sceinecs, Fars, IRAN

(Received 16 Feb, 2011 Accepted 3 May, 2011)

Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is the most common carbohydrate metabolic disorder, with defective insulin secretory or insulin receptor function, or both. We examined the protective effect of testosterone against the destruction of pancreatic β-cells by streptozotocin (STZ).

Material and Methods: This empirical cross-sectional research involved 56 adult male rats (mean wt 220 g) randomized to: group 1, food and water; group 2, olive oil injection; group 3, STZ-induced DM; group 4, castrated rats; group 5, gonadectomy + STZ; group 6, gonadal hormone + STZ; group 7, gonadal hormone + STZ + gonadal hormone. Testosterone enanthate was injected intramuscularly (50 mg/kg in group 6, 4 weeks before DM induction, and 50 mg/kg in group 7, 4 weeks before and 2 weeks after DM). Diabetes was induced by 60 mg/kg, intraperitoneal STZ (STZ; 20130 Sigma-Aldrich) in citrate buffer. Data were analyzed using SPSS16 software.

Results: In groups 6 and 7 (testosterone) blood glucose was significantly lower than in groups 3 and 5 ($P \leq 0.001$). Groups 6 and 7 also had higher serum insulin concentrations ($P \leq 0.05$) and absolute numbers of islet cells compared to other groups ($P \leq 0.001$).

Conclusion: Testosterone exerted a protective effect against early STZ-induced apoptotic damage to pancreatic β-cells.

Keywords: testosterone, pancreas, streptozotocin, stereology

**Address for correspondence*: Endocrinology and Metabolism Research Center, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sceinecs, Fars, IRAN; E-mail: hormone@sums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-02]