



بررسی نقش استرادیول والرات در مقاومت سلول‌های بتای پانکراس و کنترل قندخون در موش‌های صحرایی ماده دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

ذبیح‌اله عزیزی^۱، سهیلا منصورپور^۱، اسماء سبزه‌واری فرد^۱، صدف عصایی^۱

غلامحسین رنجبر عمرانی^{*۱}

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

(دریافت مقاله: ۹۰/۱۰/۲۷ - پذیرش مقاله: ۹۰/۱۲/۴)

چکیده

زمینه: بیماری دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیسم کربوهیدرات‌هاست که به علت نقص در ترشح انسولین توسط پانکراس و یا نقص در عملکرد گیرنده‌های انسولینی و یا هر دو ایجاد می‌گردد. در تحقیق حاضر به بررسی نقش هورمون‌های جنسی در مقاومت سلول‌های بتای پانکراس در مقابل استرپتوزوتوسین پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۵۶ موش صحرایی ماده بالغ با وزن متوسط ۲۰۰ گرم مورد بررسی قرار گرفتند. گروه‌ها به تفکیک شامل 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) بودند. موش‌های صحرایی ماده استرادیول والرات را به مقدار ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت چهار هفته پیش از دیابتی شدن در گروه ۶ و به مدت چهار هفته پیش و دو هفته بعد از دیابتی شدن در گروه ۷ و به صورت تزریق عضلانی دریافت کردند. برای القاء دیابت در حیوانات داروی استرپتوزوتوسین (Streptozotocin) (STZ; S0130 Sigma-Ardrich) به مقدار ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که در بافر سیترات حل شده بود به صورت تک دوز و درون صفاقی تزریق گردید. برای مقایسه‌ی متغیرها در گروه‌های مختلف، از نرم‌افزار آماری SPSS و ویرایش ۱۶ و آزمون t-test استفاده شد.

یافته‌ها: سطح گلوکز خون در گروه‌های تجربی ۶ و ۷ دریافت‌کننده هورمون نسبت به گروه شاهد ۳ و گروه ۵ افزایش داشت و در گروه ۷ این افزایش معنی‌دار بود ($P \leq 0/05$). انسولین سرم در گروه‌های تجربی ۶ و ۷ نسبت به گروه شاهد ۳ و گروه ۵ افزایش معنی‌داری داشت ($P \leq 0/05$). تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای در گروه‌های تجربی ۶ و ۷ نسبت به گروه شاهد ۳ و گروه ۵ افزایش معنی‌داری ($P \leq 0/05$) داشته است.

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

واژگان کلیدی: استرادیول، پانکراس، استریولوژی، استرپتوزوتوسین

* شیراز، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، بیمارستان نمازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

مقدمه

دیابت یک بیماری متابولیکی است که در آن متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین مختل می‌شود و ناشی از اختلال ترشح و یا نقص عملکرد گیرنده‌های انسولینی یا هر دوی آن‌هاست (۱ و ۲).

در طی این بیماری تعدادی رادیکال آزاد و فعال تولید می‌شود، همچنین بیان ژن و فعالیت تعدادی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان نظیر سوپراکسید دیس‌موتاز و کاتالاز، مؤثر در حذف گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)^۱ در بافت‌هایی نظیر کبد کم می‌شود (۳-۵).

افزایش سطح رادیکال‌های آزاد و کاهش مکانیسم دفاعی آنتی‌اکسیدانی موجب آسیب ارگان‌های سلولی، آنزیم‌ها، افزایش پراکسیداسیون لیپیدها، افزایش مقاومت انسولینی، افزایش آسیب‌پذیری سلول‌های بتا ناشی از رادیکال‌های آزاد و نهایتاً مرگ سلول‌های بتا در بیماری دیابت نوع ۱ خواهد شد (۶-۸).

با توجه به افزایش روزافزون دیابت در دنیا علی‌رغم وجود داروهای مختلف به‌نظر می‌رسد که هنوز دیابت قندی و عوارض 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 این‌ترتیب از عوارض دیابت بکاهد. از طرفی مطالعات نشان داده است که ۱۷-بتا استرادیول و پروژسترون در مقابل مقاومت انسولینی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین حفاظت می‌کنند، در این مطالعات ثابت شده است که حساسیت انسولینی در گروه کنترل دیابتی کمتر از گروه کنترل است و حساسیت انسولینی

بر اساس مدیریت هورمونی و زمان در معرض‌گذاری آن متفاوت است (۱۰). البته طی تحقیقات دیگری مشخص شده است که دوز بالای استرادیول حساسیت انسولینی را کاهش می‌دهد، در حالیکه دوز پایین آن را کاهش می‌دهد (۱۱).

از طرفی قرص‌های ضدبارداری (به‌ویژه استروژن) با دوز بالا می‌تواند باعث ایجاد مقاومت انسولینی، افزایش قندخون و میزان مصرف انسولین گردد (۱۲). از آنجائی‌که نتایج ضد و نقیضی در مورد تأثیرات متفاوتی که هورمون‌های جنسی (به‌ویژه هورمون‌های جنسی در زنان) 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 استرادیول والرات در کنترل قندخون و افزایش احتمالی مقاومت سلول‌های بتا در برابر نکروزه شدن و حتی اثرات احتمالی آن در ترمیم این سلول‌ها بعد از تخریب با استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

مدل حیوانی

در این مطالعه تجربی (In Vivo)، تعداد ۵۶ موش صحرایی ماده بالغ با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۸۰ گرم از نژاد Sprague-Dawely (S.D) از خانه پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شده و به بخش نگهداری از 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

¹ Reactive Oxygen Species

ماده تزریق گردید.

هورمون جنسی مورد استفاده

هورمون‌های مورد استفاده در این پژوهش شامل آمپول استرادیول والرات ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر ساخت شرکت داروسازی ابوریحان بود.

نحوه گنادکتومی در موش‌های صحرایی نر و ماده

Oophorectomy در مورد موش‌های ماده، به کمک روش جراحی استاندارد و بیهوشی توسط کتامین هیدروکلرید صورت گرفت. در این روش ابتدا یک برش طولی چند سانتی در پوست و ماهیچه قسمت انتهایی ناحیه شکمی حیوان زده شد. سپس به کمک پنس و به آرامی لوله‌های رحمی خارج شده و انتهای هر کدام که تخمدان واقع شده بود با قیچی جراحی جدا گردید، در پایان به کمک بخیه قابل جذب، ماهیچه و در نهایت پوست بدن بخیه زده شد (۱۴ و ۱۵).

روش القای دیابت

داروی استرپتوزوتوسین (STZ; S0130 Sigma-Aldrich) به مقدار ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (حل شده در بافر سیترات ۰/۰۱ مولار با PH ۴/۵ و غلظت ۲۴ میلی گرم در میلی لیتر) به صورت تک دوز و درون صفاقی به موش‌های صحرایی تزریق شد (۱۶). مبنای دیابتی شدن میزان بالاتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر قندخون در نظر گرفته شد. بعد از گذشت ۲ هفته از تزریق داروی استرپتوزوتوسین و القای دیابت حیوانات مورد نظر کشته شدند.

نمونه‌گیری از خون و اندازه‌گیری گلوکز و انسولین

موش‌های صحرایی در مراحل اول و دوم با قرار گرفتن در جار شیشه‌ای حاوی پنبه و اتر بیهوش شدند. قبل از شروع خون‌گیری حیوانات به وسیله

نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. آب و غذا در تمام طول آزمایش بدون هیچ محدودیتی در اختیار آن‌ها قرار گرفت.

غذای موش‌ها از نوع غذای فشرده و ساخت شرکت سهامی خوراک دام و طیور پارس بود همچنین آب مصرفی موش‌ها، آب لوله‌کشی بود. موش‌های صحرایی ماده در ۷ گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

گروه ۱ (کنترل): که 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 به مقدار ۰/۱ میلی لیتر روغن زیتون به صورت تزریق عضلانی دریافت کردند.

گروه ۳ (شاهد دیابتی شده): که تنها داروی استرپتوزوتوسین القاء کننده 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 علاوه بر اینکه گنادکتومی شدند داروی استرپتوزوتوسین را دریافت کردند.

گروه ۶ (هورمون جنسی + استرپتوزوتوسین): که در ابتدا به مدت ۴ هفته هورمون استرادیول والرات را به مقدار ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به صورت تزریق عضلانی دریافت کردند و سپس داروی استرپتوزوتوسین دریافت کردند (۱۳).

گروه ۷ (هورمون جنسی + استرپتوزوتوسین + هورمون جنسی): حیوانات مورد نظر در این گروه علاوه بر دریافت هورمون به مدت ۴ هفته، یک روز بعد از تزریق استرپتوزوتوسین مجدداً به مدت ۲ هفته‌ی دیگر روزانه هورمون استرادیول والرات به مقدار ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به موش‌های صحرایی

ترازوی معمولی با دقت ۰/۱ گرم وزن شدند. سپس حیوان مورد نظر در جعبه رست وی^۲ قرار داده شده 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 به وسیله دستگاه سانتریفوژ با ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ گردید و سرم آن به وسیله سمپلر و سرسمپلر جدا و در لوله‌های ویژه سرم‌گیری تا زمان سنجش گلوکز و انسولین در دمای ۷۰- درجه نگهداری شد. گلوکز پلاسما به روش کالیمتری آنزیمی و با استفاده از کیت گلوکز شرکت Biosystem اسپانیا و انسولین پلاسما به روش RIA و با استفاده از کیت حساس انسولین رت ساخت شرکت GRG آلمان اندازه‌گیری شد.

آماده‌سازی بافت

بعد از عمل خون‌گیری از قلب حیوان، از راه بطن چپ، ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول بافر شده‌ی فرمالدئید (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 موش‌های صحرایی جهت برش‌گیری و رنگ‌آمیزی خارج شد (۱۷).

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 (IUR)

unifor random می‌باشند. 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 مجدداً در امتداد این زاویه برش زده شد، 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 نهایتاً به‌روش هماتوکسیلین - اتوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شد.

الف: روش محاسبه حجم بافت پانکراس با استفاده از اصول کاوالیه: در این روش پس از آنکه تصاویر نمونه‌ها روی میز کار انداخته شد، شبکه نقاط استاندارد به‌طور تصادفی روی تصویر انداخته شد و برای محاسبه حجم پانکراس و حجم جزایر، شمارش نقاط با استفاده از اصول کاوالیه^۳ صورت گرفت و حجم پانکراس با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

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

در این فرمول $\sum p$ تعداد نقاطی است که با بافت مورد نظر برخورد کرده است. $a(\text{point})$ مساحت مربوط به اطراف هر نقطه، t ضخامت متوسط برش و M^2 مربع بزرگ‌نمایی است (۱۸).

ب: روش محاسبه تعیین چگالی عددی و تعداد مطلق

$$N_v = \frac{\sum Q}{a(\text{frame}) \times h \times \sum p}$$

^۳ Cavalieri's Principle

^۲ Restway

بود ($P \leq 0/05$).

میانگین غلظت پلاسمایی گلوکز در گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (شاهد کنترل) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده) در هر سه مرحله تغییرات معنی‌داری نداشته است. و در گروه ۳ (شاهد دیابتی شده)، گروه ۵ (گنادکتومی + استرپتوزوتوسین)، گروه ۶ (استرادیول + استرپتوزوتوسین) و گروه ۷ (استرادیول + استرپتوزوتوسین + استرادیول) در مرحله سوم نسبت به مرحله دوم افزایش داشته و در سطح ($P \leq 0/05$) دارای اختلاف معنی‌داری باشد (جدول ۱) (نمودار الف).

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

تعداد نمونه	مرحله سوم	میلی گرم انسولین	مرحله دوم	میلی گرم انسولین	مرحله اول	میلی گرم انسولین	گروه های	مختلاف
۸	۹۸/۶±۷/۶۵۲	۹۵/۸±۷/۲۰۰	۹۰/۴±۴/۱۷۸	گروه ۱	(کنترل)	()		
۸	۹۷/۶±۴/۳۱۹	۹۱/۴±۵/۱۵۳	۹۵/۸±۹/۱۴۵	گروه ۲	(شاهد)	(کنترل)		
۸	۹۳۷/۷±۲۸/۹۳۷	۸۹/۵±۵/۴۵۷	۹۰/۲±۷/۴۲۲	گروه ۳ انسولین	پنوزوتوسین	(پنوزوتوسین)		
۸	۹۸/۷±۲/۵۷۰	۹۰/۵±۴/۹۵۱	۹۷/۲±۵/۹۳۳	گروه ۴	(گنادکتومی)	(شاهد)		
۸	۹۱/۰±۶/۱۸۹	۹۱/۱±۴/۲۵۲	۹۶/۸±۵/۴۶۵	گروه ۵ گنادکتومی + انسولین	پنوزوتوسین	(پنوزوتوسین)		
۸	۹۶/۵±۵/۶۴۴	۱۰۰/۷±۴/۳۴۶	۹۰/۲±۸/۳۳۰	گروه ۶ انسولین + انسولین	پنوزوتوسین	(پنوزوتوسین)		
۸	۱۰۶/۷±۴/۷۵۸	۱۰۲/۵±۲/۸۷۲	۹۰/۲±۲/۱۳۶	گروه ۷ انسولین + انسولین + انسولین	پنوزوتوسین	(پنوزوتوسین)		

داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، شاهد کنترل و شاهد گنادکتومی ($P < 0/05$)

ΣQ مجموع سلول‌های شمارش شده جزایر به‌وسیله Counting Frame مربوط به یک بافت کامل پانکراس، Σp مجموع فریم‌های شمارش شده در برخورد با جزایر پانکراس، و $a(\text{Frame})$ مساحت فریم انتخاب شده با توجه به بزرگ‌نمایی M و h ارتفاع $Disector$ و ضخامتی که در آن سلول‌ها شمارش می‌شدند (که در اینجا در حدود $5\mu m$) می‌باشد) بود. برای محاسبه تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای پانکراس از فرمول زیر استفاده شد (۱۹).

$$N = NV * V$$

تجزیه و تحلیل آماری

برای مقایسه‌ی متغیرها در گروه‌های مختلف، از نرم‌افزار آماری SPSS (USA, IL, Chicago, SPSS Inc) و آزمون t-test در سطح معنی‌دار ($P \leq 0/05$) ویرایش ۱۶ و آزمون t-test در سطح معنی‌دار ($P \leq 0/05$) استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین غلظت پلاسمایی گلوکز در گروه ۳ (شاهد دیابتی شده)، گروه ۵ (گنادکتومی + استرپتوزوتوسین)، نسبت به گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (شاهد کنترل) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده) افزایش داشته و در سطح ($P \leq 0/05$) دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد. همچنین سطح گلوکز خون در گروه‌های ۶ و ۷ (دریافت کننده هورمون استرادیول والرات) نسبت به گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (شاهد کنترل) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده) افزایش داشته در سطح ($P \leq 0/05$) دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد. قندخون گروه‌های ۶ و ۷ (دریافت کننده هورمون استرادیول والرات) نسبت به گروه ۳ (دریافت کننده استرپتوزوتوسین) و گروه ۵ (گنادکتومی + استرپتوزوتوسین) افزایش داشته و این افزایش در گروه ۷ که هورمون را به‌مدت ۲ هفته دیگر بعد از تزریق استرپتوزوتوسین دریافت کرده بود معنی‌دار

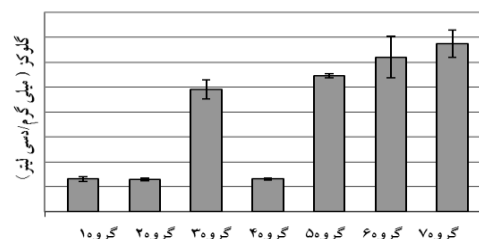
حجم پانکراس در گروه‌های مختلف مورد آزمایش تقریباً یکسان بوده و تغییرات معنی‌داری را نشان نداده است. همچنین تعداد جزایر پانکراس در گروه‌های مختلف نسبت به گروه کنترل تغییرات معنی‌داری را نشان نداده است. حجم جزایر در گروه ۳ (شاهد دیابتی)، گروه ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) و گروه‌های دریافت کننده استرادیول والرات نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری ($P \leq 0.05$) نشان داده است.

حجم پانکراس در گروه‌های دریافت کننده استرادیول کمی بیشتر از گروه ۳ (شاهد دیابتی) و گروه ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) بود، اما این تغییرات معنی‌دار نبود. تعداد مطلق سلول‌های جزایر پانکراس در گروه‌های ۳ (شاهد دیابتی)، ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) و گروه‌های دریافت کننده استرادیول نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری ($P \leq 0.05$) نشان داده است. همچنین تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای در گروه‌های دریافت کننده استرادیول نسبت به گروه‌های ۳ (شاهد دیابتی) و ۵ (گنادکتومی دیابتی شده) افزایش معنی‌داری ($P \leq 0.05$)، داشته است.

تعداد مطلق سلول‌های جزایر پانکراس در گروه دریافت کننده استرادیول به مدت ۴ هفته قبل از تزریق استرپتوزوتوسین تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروهی که علاوه بر این ۴ هفته، به مدت ۲ هفته دیگر بعد از تزریق استرپتوزوتوسین هورمون استرادیول را دریافت کردند، نشان نداد (جدول ۳) (نمودار پ و ت) (تصاویر میکروسکوپی ۱ و ۲).

بحث

قدخون در گروه‌های دریافت کننده استرادیول والرات نسبت به سایر گروه‌ها افزایش یافته بود و این افزایش در گروهی که هورمون درمانی در آن‌ها بعد از دیابتی



نمودار الف) مقایسه میانگین قدخون در حیوانات.

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، شاهد کنترل و شاهد گنادکتومی ($P < 0.05$).

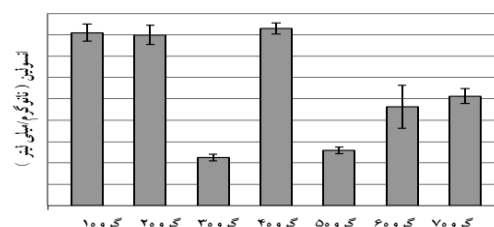
داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.

میزان سرم انسولین خون در گروه‌های ۶ و ۷ در مرحله سوم، در موش‌های صحرایی دریافت کننده استرادیول والرات افزایش معنی‌داری نسبت به گروه ۳ (دریافت کننده استرپتوزوتوسین) و گروه ۵ (گنادکتومی + استرپتوزوتوسین) ($P \leq 0.05$) نشان داد (جدول ۲) (نمودار ب).

جدول ۲) نتایج به دست آمده از غلظت سرمی انسولین در موش‌های صحرایی ماده برحسب نانوگرم/میلی لیتر

مقدار انسولین	گروه‌های	تعداد نمونه
گروه ۱ (کنترل)	۰/۱۶۲±۰/۰۰۸	۸
گروه ۲ (شاهد کنترل)	۰/۱۶۰±۰/۰۰۹	۸
گروه ۳ (استرپتوزوتوسین)	* ۰/۰۴۵±۰/۰۰۳	۸
گروه ۴ (گنادکتومی شده)	۰/۱۶۶±۰/۰۰۵	۸
گروه ۵ (گنادکتومی + استرپتوزوتوسین)	* ۰/۰۷۵±۰/۰۰۳	۸
گروه ۶ (استرادیول + استرپتوزوتوسین)	* ۰/۰۹۲±۰/۰۰۲	۸
گروه ۷ (استرادیول + استرپتوزوتوسین + استرادیول)	* ۰/۱۰۲±۰/۰۰۷	۸

* اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (شاهد کنترل) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی) ($P < 0.05$)



نمودار ب) مقایسه میانگین غلظت سرمی انسولین خون در حیوانات.

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، شاهد کنترل و شاهد گنادکتومی ($P < 0.05$).

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.

شدن نیز ادامه داشت، افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد دیابتی نشان می‌داد. به نظر می‌رسد که مقادیر بالای استرادیول در حیوانات تحت درمان نتیجه‌ی معکوسی بر روی قندخون داشته باشد و در نتیجه افزایش مقاومت انسولینی باعث افزایش قندخون حیوانات دیابتی شده باشد (۲۰). به همین جهت در ابتدای دوران بارداری یعنی در زمانی که غلظت

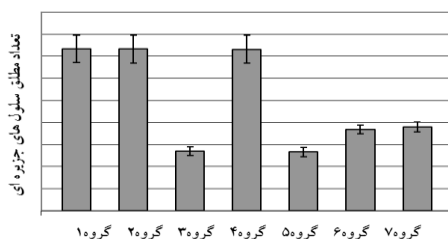
پلاسمایی استروژن و پروژسترون پایین است، حساسیت انسولینی بالاست در حالی‌که در اواخر دوره بارداری، هنگامی که غلظت پلاسمایی استروژن و پروژسترون بالاست، نقش استروژن به‌عنوان آنتاگونیست تأثیر پروژسترون در جهت کاهش حساسیت انسولینی می‌باشد (۲۱).

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

جزایر پانکراس در موش‌های صحرایی ماده

گروه‌های مختلف	حجم کل پانکراس میلی‌متر مکعب	حجم جزایر پانکراس میلی‌متر مکعب	تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای	تعداد جزایر پانکراس
کنترل	۲۲/۵±۰/۲۹۰	۲/۳۲±۰/۳۲۰	۴۴۶۲/۲±۳۰۷/۵	۲۰/۶±۰/۹۸۵
شاهد کنترل	۲۲/۲±۰/۲۳۱	۲/۲۹±۰/۳۱۵	۴۴۶۲/۵±۳۱۹/۳	۲۰/۵±۰/۸۷۲
شاهد استریتوزوتوسین	۲۱/۵±۰/۱۹۰	*۱/۵±۰/۱۲۵	*۲۱۵۰/۴±۱۰۱	۱۸/۷±۰/۴۳۳
شاهد گنادکتومی شده	۲۲/۱±۰/۲۱۵	۲/۲۶±۰/۳۱۰	۴۴۶۰/۵±۳۱۵/۹	۲۰/۱±۰/۸۰۰
گروه تجربی (۱) گنادکتومی+استریتوزوتوسین	۲۱±۰/۱۹۹	*۱/۱۰±۰/۱۲۲	*۲۱۳۰/۸±۱۰۵/۸	۱۸/۱±۰/۳۹۹
گروه تجربی (۲) استرادیول+استریتوزوتوسین	۲۲±۰/۲۰۱	*۱/۴۲±۰/۱۴۶	*۲۶۴۰/۲±۱۰۲/۳	۱۹/۳±۰/۵۶۷
گروه تجربی (۳) استرادیول+استریتوزوتوسین+استرادیول	۲۲/۹±۰/۱۸۶	*۱/۴۰±۰/۱۹۴	*۲۷۰۰/۲±۱۰۹/۵	۱۹/۶±۰/۵۸۹

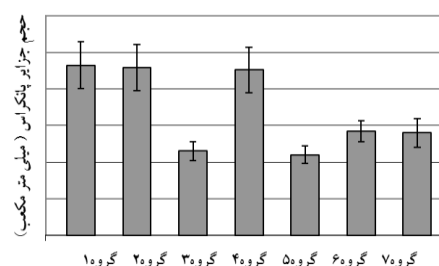
* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، شاهد کنترل و شاهد گنادکتومی ($P < 0.05$)



نمودار (ت) مقایسه میانگین تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای در حیوانات ماده

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (شاهد کنترل) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی) ($P < 0.05$). داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.

به‌نظر می‌رسد که گیرنده استروژنی آلفا نقش مهمی در تنظیم گلوکز خون ایفا کند. این در حالی است که تحریک بیش از اندازه گیرنده استروژنی به واسطه افزایش استرادیول باعث تولید سیگنال‌های انسولینی غیرطبیعی و زیاد شده و به‌دنبال آن باعث افزایش مقاومت انسولینی در کبد و ماهیچه و همچنین باعث



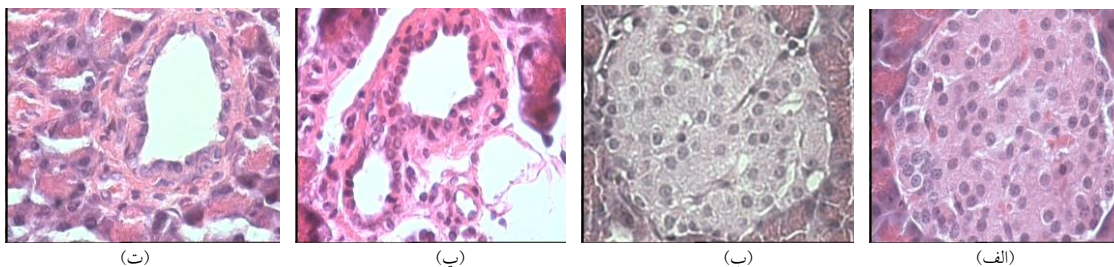
نمودار (پ) مقایسه میانگین حجم جزایر پانکراس در حیوانات ماده

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (شاهد کنترل) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی) ($P < 0.05$). داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.

به روشنی مشخص است که تأثیرات هورمون استرادیول بر روی انسولین سرم و گلوکز خون به واسطه گیرنده‌های استروژنی میانجی‌گری می‌شود که این گیرنده‌ها به واسطه میزان غلظت پلاسمایی هورمون و مدت زمانی که در معرض این هورمون هستند عمل می‌کنند (۲۲).

فرسودگی و تخریب سلول‌های بتای پانکراس شده که
همه‌ی این شرایط باعث افزایش قندخون و توسعه

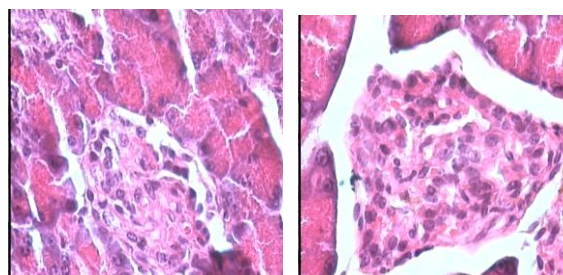
بیماری دیابت نوع دو می‌شود (۲۳).



تصویر ۱) تصاویر میکروسکوپ نوری پانکراس در موش‌های صحرایی ماده

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)

تصویر ۲) تصاویر میکروسکوپ نوری در موش‌های صحرایی ماده ج و چ گروه ۶ و ۷ دریافت کننده هورمون استرادیول والرات (مقاومت سلول‌های بتای پانکراس)

اسکلتی می‌شود باعث افزایش مقاومت انسولینی و
قندخون می‌شود (۲۷). این در حالی است که برخی
دیگر از مطالعات نشان داده است که میزان GLUT4
در موش‌های صحرایی گنادکتومی شده تغییری
نمی‌کند (۲۸). البته نباید از نقش آنتی‌اکسیدانی
استرادیول همچون تستوسترون چشم‌پوشی کرد (۲۹).
در مطالعه حاضر سطوح انسولینی پلاسما در مرحله
سوم در گروه‌های دریافت‌کننده استرادیول والرات
افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد دیابتی
نشان داد.

به‌نظر می‌رسد که استرادیول والرات به واسطه‌ی
گیرنده‌های استروژنی به‌ویژه گیرنده استروژنی آلفا در
تنظیم میزان انسولین خون مؤثر می‌باشد (۳۰).

هر چند که مطالعات نشان داده است که سطوح
فیزیولوژی استرادیول در حفظ حساسیت انسولینی
نرمال مؤثر بوده و برای عملکرد مناسب سلول‌های
بتای پانکراس مفید است (۲۴)، اما سطوح استروژن
بالتر یا پایین‌تر از غلظت فیزیولوژی آن ممکن است
در ایجاد مقاومت انسولینی و توسعه بیماری دیابت
مؤثر باشد (۲۵ و ۲۶). در گروه گنادکتومی - دیابتی
قندخون بیشتری را نسبت به گروه شاهد دیابتی نشان
داد هر چند در این مطالعه این مقدار معنی‌دار نبود.

برخی از مطالعات نشان داده است که سطوح پایین
استروژن به واسطه‌ی گنادکتومی و یا یائسگی به این
خاطر که باعث کاهش معنی‌داری در GLUT4 یکی
از ناقلین گلوکز وابسته به انسولین در ماهیچه‌های

مطالعات نشان داده است که گیرنده‌های استروژنی علاوه بر سلول‌های بتای پانکراس در سلول‌های آلفا نیز واقع شده‌اند. بنابراین تصور می‌شود که استرادیول در سلول‌های بتای پانکراس باعث تحریک افزایش کلسیم داخل سلولی و به دنبال آن باعث افزایش ترشح انسولین می‌شود. اما در عین حال در سلول‌های آلفای پانکراس باعث کاهش کلسیم داخل سلولی و به دنبال آن باعث مهار ترشح گلوکاگون می‌شود (۳۱).

همچنین استروژن باعث راه‌اندازی cGMP و در ادامه، فعالیت پروتئین کیناز (PKG) می‌شود این شرایط باعث بسته شدن کانال دریچه‌دار پتاسیمی وابسته به ATP (KATP) شده که به دنبال آن در نتیجه‌ی دیپولاریزاسیون غشاء سیتوپلاسمی، کانال‌های کلسیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ فعال شده و با افزایش کلسیم داخل سلولی، باعث افزایش میزان ترشح انسولین می‌شود (۳۰).

در عین حال استرادیول به واسطه‌ی گروه فنولیک هیدروکسیل آزاد بر روی حلقه A استروئید دارای قدرت آنتی‌اکسیدانی بوده و رادیکال‌های آزاد، در نتیجه‌ی دریافت اتم هیدروژن فنولیک هیدروکسیل خنثی شده و به این ترتیب می‌توانند از قدرت تخریب استرپتوزوتوسین بکاهند (۱۸). اما در این مطالعه به نظر می‌رسد مکانیسمی که در آن استرادیول باعث افزایش سرم انسولین گروه‌های دریافت کننده‌ی هورمون نسبت به شاهد دیابتی شده است بیشتر به‌خاطر افزایش مقاومت انسولینی در نتیجه مقدار بالای هورمون و مدت زمان استفاده و تزریق هورمون در موش‌های صحرایی ماده باشد که این نتیجه با افزایش قندخون در این گروه‌ها سازگار است (۲۰). چرا که مطالعات نشان داده است که مقادیر بالای استروژن باعث مهار عملکرد انسولینی به واسطه کاهش بیان ژن گیرنده انسولینی در

سلول‌های بافت هدف و به دنبال آن مقاومت انسولینی و افزایش سرم انسولین خون می‌شود. مکانیسم درگیر در این پروسه به واسطه‌ی گیرنده‌های استروژنی و همچنین گیرنده‌های پروتئینی GLUT1 و GLUT4 میانجی‌گری می‌شود (۲۰ و ۳۲).

این نتایج می‌تواند به‌وسیله مشاهدات بالینی مانند بررسی سطوح بالای استرادیول در زنان حامله، زنانی که به دلیل استفاده طولانی مدت از قرص‌های ضدبارداری و یا هورمون درمانی دچار مقاومت انسولینی و دیابت شده‌اند، حمایت شود (۳۲).

این مطالعه نشان داده است که استرادیول والرات از تخریب بیشتر سلول‌های بتای پانکراس در مقابل STZ نسبت به گروه شاهد دیابتی و گروه گنادکتومی دیابتی شده، به‌طور چشم‌گیری جلوگیری کرده است. تعداد مطلق سلول‌های جزایر پانکراس در گروه دریافت کننده هورمون‌های جنسی در حیوانات ماده که به مدت ۴ هفته قبل از تزریق STZ هورمون را دریافت کرده بودند، تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروهی که علاوه بر این ۴ هفته، به مدت ۲ هفته دیگر بعد از تزریق STZ هورمون جنسی را دریافت کردند، وجود نداشت.

شاید بتوان نتیجه‌گیری کرد که هورمون‌های 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 STZ تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهد و باعث غیرفعال شدن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و در نهایت تخریب سلول‌های بتای پانکراس می‌شود (۱۸).

به نظر می‌رسد بر اساس مطالعات انجام شده استرادیول والرات دارای ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی قوی باشد و این ویژگی آنتی‌اکسیدانی غیرژنومیکی استرادیول بر

نتیجه گرفت هورمون جنسی استرادیول در دوزهای بالا به دلیل افزایش مقاومت انسولینی باعث افزایش قند می شود اما در عین حال به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی از تخریب بیشتر سلول های بتای پانکراس در مقابل استریتوزوتوسین جلوگیری کرده و نقش مهمی در پیشگیری از بیماری دیابت نوع ۱ ایفا می نماید.

بنابراین بررسی های بیشتر جهت تعیین و تشخیص دقیق دوزهای بیولوژیکی هورمون های جنسی زنان و مدت زمان مناسب به کارگیری این هورمون ها برای مصارف پیشگیرانه و درمانی توصیه می گردد.

همچنین استریولوزی می تواند به عنوان روشی دقیق در تعیین تغییرات بافت پانکراس کاربرد داشته باشد و در آسیب شناسی بالینی و تجربی به عنوان یک روش قوی و کار آمد در تشخیص و پیش آگهی بیماری دیابت در نتیجه آسیب و تخریب بافت پانکراس به کار رود.

با توجه به محدودیت های موجود امکان استفاده از رنگ آمیزی مخصوص سلول های بتای پانکراس در این مطالعه فراهم نگردید. مسلماً استفاده از رنگ آمیزی هایی که سبب تفکیک و تشخیص بهتر و بیشتر سلول های بتا نسبت به دیگر سلول های پانکراس شود باعث کسب نتایج دقیق تر و قطعی تری خواهد شد.

سپاس و قدردانی

نویسندگان مقاله لازم می دانند از حمایت های مسئولان محترم مرکز تحقیقات و غدد بیمارستان نمازی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز که زمینه های لازم برای انجام این پژوهش را فراهم نموده اند، صمیمانه تشکر نمایند.

References:

1. Kuzuya T, Nakagawa Y, Satoh J, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 65-85.
2. Bahreini F, Mohaddes Ardebili SM, Farajnia

اساس گروه Phenolic hydroxyl آزاد بر روی حلقه A استروئید می باشد و به این ترتیب رادیکال های آزاد در نتیجه دریافت اتم هیدروژن فنولیک هیدروکسیل خنثی می شوند (۳۳).

بنابراین به کمک این مکانیسم، استرادیول می تواند از سلول های بتای پانکراس در مقابل پراکسیداسیون لیپیدی و انواع تخریب های مربوط به DNA و پروتئین های سلولی محافظت نماید، به علاوه استروژن با فعال کردن عناصر پاسخ دهنده به آنتی اکسیدان ها، رونویسی در ژن های آنتی اکسیدانی سوپراکسید دسموتاز (SOD) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) را در سلول های کبدی میانجی گری می کند (۳۴).

به نظر می رسد تأثیرات آنتی آپوپتوسیزی استرادیول بر روی سلول های بتای پانکراس در نتیجه تأثیر این هورمون در افزایش بیان ژن های آنتی آپوپتوسیزی Bcl-2 و Bcl-xl باشد و به این ترتیب از آپوپتوسیس و مرگ سلول های بتای پانکراس جلوگیری می کند (۳۵).

جلوگیری از شکل گیری و تشکیل رادیکال های آزاد توسط استرادیول، احتمالاً در نتیجه توانایی آن در خنثی سازی واکنش های تولید کننده رادیکال های آزاد می باشد که در نتیجه تأثیر بر روی عملکرد چندین پروتئین کیناز همچون EPK, P38 و JNK صورت می پذیرد (۳۶).

نتایج کلی مطالعه حاضر با تحقیقات کیفی و کمی دیگر همخوانی دارد. همچنین دستاورد مهم این تحقیق آن است که به روشنی نشان می دهد بین هورمون جنسی استرادیول و بیماری دیابت رابطه وجود دارد و می توان

- 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; 15: 35-41.
3. Mohamad 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.Barbera A, Gomis RR, Parts N, et al. Tungstate is an effective antidiabetic agent in streptozotocin-induced diabetic rats: a long-term study. *Diabetologia* 2001; 44: 507-13.
- 5.Ho E, Bray TM. Antioxidants, NFKB activation, and diabetogenesis. *Pol Soc Exp Biol Med* 1999; 22: 205-13.
- 6.Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17: 24-38.
- 7.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.
- 8.Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-20.
- 9.Wild S, Roglic K, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
- 10.Ordonez P, Moreno M, Alonso M, et al. 17 beta-Estradiol and/or progesterone protect from insulin resistance in STZ-induced diabetic rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 111: 287-94.
- 11.Alonso A, Fernandez R, Moreno M, et al. Positive effects of 17 beta-estradiol on insulin sensitivity in aged ovariectomized female rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 419-26.
- 12.Taylor C. Blood Sugar and Menopause-Recognize the Early Signs of Menopause Imbalances. (Accessed in Oct 22, 2012, at <http://ezinearticles.com/?Blood-Sugar-and-Menopause---Recognize-the-Early-Signs-of-Menopause-Imbalances&id=223162>).
- 13.Bertolotti M, Spady DK. Effect of hypocholesterolemic doses of 17 alpha-ethinyl estradiol on cholesterol balance in liver and extrahepatic tissues. *J Lipid Res* 1996; 37: 1812-22.
- 14.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.
- 15.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.
- 16.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.
- 17.Noorafshan A, Esmaili-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* 2005; 2: 10-9.
- 18.Hamden K, Carreau S, Boujbiha MA, et al. Hyperglycaemia, 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.
- 19.Heidari Z, Mahmoudzadeh Sagheb HR, Dezfoulan AR, et al. A stereological analysis of renal glomeruli following chronic lead intoxication in rat during α continuous period of 8 weeks. *Acta Med Iranica* 2002; 40: 73-8.
- 20.Gonzalez C, Alonso A, Grueso NA, et al. Role of 17 β -estradiol administration on insulin sensitivity in the rat: implications for the insulin receptor. *Steroids* 2002; 67: 993-1005.
- 21.Gonzalez C, Alonso A, Alvarez N, et al. Role of 17 β -estradiol and/or progesterone on insulin sensitivity in the rat: implications during pregnancy. *J Endocrinol* 2000; 166: 283-91.
- 22.Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, et al. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 304: 63-8.
- 23.Barros RP, Machado UF, Warner M, et al. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ERbeta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1605-8.
- 24.Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci* 2002; 102: 151-66.
- 25.Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Plasma sex steroid hormones and risk of developing type 2 diabetes in women: a prospective study. *Diabetologia* 2007; 50: 2076-84.
- 26.Godsland IF. Oestrogens and insulin secretion. *Diabetologia* 2005; 48: 2213-20.
- 27.Barros RP, Machado UF, Gustafsson JA. Estrogen receptors: new players in diabetes mellitus. *Trends Mol Med* 2006; 12: 425-31.
- 28.Liang Y, Che X, Osborne M, et al. Topiramate ameliorates hyperglycaemic and improves glucose-stimulated insulin release in

- ZDF rats and db/db mice. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 360-9.
29. Saengsirisuwan V, Perez FR, Kinnick TR, et al. Effects of exercise training and antioxidant R-ALA on glucose transport in insulin-sensitive rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2002; 92: 50-8.
30. Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Carrera MP, et al. Pancreatic insulin content regulation by the estrogen receptor ERalpha. *PLoS One* 2008; 3: e2069.
31. Ropero AB, Soria B, Nadal A. A nonclassical estrogen membrane receptor triggers rapid differential actions in the endocrine pancreas. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 497-505.
32. García-Arencibia M, Molero S, Davila N, et al. 17 β -estradiol transcriptionally represses human insulin receptor gene expression causing cellular insulin resistance. *Leuk Res* 2005; 29: 79-87.
33. Prokai-Tatrai k, Perjesi P, Rivera-Portalatin NM, et al. Mechanistic investigations on the antioxidant action of a neuroprotective estrogen derivative. *Steroids* 2007; 73: 280-8.
34. Bednark-Tupikowska G, Tworowska, Jedrychowska I, et al. Effects of oestradiol and oestroprogestin on erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 463-8.
35. Florian M, Magder S. Estrogen decreases TNF- α and oxidized LDL induced apoptosis in endothelial cells. *Steroids* 2008; 73: 47-58.
36. Feng Z, zhang JT. Long-term melatonin or 17 β -estradiol supplementation alleviates oxidative stress in ovariectomized adult rats. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 195-204.

Original Article

Effect of Estradiol valerate on pancreatic beta cells resistance in diabetic female rats by streptozotocin

Z. Azizi ¹, S. Mansoorpoor ¹, A. Sabzehvarifard ¹, S. Asaie ¹,
Gh. Ranjbar Omrani ^{1*}

¹ Endocrinology and Metabolism Research Center, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Fars, IRAN

(Received 16 Jan, 2012 Accepted 23 Feb, 2012)

Abstract

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

Material and Methods: This empirical research involved 56 adult female rats (180-200 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. Estradiol valerate was injected intramuscularly (5 mg/kg in group 6, 4 weeks before DM induction, and 5 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 SPSS 16 software.

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

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

Keywords: estradiol, pancreas, streptozotocin, stereology

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