دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هفدهم، شماره ۲، صفحه ۱۱۹ - ۱۰۷(خرداد و تیر ۱۳۹۳)

ISMJ 2014; 17(2): 107-119

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 به‌علت 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 به‌مقدار ۵ 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**) به‌مقدار ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که در بافر سیترات حل شده بود به‌صورت تک دوز و درون صفاقی تزریق گردید. برای مقایسه‌ی متغیرها در گروه‌های مختلف، از نرم‌افزار آماری **SPSS** 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 ($P\leq ۰/۰۵$). انسولین سرم در گروه‌های تجربی ۶ و ۷ نسبت به گروه شاهد ۳ و گروه ۵ افزایش معنی‌داری داشت ($P\leq ۰/۰۵$). تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای در گروه‌های تجربی ۶ و ۷ نسبت به گروه شاهد ۳ و گروه ۵ افزایش معنی‌داری ($P\leq ۰/۰۵$) 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

E-mail: hormone@sums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

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)[1] در بافت‌هایی نظیر کبد کم می‌شود (۵-۳).

افزایش سطح رادیکال‌های آزاد و کاهش مکانیسم دفاعی آنتی‌اکسیدانی موجب آسیب ارگانل‌های 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 (۸-۶).

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

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

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 به‌مدت ۴ هفته روزانه به‌مقدار ۰/۱ میلی‌لیتر روغن زیتون به‌صورت 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 علاوه‌بر اینکه گنادکتومی شدند داروی استرپتوزوتوسین را دریافت کردند.

گروه ۶ (هورمون جنسی+ استرپتوزوتوسین): که در ابتدا به‌مدت ۴ هفته هورمون استرادیول والرات را به‌مقدار ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به‌صورت تزریق عضلانی دریافت کردند و سپس داروی استرپتوزوتوسین دریافت کردند (۱۳).

گروه ۷ (هورمون جنسی+ استرپتوزوتوسین+ هورمون جنسی): حیوانات مورد نظر در این گروه علاوه‌بر دریافت هورمون به‌مدت ۴ هفته، یک روز بعد از تزریق استرپتوزوتوسین مجدداً به‌مدت ۲ هفته‌ی دیگر روزانه هورمون استرادیول والرات به‌مقدار ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به موش‌های صحرایی ماده تزریق گردید.

هورمون جنسی مورد استفاده

هورمون‌های مورد استفاده در این پژوهش شامل آمپول استرادیول والرات ۱۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر 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-Ardrich) به‌مقدار ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (حل شده در بافر سیترات ۰/۰۱ مولار با PH ۴/۵ و غلظت ۲۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) به‌صورت تک دوز و درون صفاقی به موش‌های صحرایی تزریق شد (۱۶) مبنای دیابتی شدن میزان بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر 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 به‌وسیله

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

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 به‌وسیله دستگاه سانتریفوژ با ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به‌مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ گردید و سرم آن به‌وسیله سمپلر و سرسمپلر جدا و در لوله‌های ویژه سرم‌گیری تا زمان سنجش گلوکز و انسولین در دمای ۷۰– درجه نگهداری شد. گلوکز پلاسما به‌روش کالیمتری آنزیمی و با استفاده از کیت گلوکز شرکت Biosystem اسپانیا و انسولین پلاسما به‌روش 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 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 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 ـ ائوزین (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:

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

در این فرمول $\sum p$ تعداد نقاطی است که با بافت مورد نظر برخورد کرده است. a(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 سلول‌های جزایر پانکراس

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

[2] Restway

[3] Cavalieri's Principle

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

$\sum Q$ مجموع سلول‌های شمارش شده جزایر به‌وسیله Counting Frame مربوط به یک بافت کامل پانکراس، $\sum p$ مجموع فریم‌های شمارش شده در برخورد با جزایر پانکراس، و **a(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 (۵µm) 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) ویرایش ۱۶ و آزمون t-test در سطح معنی‌دار (P≤۰/۰۵) 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≤۰/۰۵) 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≤۰/۰۵) 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 بود (P≤۰/۰۵).

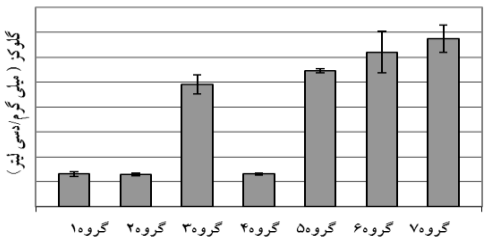
میانگین غلظت پلاسمایی گلوکز در گروه ۱ (کنترل)، گروه ۲ (شاهد کنترل) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی شده) در هر سه مرحله تغییرات معنی‌داری نداشته است. و در گروه ۳ (شاهد دیابتی شده)، گروه ۵ (گنادکتومی+ استرپتوزوتوسین)، گروه ۶ (استرادیول+ استرپتوزوتوسین) و گروه ۷ (استرادیول+ استرپتوزوتوسین+ استرادیول) در مرحله سوم نسبت به مرحله دوم افزایش داشته و در سطح (P≤۰/۰۵) دارای اختلاف معنی‌دارمی‌باشد (جدول۱)(نمودار الف).

جدول۱) نتایج به‌دست آمده از میزان قندخون در موش‌های صحرایی ماده بر حسب میلی‌گرم/ دسی‌لیتر در مراحل اول (قبل ازانجام پژوهش) دوم (بعد از تزریق هورمون) و سوم (بعد از دیابتی شدن)

گروه های مختلف	میلی گرم/دسی لیتر مرحله اول	میلی گرم/دسی لیتر مرحله دوم	میلی گرم/دسی لیتر مرحله سوم	تعداد نمونه
گروه ۱ (کنترل)	۹۰/۴±۴/۷۱۸	۹۵/۸±۷/۲۰۰	۹۸/۶±۷/۶۵۲	۸
گروه ۲ (شاهد کنترل)	۹۵/۸±۹/۱۴۵	۹۱/۴±۵/۱۵۳	۹۷/۶±۴/۳۱۹	۸
گروه۳(استر پتوزوتوسین)	۹۰/۲±۷/۴۲۲	۸۹/۵±۵/۴۵۷	*۳۶۷/۷±۲۸/۹۳۷	۸
گروه ۴ (گنادکتومی شده)	۹۷/۲±۵/۹۴۳	۹۰/۵±۴/۹۵۱	۹۸۷±۲/۵۷۰	۸
گروه۵(گنادکتومی+ استرپتوزوتوسین)	۹۶/۸±۵/۴۶۵	۹۱/۱±۴/۲۵۲	*۴۱۰/۳±۶/۱۸۹	۸
گروه ۶(استرادیول+ استرپتوزوتوسین)	۹۰/۲±۸/۳۳۰	۱۰۰/۷±۴/۳۴۶	*۴۶۵/۵±۶۵/۴۴	۸
گروه ۷(استرادیول+ استرپتوزوتوسین +استرادیول)	۹۰/۲±۲/۱۳۶	۱۰۲/۵±۲/۸۷۲	*۵۰۶/۷۵±۴۰/۷۵۸	۸

داده‌ها بصورت میانگین±خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.
* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، شاهد کنترل و شاهد گنادکتومی (P<۰/۰۵)

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]



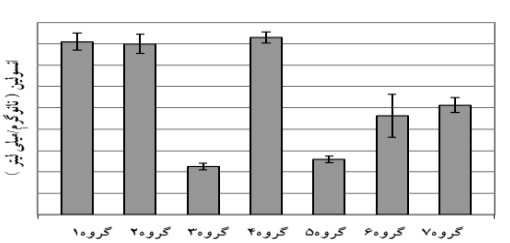
نمودار الف) مقایسه میانگین قندخون در حیوانات.
*نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، شاهد کنترل و شاهد گنادکتومی (P<۰/۰۵).
داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.

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≤۰/۰۵) نشان داد (جدول۲)(نمودار ب).

جدول ۲) نتایج به‌دست آمده از غلظت سرمی انسولین در موش‌های صحرایی ماده برحسب نانوگرم/میلی‌لیتر

گروه‌های مختلف	غلظت سرمی انسولین مرحله سوم	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±۰/۰۲۰	۸
گروه ۷ (استرادیول+استرپتوزوتوسین+استرادیول)	*۰/۱۰۲±۰/۰۰۷	۸

* اختلاف معنی‌دار با گروه۱(کنترل)، گروه۲ (شاهدکنترل)و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی) (P<۰/۰۵)



نمودار ب) مقایسه میانگین غلظت سرمی انسولین خون در حیوانات.
*نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، شاهد کنترل و شاهد گنادکتومی (P<۰/۰۵).
داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.

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≤۰/۰۵) 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≤۰/۰۵) 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≤۰/۰۵)، داشته است.

تعداد مطلق سلول‌های جزایر پانکراس در گروه دریافت‌کننده استرادیول به‌مدت ۴ هفته قبل از تزریق استرپتوزوتوسین تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروهی که علاوه‌بر این ۴ هفته، به‌مدت 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

قندخون 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

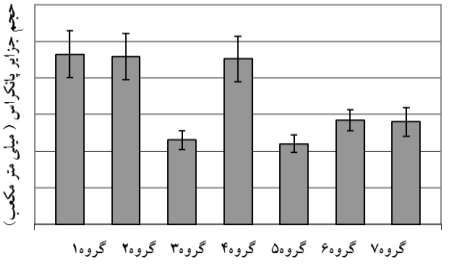
[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

شدن نیز ادامه داشت، افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد دیابتی نشان می‌داد. به‌نظر 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

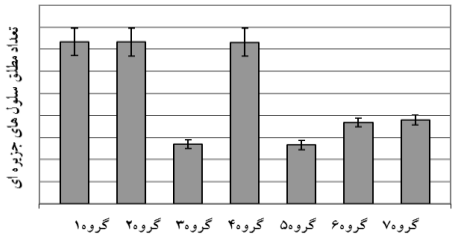
گروه‌های مختلف	حجم کل پانکراس میلی‌متر مکعب	حجم جزایر پانکراس میلی‌متر مکعب	تعداد مطلق سلول‌های جزیره‌ای	تعداد جزایر پانکراس
کنترل	۲۲/۵±۰/۲۹۰	۲/۳۲±۰/۳۲۰	۴۴۶۲/۲±۳۰۷/۵	۲۰/۶±۰/۹۸۵
شاهد کنترل	۲۲/۲±۰/۲۳۱	۲/۲۹±۰/۳۱۵	۴۴۶۲/۵±۳۱۹/۳	۲۰/۵±۰/۸۷۲
شاهد استرپتوزوتوسین	۲۱/۵±۰/۱۹۰	*۱/۵±۰/۱۲۵	*۲۱۵۰/۴±۱۰۱	۱۸/۷±۰/۴۳۳
شاهد گنادکتومی شده	۲۲/۱±۰/۲۱۵	۲/۲۶±۰/۳۱۰	۴۴۶۰/۵±۳۱۵/۹	۲۰/۱±۰/۸۰۰
گروه تجربی(۱) گنادکتومی+استرپتوزوتوسین	۲۱±۰/۱۹۹	*۱/۱۰±۰/۱۲۲	*۲۱۳۰/۸±۱۰۵/۸	۱۸/۱±۰/۳۹۹
گروه تجربی(۲) استرادیول+استرپتوزوتوسین	۲۲±۰/۲۰۱	*۱/۴۲±۰/۱۴۶	*۲۶۴۰/۲±۱۰۲/۳	۱۹/۳±۰/۵۶۷
گروه تجربی (۳) استرادیول+استرپتوزوتوسین+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<۰/۰۵)



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<۰/۰۵). داده‌ها به‌صورت میانگین± خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.



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

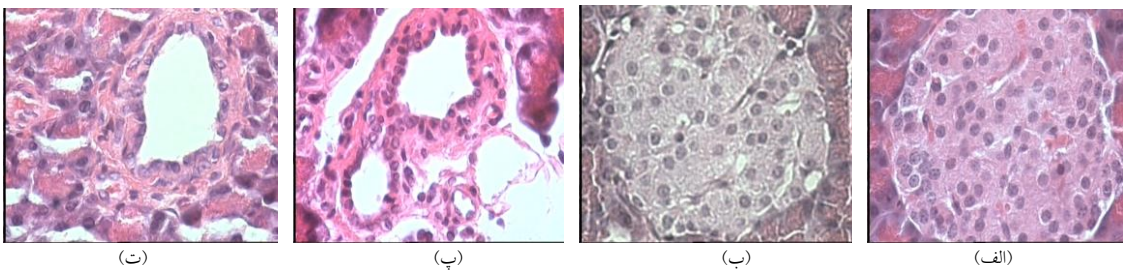
* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه۱ (کنترل)، گروه ۲ (شاهد کنترل) و گروه ۴ (شاهد گنادکتومی)(P<۰/۰۵). داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای استاندارد نمایش داده شده‌اند.

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).

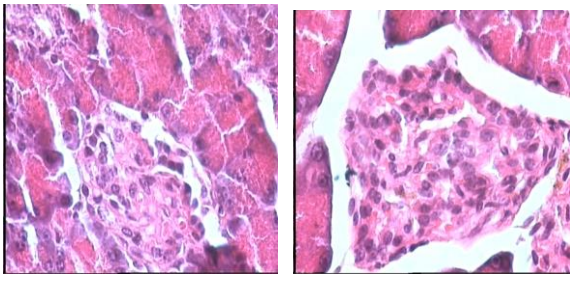
به‌نظر می‌رسد که گیرنده استروژنی آلفا نقش مهمی در تنظیم گلوکز خون ایفا کند. این در حالی است که تحریک بیش از اندازه گیرنده استروژنی به واسطه افزایش استرادیول باعث تولید سیگنال‌های انسولینی غیرطبیعی و زیاد شده و به‌دنبال آن باعث افزایش مقاومت انسولینی در کبد و ماهیچه و همچنین باعث

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

فرسودگی و تخریب سلول‌های بتای پانکراس شده که همه‌ی این شرایط باعث افزایش قندخون و توسعه بیماری دیابت نوع دو می‌شود (۲۳).



تصویر۱) 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)



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)

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 بالاتر 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 واسطه ی گنادکتومی و یا یائسگی به این خاطر که باعث کاهش معنی‌داری در GLUT4 یکی از ناقلین گلوکز وابسته به انسولین در ماهیچه‌های 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).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

مطالعات نشان داده است که گیرنده‌های استروژنی علاوه‌بر 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 به‌دنبال آن باعث افزایش ترشح انسولین می‌شود. اما در عین حال در سلول‌های آلفای پانکراس باعث کاهش کلسیم داخل سلولی و به‌دنبال آن باعث مهار ترشح گلوکاگون می‌شود (۳۱).

همچنین استروژن باعث راه‌اندازی cGMP و در ادامه، فعالیت پروتئین کیناز G(PKG) می‌شود این شرایط باعث بسته شدن کانال دریچه‌دار پتاسیمی وابسته به ATP(KATP) شده که به‌دنبال آن در نتیجه‌ی دپولاریزاسیون 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 این‌ترتیب می‌توانند از قدرت تخریب استرپتوزوتوسین بکاهند (۱۸). اما در این مطالعه به‌نظر 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 به‌دنبال 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 به‌دلیل 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 به‌مدت ۴ هفته قبل از تزریق STZ هورمون را دریافت کرده بودند، تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروهی که علاوه‌بر این ۴ هفته، به‌مدت 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).

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

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

اساس گروه Phenolic hydroxyl آزاد برروی حلقه A استروئید می‌باشد و به این‌ترتیب رادیکال‌های آزاد در نتیجه دریافت اتم هیدروژن فنولیک هیدروکسیل خنثی می‌شوند (۳۳).

بنابراین به کمک این مکانیسم، استرادیول می‌تواند از سلول‌های بتای پانکراس در مقابل پراکسیداسیون لیپیدی و انواع تخریب‌های مربوط به DNA و پروتئین‌های سلولی محافظت نماید، به‌علاوه استروژن با فعال کردن عناصر پاسخ‌دهنده به آنتی‌اکسیدان‌ها، رونویسی در ژن‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسیددسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) را در سلول‌های کبدی میانجی‌گری می‌کند (۳۴).

به‌نظر می‌رسد تأثیرات آنتی‌آپوپتوسیسی استرادیول برروی سلول‌های بتای پانکراس در نتیجه تأثیر این هورمون در افزایش بیان ژن‌های آنتی‌آپوپتوسیسی Bcl-2 و Bcl-xl باشد وبه این‌ترتیب از آپوپتوسیس و مرگ سلول‌های بتای پانکراس جلوگیری می‌کند (۳۵).

جلوگیری از شکل‌گیری و تشکیل رادیکال‌های آزاد توسط استرادیول، احتمالاً در نتیجه توانایی آن در خنثی‌سازی واکنش‌های تولیدکننده رادیکال‌های آزاد می‌باشد که در نتیجه تأثیر بر روی عملکرد چندین پروتئین کیناز همچون EPK، P38 و JNK صورت می‌پذیرد (۳۶).

نتایج کلی مطالعه‌ی حاضر با تحقیقات کیفی و کمی دیگر همخوانی دارد. همچنین دستاورد مهم این تحقیق آن است که به روشنی نشان می‌دهد بین هورمون جنسی استرادیول و بیماری دیابت رابطه وجود دارد و می‌توان نتیجه گرفت هورمون جنسی استرادیول در دوزهای بالا به‌دلیل افزایش مقاومت انسولینی باعث افزایش قند می‌شود اما در عین حال 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.

بنابراین بررسی‌های بیشتر جهت تعیین و تشخیص دقیق دوزهای بیولوژیکی هورمون‌های جنسی زنان و مدت زمان مناسب به‌کارگیری این هورمون‌ها برای مصارف پیشگیرانه و درمانی توصیه می‌گردد.

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 کار آمد در تشخیص و پیش‌آگهی 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. مسلماً 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 خواهد شد.

سپاس و قدردانی

نویسندگان مقاله 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 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 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

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

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 Suger 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, 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 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 17β-estradiol. Steroids 2008; 73: 495-501.
19.Heidari Z, Mahmoudzadeh Sagheb HR, Dezfoulian AR, et al. A stereological analysis of renal glomeruli following chronic lead intoxication in rat during α continuos period of 8 weeks. Acta Med Iranica 2002; 40: 73-8.
20.Gonzalez C, Alonso A, Grueso NA, et al. Role of 17β-estradiol administration on insulin sensivity in the rat: implications for the insulin receptor. Steroids 2002; 67: 993-1005.
21.Gonzalez C, Alonso A, Alvarez N, et al. Role of 17β-estradiol and/or progesterone on insulin sensivity 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, Osbome M, et al. Topiramate ameliorates hyperglycaemic and improves glucose-stimulated insulin release in

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

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.Garcìa-Arencibia M, Molero S, Davila N, et al. 17β-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 17β-estradiol supplementation alleviates oxidative stress in ovariectomized adult rats. Free Radic Biol Med 2005; 39:195-204.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]

ISMJ 2014; 17(2): 107-119

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 Sceinecs, 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 3and 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 Sceinecs, Fars, IRAN; E-mail: hormone@sums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-07-02]