Archive of SID

تغییرات حساسیت به انسولین در پی گنادکتومی یک طرفه و دو طرفه، تجویز استرادیول، پروژسترون و تستوسترون به همراه باز کننده یا مسدود کننده کانالهای پتاسیم حساس به ATP در موشهای صحرایی

دکتر رحیم احمدی[۱]، دکتر لازلو روزیوال[۲]، دکتر شهربانو عریان[۳]، دکتر کاظم پریور[۴]، دکتر اسماعیل برازنده اصل[۵]

Title: *Effects of uni- and bilateral gonadectomy and administration of estradiol, progesterone and testosterone with pancreatic B-cell K_{ATP} channels blocker or opener on insulin sensitivity in rats.*

Authors: *Ahmadi R,(PhD); Rosival L,(PhD, DMsc); Oryan Sh,(PhD); Parivar K,(PhD); Barazandeh-Asl E,(MD, Gyn).*

Introduction: *From clinical point of view, study on the effects of sex steroid hormones on insulin secretion and sensitivity is important in related disorders treatment. Therefore, the main purpose of the present study was to clarify the effects of sex steroid hormones on insulin sensitivity in rats. According the roles of pancreatic B-cells ATP-sensitive K+ (K_{ATP}) channels in insulin secretion, the effects of the hormones on pancreatic KATP channels were also studied.*

Methods: *Diazoxide (30mg/kg/day) or verapamil (100mg/kg/day) was used as pancreatic B-cell opener or blocker, respectively. Testosterone (50mg/kg/day as replacement dose in bi-orchidectomized rats and 10 mg/kg/day in intact male animals) and progesterone (20 mg/kg/day) and estradiol (200µg/kg/day) in female rats, were also used. Male rats were divided into control, uni- and bi-orchidectomized, testosterone receiving bi-orchidectomized, diazoxide or verapamil and also "testosterone+diazoxide or verapamil" receiving animals. Female rats were divided into control, uni- and bi-ovariectomized, progesterone or estradiol receiving bi-ovariectomized, and progesterone, estradiol, diazoxide or verapamil receiving and also "Progesterone + diazoxide or verapamil" receiving animals. The period of 4 weeks was considered for each experiment. After 4 weeks, serum glucose and insulin were measured and insulin sensitivity (glucose/insulin ratio) was compared statistically between the groups.*

Results: *In male rats, bi-orchidectomy, and diazoxide or "diazoxide + testosterone" treatment caused an increase but uni-orchidectomy, and testosterone, verapamil or "verapamil + testosterone" treatment resulted in decreasing of insulin sensitivity. In female rats, uni- and bi-orchidectomy, and progesterone, diazoxide or "progesterone + diazoxide or verapamil" treatment lead to an increase but estradiol or verapamil treatment resulted in decreasing of insulin sensitivity.*

Conclusion: *Testosterone and estradiol were insulin sensitivity reducer but ovariectomy, bi-orchidectomy and progesterone were insulin sensitivity enhancer in rats. The results indicated that presumably testosterone was not contributed in closing or opening of pancreatic B-cells KATP channels but progesterone influenced insulin sensitivity by its inhibitory acting on pancreatic K_{ATP} channels.*

Keywords: *Insulin sensitivity, K_{ATP} channels, orchidectomy, ovariectomy, diazoxide, verapamil, sex steroid hormones.*

۱- گروه زیست‌شناسی و علوم تجربی، دانشگاه آزاد اسلامی
۲- گروه پاتوفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سملوایز مجارستان
۳- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه تربیت معلم تهران
۴- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی

www.SID.ir

Archive of SID

چکیده:

مقدمه: *مطالعه اثرات هورمون‌های استرویید جنسی بر ترشح انسولین و حساسیت به انسولین از نظر بالینی در درمان بیماری‌های وابسته، دارای اهمیت است. بر این اساس، هدف اصلی پژوهش حاضر، بررسی اثرات این هورمون‌ها بر حساسیت به انسولین در موش‌ها می‌باشد. همچنین، با توجه به نقش کانال‌های پتاسیم حساس به ATP (K_{ATP}) سلول‌های بتای لوزالمعده در ترشح انسولین، اثرات هورمون‌های مذکور بر این کانال‌ها نیز بررسی شد.*

روش‌کار: *دیازوکساید یا وراپامیل به ترتیب با دوز روزانه ۳۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به عنوان داروی بازکننده یا مسدود کننده کانال‌های K_{ATP} سلول‌های بتای لوزالمعده، مورد استفاده قرار گرفتند. هورمون تستوسترون با دوز روزانه ۵۰ میلی گرم / کیلوگرم به عنوان دوز جایگزین در گروه بیضه برداری شده دو طرفه و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم در موشهای نر جراحی نشده و هورمون‌های پروژسترون و استرادیول به ترتیب با دوز روزانه ۲۰ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در موش‌های ماده، مورد مصرف واقع شدند. موش‌های نر به گروه‌های شاهد، بیضه برداری شده یکطرفه و دو طرفه، بیضه برداری شده دریافت کننده تستوسترون، گروه جراحی نشده دریافت کننده تستوسترون، دریافت کننده دیازوکساید یا وراپامیل و گروه‌های دریافت کننده «تستوسترون + دیازوکساید یا وراپامیل» تقسیم شدند. موش‌های ماده به گروه‌های شاهد، تخمدان برداری شده یکطرفه و دو طرفه، تخمدان برداری شده دریافت کننده پروژسترون یا استرادیول، گروه‌های جراحی نشده دریافت کننده پروژسترون ، استرادیول، دیازوکساید یا وراپامیل و گروه‌های دریافت کننده «پروژسترون + دیازوکساید یا وراپامیل» تقسیم شدند. در هر گروه، پس از چهار هفته، مقدار انسولین و گلوکز سرم خون اندازه گیری شد و حساسیت به انسولین (نسبت گلوکز به انسولین) بین گروه‌ها، مورد مقایسه آماری قرارگرفت.*

یافته‌ها: *در موش‌های نر، بیضه‌برداری دو طرفه، تجویز دیازوکساید یا «دیازوکساید + تستوسترون» باعث افزایش، اما بیضه برداری یکطرفه، تجویز تستوسترون، وراپامیل یا تجویز «وراپامیل + تستوسترون» موجب کاهش حساسیت به انسولین شد. در موش‌های ماده، تخمدان برداری یکطرفه یا دو طرفه، تجویز پروژسترون، دیازوکساید یا «پروژسترون + دیازوکساید یا وراپامیل» باعث افزایش، اما تجویز استرادیول یا وراپامیل سبب کاهش حساسیت به انسولین گردید.*

نتیجه‌گیری: *تستوسترون و استرادیول کاهنده حساسیت به انسولین بوده، اما تخمدان‌برداری، بیضه‌برداری دو طرفه و پروژسترون افزاینده حساسیت به انسولین بودند. در این راستا، احتمالاً تستوسترون تاثیری بر باز و بسته شدن کانال‌های K_{ATP} سلول‌های بتای لوزالمعده نداشته، اما پروژسترون احتمالاً از طریق مهار کانالهای K_{ATP}، ترشح انسولین را تحت تأثیر خود قرار داده است.*

گل‌واژگان: *حساسیت به انسولین، کانال‌های K_{ATP}، بیضه‌برداری، تخمدان‌برداری، دیازوکساید، وراپامیل، هورمون‌های استرویید جنسی.*

مقدمه:

هورمون‌های استرویید جنسی، اثرات مهمی بر هومئوستازی گلوکز و ترشح انسولین دارند. در واقع، اندیشه ارتباط میان هورمون‌های استرویید جنسی و انسولین، در پی گزارشی درخصوص وجود دیابت در زنان پر مو، پدیدار گردید و تا این زمان بحث و بررسی درباره این موضوع ادامه یافت (۱). در این باره، مقاومت به انسولین در پی تجویز استرویيدهای آنابولیک به زنان نیز گزارش شده است (۲). همچنین، نتایج برخی پژوهش‌ها بیانگر آن است که تجویز هورمون‌های جنسی مذکر می‌تواند باعث عدم تحمل گلوکز و افزایش انسولین در خون گردد (۵-۳). یافته‌ها برآنند که تستوسترون می‌تواند سبب مقاومت به انسولین در بافت ماهیچه گردد (۶ و ۷). علاوه بر این، بررسی‌های اخیر، نشان می‌دهد که تستوسترون قادر به تحریک بیان ژنی انسولین نیز می‌باشد (۸). از سوی دیگر، استروژن‌ها و پروژستین‌ها هم

www.SID.ir

Archive of SID

می‌توانند ترشح انسولین از سلول‌های بتای لوزالمعده را تحت تأثیر خود قرار دهند(۹و۱۰) و وجود گیرنده‌های ویژه استروژن و پروژسترون در جزایر لوزالمعده، خود گواه مهمی بر وجود اثرات این هورمون‌ها بر ترشح انسولین می‌باشد (۱۱). در این میان، احتمالاً استروژن باعث بهبود حساسیت به انسولین شده اما پروژسترون دارای اثری معکوس می‌باشد (۱۲). به‌کاربندی پروژسترون در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال نیز بر حساسیت به انسولین تأثیردارد (۱۳). اخیراً، بررسی‌های انجام یافته در زنان مبتلا به سرطان سینه نیز نمایانگر اثرات استرادیول بر ترشح انسولین می‌باشد (۱۴). از سوی دیگر، باید دانست که کانالهای پتاسیم حساس به ATP موجود در غشای سلول‌های بتای لوزالمعده، مهمترین واسطه اثر بسیاری مواد بر ترشح انسولین می‌باشند (۱۵). مسدود شدن این کانال‌ها سبب دپلاریزاسیون غشا و ورود کلسیم از طریق کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ به درون سلول بتا می‌گردد که این امر به نوبه خود باعث ترشح انسولین می شود؛ حال آن که، باز کردن کانالهای فوق الذکر، دارای اثری معکوس است (۱۶). از میان داروها وترکیبات شیمیایی، دیازوکساید مهمترین داروی بازکننده (۱۷) و وراپامیل مشهورترین ترکیب مسدود کننده (۱۸) کانالهای پتاسیم حساس به ATP موجود در غشای سلول‌های بتای لانگرهانس می‌باشد. با این همه، باید گفت اطلاعات درخصوص ارتباط دقیق میان هورمون‌های جنسی مذکر و یا مؤنث با حساسیت به انسولین، محدود می‌باشد. مطالعات انجام یافته درباره ارتباط هورمون‌های جنسی مذکر و ترشح انسولین عمدتاً به بررسی مکانیسم‌های اثر انسولین بر پیدایش هیپرآندروژنی پرداخته و بررسی‌های کمتری در زمینه اثرات هورمون‌های جنسی مذکر بر ترشح انسولین، انجام یافته است. از سوی دیگر، داده‌های ناهمگون درباره اثرات استروژن‌ها و نیز به ویژه پروژستین‌ها بر ترشح انسولین، گزارش شده‌اند؛ چنانکه هم اینک نیز درباره مکانیسم اثر هورمون‌های جنسی مؤنث برترشح انسولین، یافته‌های شفاف و واضح وجود ندارند. بر این پایه، پژوهش حاضر به بررسی اثرات هورمون‌های جنسی مذکر و مؤنث برترشح انسولین پرداخته است. در این پژوهش اثرات بیضه برداری و تخمدان برداری یک طرفه و دو طرفه و تجویز هورمون تستوسترون (در موش‌های نر) و پروژسترون و استرادیول (در موش‌های ماده) بر حساسیت به انسولین مورد بررسی قرار گرفته و نیز تجویز توأم هورمون‌های تستوسترون یا پروژسترون به همراه دیازوکساید یا وراپامیل، به منظور بررسی تأثیر این هورمون‌ها برکانال‌های پتاسیم حساس بهATP و متعاقباً ترشح انسولین، مورد مطالعه واقع شده است.

روش کار:

الف) حیوانات

موش‌های صحرایی نژاد ویستار[1] با وزن ۳۰+۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور خریداری شدند. این موش‌ها، در دمای ۲±۲۳ درجه سانتیگراد و دوره‌های ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با در نظر گرفتن شروع دوره نوری از ساعت ۸ صبح، نگاهداری شده، همچنین بررسی‌های بالینی لازم به منظور جستجوی علائم آسیب شناسی، انجام پذیرفت. از سویی، ۱۲ تا ۱۴ ساعت قبل از انجام عمل جراحی یا خونگیری و مرگ، غذا از دسترس حیوانات خارج گردید.

ب) مواد

تستوسترون انانتات، استرادیول والرات، پروژسترون، دیازوکساید و وراپامیل به صورت پودر خالص (به ترتیب به عنوان داروهای بازکننده و مسدود کننده کانال‌های پتاسیم حساس به ATP موجود در غشای سلول‌های بتای لوزالمعده) از شرکت دارویی شیمیایی ابوریحان تهیه شد. جهت اندازه‌گیری انسولین، کیت مرسوم آزمایشگاهی سنجش RIA و به منظور اندازه‌گیری گلوکز خون، کیت آزمایشگاهی گلوکز اکسیداز مورد استفاده قرار گرفت.

ج: برنامه اجرایی و گروه بندی ها

حیوانات تجربی به دو گروه اصلی نر و ماده تقسیم شده، هر گروه بر پایه به‌کارگیری نوع تجویز هورمون و یا دارو و نیز جراحی به زیر گروه‌های متعددی تقسیم گردید (جدول ۱و۲). حیوانات در هر زیر گروه، ۴ هفته پس از جراحی یا دریافت هورمون و یا دارو، مورد خونگیری قرار گرفتند. پس از خونگیری و تهیه سرم، گلوکزخون ناشتا و نیز غلظت انسولین سرم اندازه‌گیری شد و در نهایت نسبت گلوکز سرم به انسولین به عنوان شاخص حساسیت به انسولین محاسبه گردید. تزریق هورمون تستوسترون، استرادیول وپروژسترون از سومین روز پس از جراحی آغاز شد و ادامه یافت. دیازوکساید با غلظت آبی ۱میلی‌گرم/ ۱میلی‌لیتر در محلول سود ۰/۱ مولارو وراپامیل نیز با غلظت مشابه تهیه شده و مورد استفاده قرار گرفت (۲ و ۴).

[1] - Wistar

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱- غلظت گلوکز و انسولین و نسبت گلوکز به انسولین در موشهای صحرایی نر

شاخص / گروه	گلوکز (mg/dl)	P	انسولین (IU/ml)	P	نسبت گلوکز به انسولین	P
شاهد	۱۶۸/۴۳±۴/۶۶		۱۵/۱۴ ±۰/۸۷		۱۱/۲۶±۰/۶۹	
Uni-orcx	۱۵۶/۷۹±۷/۵۶	<۰/۲	۱۷/۶۲±۰/۶۲	<۰/۰۵	۸/۹±۰/۳۹	<۰/۰۵
Bi-orcx	۱۲۸/۳۶±۵/۲۴	<۰/۰۰۱	۸/۵۸±۰/۱۸	<۰/۰۰۱	۱۵/۷±۲/۱۲	<۰/۰۵
Bi-orcx+T	۱۵۲/۵±۱۶/۳۸	<۰/۰۵	۱۷/۳۵±۰/۸۹	<۰/۰۱	۸/۸۴±۰/۶۸	<۰/۰۵
Uni-orcx	۱۵۶/۷۹±۷/۵۶	<۰/۲	۱۷/۶۲±۰/۶۲	<۰/۰۵	۸/۹±۰/۳۹	<۰/۰۵
Bi-orcx	۱۲۸/۳۶±۵/۲۴	<۰/۰۰۱	۸/۵۸±۰/۱۸	<۰/۰۰۱	۱۵/۷±۲/۱۲	<۰/۰۵
Bi-orcx+T	۱۵۲/۵±۱۶/۳۸	<۰/۰۵	۱۷/۳۵±۰/۸۹	<۰/۰۱	۸/۸۴±۰/۶۸	<۰/۰۵
Uni-orcx	۱۵۶/۷۹±۷/۵۶	<۰/۲	۱۷/۶۲±۰/۶۲	<۰/۰۵	۸/۹±۰/۳۹	<۰/۰۵
T+V	۱۹۵/۵±۸/۹۵	<۰/۰۵	۲۱/۱۲±۰/۲۶	<۰/۰۰۱	۹/۲۵±۱/۸۴	<۰/۰۵

(Uni-orcx)= بیضه برداری شده یک طرفه، (Bi-orcx)= بیضه برداری شده دو طرفه، (Bi-orcx+T)= بیضه برداری شده دوطرفه دریافت کننده تستوسترون، (T)= موشهای جراحی نشده نر دریافت کننده تستوسترون، (D)= دریافت کننده دیازوکساید، (V)= دریافت کننده وراپامیل، (T+D)= دریافت کننده «تستوسترون+ دیازوکساید» و (T+V)= دریافت کننده «تستوسترون + وراپامیل». داده‌ها به صورت "میانگین ± SEM" حاصل از ۱۰ نمونه در هر گروه می‌باشند. مقادیر P (حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه) نسبت به گروه شاهد مقایسه و بیان شده‌اند.

د) جراحی

گنادکتومی بر اساس روش‌های بیان شده توسط « و این فورث» انجام شد (۲۰). به اختصار، به منظور جراحی، ابتدا حیوانات با استفاده از هیدروکلریدکتامین (۱۰۰ تا ۱۲۰میلی‌گرم/ کیلوگرم) و هیدروکلریدگزیلن (۲۴میلی گرم/ کیلوگرم) بیهوش می‌شدند. آنگاه، در تخمدان برداری، یک برش پوستی پشتی در حد ۱ تا ۲ سانتیمتر در حدود دنده سیزدهم ایجاد شده، متعاقباً پس از برش عضلانی در این ناحیه، تخمدان برداشته شد و در پی آن برش‌ها ترمیم گردیدند. در بیضه برداری، پس از ایجاد برش کوچک در میانه دیواره اسکروتوم و سپس در نوک کیسه عضلانی پوشاننده، بیضه برداشته شده، متعاقباً برش‌ها مورد ترمیم قرار گرفتند.

ه) تهیه سرم

نمونه‌های خون از طریق تکنیک خونگیری از قلب[1] (۸)، تهیه شده و سپس ۱۵ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگاهداری شدند. به منظور تهیه سرم، نمونه‌های خونی در دور ۲۵۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شده، و پس از تفکیک سرم، نمونه‌های سرم مورد نیاز جهت اندازه‌گیری انسولین، در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگاهداری شدند (۲۱).

و) سنجش های بیوشیمیایی

گلوکز سرم بلافاصله پس از تهیه نمونه‌های سرم از طریق روش گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد؛ از طرفی، غلظت انسولین سرم نیز با استفاده از روش سنجش رادیواکتیو (RIA) تعیین گردید.

ز) تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS و روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل واقع شدند. در آنالیز واریانس، معناداری اختلاف میان گروه‌ها با استفاده از آزمون فیشر تعیین گردید.

یافته‌ها:

الف) گروههای نر

جدول ۱ نشانگر غلظت گلوکز و انسولین خون و نیز نسبت گلوکز به انسولین به عنوان شاخص حساسیت به انسولین می‌باشد. هر گروه شامل ۱۰ نمونه حیوانی می‌باشد.

دیگر نتایج بیانگر آنند که غلظت گلوکز در موش‌های بیضه‌برداری شده یک طرفه دچار کاهش غیر معنادار و در موش‌های بیضه‌برداری شده دو طرفه دچار کاهش معنادار (P<۰/۰۰۱) شده است. از سویی، مقدار انسولین در موش‌های بیضه‌برداری شده یک طرفه نسبت به گروه شاهد افزایش یافته

[1] - Cardiac puncture technique

www.SID.ir

Archive of SID

جدول۲- غلظت گلوکز و انسولین و نسبت گلوکز به انسولین در موشهای صحرایی ماده

شاخص / گروه	گلوکز (mg/dl)	P	انسولین (IU/ml)	P	نسبت گلوکز به انسولین	P
شاهد	۱۵۷/۷۸±۴/۷۲		۱۶/۹۴±۰/۶۸		۹/۳۶±۰/۴۶	
Uni-ovx	۱۳۹/۶۱±۱۲/۷۹	<۰/۰۱	۱۲/۴۱±۰/۸۷	<۰/۰۱	۱۱/۳۳±۱/۱۲	<۰/۰۵
Bi-ovx	۱۳۷/۳۲±۵/۶۶	<۰/۰۱	۹/۶۲±۰/۹۰	<۰/۰۰۱	۱۴/۷۶±۱/۴۱	<۰/۰۱
Bi-ovx+E	۱۶۶/۶۸±۵/۷۷	<۰/۰۱**	۲۰/۵۷±۲/۳۳	<۰/۰۱**	۸/۵±۱/۰۱	**<۰/۰۵
Bi-ovx+P	۱۴۲/۳۹±۴/۶۹	NS**	۷/۳۷±۰/۹۳	NS**	۲۰/۳۸±۲/۲۷	**<۰/۰۵
E	۱۷۳/۹±۷/۰۳	<۰/۰۵	۳۲/۳۸±۰/۹۶	<۰/۰۰۱	۵/۳۵±۰/۲۷	<۰/۰۵
P	۱۵۲/۲۶±۵/۷۲	NS	۷/۶۵±۰/۶۷	<۰/۰۰۱	۱۸/۳۶±۳/۴۷	<۰/۰۱
D	۱۶۷/۳۲±۳/۱۳	NS	۱۰/۶±۰/۸۲	<۰/۰۰۱	۱۵/۹۵±۰/۸۹	<۰/۰۱
V	۱۸۷/۲۷±۴/۶۷	<۰/۰۱	۲۰/۹۵±۱/۰۳	<۰/۰۵	۸/۵۲±۰/۴۲	NS
P+D	۱۷۱/۷۶±۳/۷۱	NS	۹/۶۳±۰/۶۷	<۰/۰۰۱	۱۸/۰۶±۱/۳۲	<۰/۰۰۱
P+V	۱۶۶/۴۱±۸/۸۵	NS	۹/۶۷±۱/۰۷	<۰/۰۰۱	۱۸/۱۶±۲/۳۲	<۰/۰۰۱

(Uni-ovx)= تخمدان برداری شده یک طرفه، (Bi-ovx)= تخمدان برداری شده دو طرفه، (Bi-ovx+E)= تخمدان برداری شده دوطرفه دریافت کننده استرادیول، (Bi-ovx+P)= دریافت کننده پروژسترون، (E)= موشهای جراحی نشده دریافت کننده استرادیول، (P)= دریافت کننده پروژسترون، (D)= دریافت کننده دیازوکساید، (V)= دریافت کننده وراپامیل، (P+D)= دریافت کننده «پروژسترون+ دیازوکساید» و (P+V) دریافت کننده «پروژسترون + وراپامیل». داده‌ها به صورت "میانگین±SEM" حاصل از ۱۰ نمونه در هر گروه می‌باشند. مقادیرP (حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه) نسبت به گروه شاهد یا Bi-ovx مقایسه و بیان شده‌اند. علامت(**) نشان دهنده مقایسه با گروه Bi-ovx می‌باشد و NS نشانگر نبود اختلاف معنادار نسبت به گروه شاهد است.

(P<۰/۰۵) اما در موش‌های بیضه‌برداری شده دو طرفه، دچار کاهش گردید (P<۰/۰۰۱). در مجموع، شاخص حساسیت به انسولین در موش‌های بیضه‌برداری شده یک طرفه نسبت به گروه شاهد کاهش معنادار (P<۰/۰۵) و در موش‌های بیضه‌برداری شده دو طرفه، افزایش معنادار (P<۰/۰۵) یافت. جایگزینی تستوسترون (۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روزانه) در موش‌های بیضه‌برداری شده دو طرفه باعث کاهش گلوکز(P<۰/۰۵) و افزایش انسولین (P<۰/۰۱) نسبت به حیوانات گروه شاهد و گروه بیضه‌برداری شده دو طرفه، گردید (P<۰/۰۵). از طرفی جایگزینی تستوسترون در موش‌های بیضه‌برداری شده دو طرفه سبب کاهش معنادار حساسیت به انسولین نسبت به گروه بیضه برداری شده دو طرفه شد (P<۰/۰۵). در مجموع کاهش تستوسترون متعاقب بیضه‌برداری دو طرفه باعث افزایش حساسیت به انسولین شده و جایگزینی تستوسترون در موش‌های بیضه‌برداری شده دو طرفه و تجویز تستوسترون در موش‌های جراحی نشده، سبب کاهش حساسیت به انسولین گردید.

در مورد اثرات تستوسترون بر حساسیت به انسولین در موش‌های نر جراحی نشده مشاهده شد که تجویز روزانه تستوسترون (10mg/kg) در موشهای جراحی نشده نر باعث افزایش معنی‌دار گلوکز (P<۰/۰۵) و انسولین (P<۰/۰۱) نسبت به گروه شاهد شده اما سبب کاهش حساسیت به انسولین گردید (P<۰/۰۵).

همچنین اثرات دیازوکساید یا وراپامیل بر حساسیت به انسولین در موش‌های نر نشان داد که تجویز وراپامیل (۱۰۰میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه) موجب افزایش گلوکز سرم خون در موش‌های جراحی نشده نر شده (P<۰/۰۵)، اما تجویز دیازوکساید (۳۰میلی‌گرم/ کیلوگرم/روزانه) باعث کاهش غلظت گلوکز گردید (P<۰/۰۱). از طرفی، تجویز وراپامیل (۱۰۰میلی گرم/کیلوگرم/روزانه) در موش‌های جراحی نشده نر سبب افزایش میزان انسولین سرم شده (به ترتیب P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱)، اما تجویز دیازوکساید منجر به کاهش میزان انسولین گردید (P<۰/۰۱). حساسیت به انسولین در موش‌های نر جراحی نشده تیمار شده با تستوسترون و یا وراپامیل دچار کاهش شد (P<۰/۰۵)، اما در موش‌های تیمار شده با دیازوکساید، افزایش یافت(P<۰/۰۱). تجویز توأم دیازوکساید (۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روزانه) و تستوسترون (۱۰میلی‌گرم/ کیلوگرم/روزانه) منجر به کاهش غلظت گلوکز (P<۰/۰۵) و انسولین سرم (P<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه شاهد و گروه تیمار شده با دیازوکساید (P<۰/۰۱) گردید. همچنین، این تجویز، موجب افزایش حساسیت به

www.SID.ir

Archive of SID

انسولین نسبت به گروه شاهد شده (P<۰/۰۱)، در حالی که میزان انسولین و حساسیت به انسولین میان گروه‌های دریافت کننده دیازوکساید و «دیازوکساید + تستوسترون» تفاوت معناداری را از خود نشان نداد. در موش‌های نر جراحی نشده دریافت کننده «وراپامیل (۱۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم/روزانه) + تستوسترون (۱۰میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه)»، میزان انسولین و حساسیت به انسولین در مقایسه با گروه شاهد، کاهش یافت (به ترتیب P<۰/۰۰۱ و P<۰/۰۵)، حال آنکه در مقایسه با گروه دریافت کننده وراپامیل، تغییر معناداری مشاهده نگردید.

ب) گروههای ماده

جدول ۲ نمایشگرغلظت گلوکز و انسولین و نسبت گلوکز به انسولین در موش‌های ماده می‌باشد. هر گروه شامل ۱۰ نمونه حیوانی می‌باشد.

با بررسی اثرات تخمدان برداری و جایگزینی پروژسترون یا استرادیول بر حساسیت به انسولین متوجه شدیم که غلظت گلوکز در موش‌های تخمدان برداری شده یک طرفه و دو طرفه، نسبت به گروه شاهد دچار کاهش گردید (P<۰/۰۱) و کاهش انسولین متعاقب تخمدان برداری یک طرفه (P<۰/۰۱) و تخمدان برداری دو طرفه (P<۰/۰۰۱) مشاهده شد. از سویی، افزایش حساسیت به انسولین درپی تخمدان برداری یک طرفه (P<۰/۰۵) و تخمدان برداری دو طرفه (P<۰/۰۱) نسبت به گروه شاهد پدید آمد. در این راستا، افزایش حساسیت به انسولین در موش‌های تخمدان برداری شده دو طرفه بیش از موش‌های تخمدان برداری شده یک طرفه بود (P<۰/۰۵). جایگزینی استرادیول (۲۰۰میکروگرم/کیلوگرم/روزانه) در موش‌های تخمدان برداری شده دو طرفه میزان انسولین و گلوکز را نسبت به گروه تخمدان برداری شده دو طرفه افزایش داد (P<۰/۰۱) اما موجب کاهش حساسیت به انسولین گردید (P<۰/۰۵) و جایگزینی پروژسترون (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه) منجر به افزایش معنادار حساسیت به انسولین در مقایسه با موش‌های تخمدان برداری شده دو طرفه، گردید (P<۰/۰۵). بدین ترتیب و در مجموع، تخمدان برداری و جایگزینی پروژسترون در موش‌های تخمدان برداری شده سبب افزایش حساسیت به انسولین شده، اما جایگزینی استرادیول در موش‌های تخمدان برداری شده، موجب کاهش حساسیت به انسولین گردید.

همچنین تجویز استرادیول(۲۰۰ میکروگرم/ کیلوگرم/ روزانه) در موش‌های ماده جراحی نشده باعث افزایش میزان گلوکز (P<۰/۰۵) و انسولین (P<۰/۰۰۱)، اما موجب کاهش حساسیت به انسولین (P<۰/۰۵) نسبت به گروه شاهد گردید و تجویز پروژسترون (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه) باعث کاهش غیرمعنادار گلوکز و کاهش معنادار میزان انسولین (P<۰/۰۰۱) و افزایش معنادار حساسیت به انسولین (P<۰/۰۱) گردید. از سوی دیگر، تجویز وراپامیل (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه) در موش‌های ماده جراحی نشده، سبب افزایش میزان گلوکز (P<۰/۰۱) و انسولین (P<۰/۰۵) گردیده، اما بر حساسیت به انسولین تأثیر معناداری نداشت. در موش‌های ماده جراحی نشده دریافت کننده «وراپامیل(۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه)+ پروژسترون (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه)»، غلظت گلوکز نسبت به حیوانات شاهد تغییر معناداری نداشته، اما در مقایسه با گروه دریافت کننده وراپامیل، کاهش معناداری پیدا کرد (P<۰/۰۵). در مقایسه با گروه شاهد و گروه دریافت کننده وراپامیل، میزان انسولین در موش‌های دریافت کننده «وراپامیل(۱۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روزانه)+ پروژسترون (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه)» دچار کاهش (P<۰/۰۰۱) و حساسیت به انسولین، دچار افزایش گردید (P<۰/۰۰۱). تجویز دیازوکساید (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/ روزانه) یا «دیازوکساید (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه) + پروژسترون (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه)» در موش‌های ماده جراحی نشده، بر غلظت گلوکز تأثیر معناداری نداشته، اما سبب کاهش میزان انسولین (P<۰/۰۰۱) در هر یک از این گروه‌ها، گردید. از طرفی، میزان انسولین در گروه‌های دریافت کننده دیازوکساید (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه) و «دیازوکساید (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه) + پروژسترون (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/ روزانه)» در مقایسه با یکدیگر، تفاوت معناداری نشان نداد. حساسیت به انسولین در گروه‌های دریافت کننده دیازوکساید (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روزانه) و «دیازوکساید (۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم/روزانه) + پروژسترون(۲۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روزانه)» دچار افزایش گردید (به ترتیب P<۰/۰۱ و P<۰/۰۰۱). بدین ترتیب، پروژسترون همراه با دیازوکساید یا وراپامیل، در هر دو حالت، حساسیت به انسولین را در موش‌های ماده افزایش داد. ازسویی، مقایسه حساسیت به انسولین بین گروه‌های دریافت کننده «پروژسترون + دیازوکساید» و دریافت کننده «پروژسترون + وراپامیل» نشان دهنده عدم وجود تفاوت معنادار میان این گروه‌ها بود.

بحث:

مطابق مطالعه حاضر، تستوسترون کاهنده حساسیت به

www.SID.ir

Archive of SID

انسولین بوده، این یافته در مطالعات پیشین و اخیر نیز مشاهده شده است (۸،۶ و ۲۲). هر چند، بر خلاف یافته فوق، «نیلسن»[1] در سال ۱۹۸۴ نشان داده است که در کشت بافت لوزالمعده، تستوسترون اثر معناداری بر حساسیت به انسولین در سلول‌ها، بر جای نمی‌گذارد (۲۳). در این پژوهش، بیضه برداری دو طرفه باعث افزایش، اما بیضه برداری یک طرفه موجب کاهش حساسیت به انسولین گردید. از آنجا که جایگزینی تستوسترون، اثر افزایشی بیضه برداری دو طرفه را جبران نمود، بنابراین، به نظر می‌آید علت افزایش حساسیت به انسولین در موش‌های بیضه برداری شده دوطرفه، مربوط به کاهش میزان تستوسترون متعاقب بیضه برداری می‌باشد. از نظر مکانیسم عمل، اثر کاهندگی تستوسترون بر حساسیت به انسولین اساساً وابسته به افزایش میزان انسولین می‌باشد که این امر، به نوبه خود، می‌تواند به دلایل زیر پدید آید.

۱- کاهش در میزان کلیرانس متابولیک انسولین (۲۴).

۲- آسیب ظرفیت کبدی در استخراج انسولین (۲۵).

۳- افزایش میزان ترشح انسولین (۲۶) از طریق اثر مستقیم تستوسترون بر غده لوزالمعده (۲۷).

۴- افزایش بیان ژنی انسولین (۸).

همچنین، تستوسترون می‌تواند به استروژن‌ها تبدیل گردد و بر این اساس می‌توان در نظر گرفت که حداقل بخشی از اثرات تستوسترون، حاصل از اثرات استروژنها می‌باشد (۷). در موش‌های بیضه برداری شده دو طرفه، کاهش قابل توجه مقادیر تستوسترون، باعث کاهش بیان ژنی انسولین (۸) و غلظت انسولین می‌گردد. از سوی دیگر، جایگزینی تستوسترون در موش‌های بیضه برداری شده دو طرفه، موجب افزونی میزان mRNA انسولین (۲۸) و غلظت انسولین سرم می‌شود که بدین واسطه حساسیت به انسولین را کم می‌نماید. در موش‌های بیضه برداری شده یک طرفه، علیرغم انتظار افزایش حساسیت به انسولین، احتمالاً به دلیل افزایش جبرانی عملکرد تک بیضه باقی مانده به منظور تولید بیشتر هورمون تستوسترون، حساسیت به انسولین دچار کاهش می‌گردد که این امر نیازمند مطالعات دقیقتری است. تجویز تستوسترون، علاوه بر افزایش میزان انسولین، همچنان که در پژوهش حاضر دیده می‌شود، باعث افزایش غلظت گلوکز نیز می‌گردد. در واقع، تستوسترون ورود گلوکز به عضله اسکلتی را کم می‌کند (۲۹) و ساختار رشته‌های عضله اسکلتی را به گونه‌ای دچار تغییر می‌سازد که حساسیت کمتری نسبت به انسولین داشته باشند (۳۰) و بدین ترتیب، این امر، در افزایش گلوکز خون تأثیر می‌گذارد. تجویز تستوسترون در موشهای بیضه برداری شده دوطرفه، گرچه باعث افزایش غلظت گلوکز می‌گردد، اما به دلیل افزایش میزان انسولین، نسبت گلوکز به انسولین (حساسیت به انسولین) در این گروه‌ها نه تنها دچار افزایش نشده، بلکه کاهش نیز می‌یابد.

در این تحقیق، وراپامیل با دوز روزانه ۱۰۰میلی‌گرم/کیلوگرم به عنوان مسدود کننده و دیازوکساید با دوز روزانه ۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم به عنوان باز کننده کانال‌های پتاسیم حساس به ATP موجود درغشای سلول‌های بتای لوزالمعده، مورد استفاده قرار گرفتند (۱۹ و ۳۱). از سویی، وراپامیل به عنوان داروی افزاینده میزان انسولین و دیازوکساید به عنوان کاهنده میزان انسولین مورد مصرف واقع شدند. تحقیقات نشان داده‌اند دوزهای دارویی فوق‌الذکر بر کانال‌های پتاسیم حساس به ATP موجود در غشای سلول‌های بتای لوزالمعده و ترشح انسولین مؤثر می‌باشند (۱۹،۱۷و۳۱). تجویز توأم تستوسترون با وراپامیل موجب کاهش و تجویز تستوسترون با دیازوکساید سبب افزایش حساسیت به انسولین در موش‌های نر گردید. البته، میزان انسولین و حساسیت به انسولین مابین گروههای دریافت کننده وراپامیل و «تستوسترون + وراپامیل» و نیز گروههای دریافت کننده دیازوکساید و «تستوسترون + دیازوکساید» دارای اختلاف معناداری نبود و این امر احتمالاً بیانگر آن است که تستوسترون بر مسدود شدن یا باز شدن کانال‌های پتاسیم حساس به ATP موجود در غشای سلول‌های بتا و یا حداقل بر اثرات وراپامیل یا دیازوکساید بر ترشح انسولین و حساسیت به انسولین، تأثیری ندارد. به هر تقدیر، مطالعات بیشتری به منظور تعیین ارتباط دقیق میان تستوسترون و کانال‌های پتاسیم حساس به ATP در غشای سلولهای بتای لوزالمعده، به ویژه در سطح سلولی– مولکولی، مورد نیاز می‌باشد.

بر اساس یافته‌های این پژوهش، تخمدان برداری یک طرفه و دو طرفه منجر به کاهش میزان انسولین سرم و افزایش حساسیت به انسولین گردید. همچنین حساسیت به انسولین در موش‌های تخمدان برداری شده دو طرفه افزایش بیشتری نسبت به تخمدان برداری شده یک طرفه از خود نشان داد. به منظور جایگزینی، دوز ۲۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روزانه هورمون پروژسترون و دوز ۲۰۰ میکروگرم/ کیلوگرم/ روزانه هورمون استرادیول در موش‌های تخمدان برداری شده دو طرفه، مورد مصرف قرار گرفت. تحقیقات نشان داده‌اند که این دوزها بر

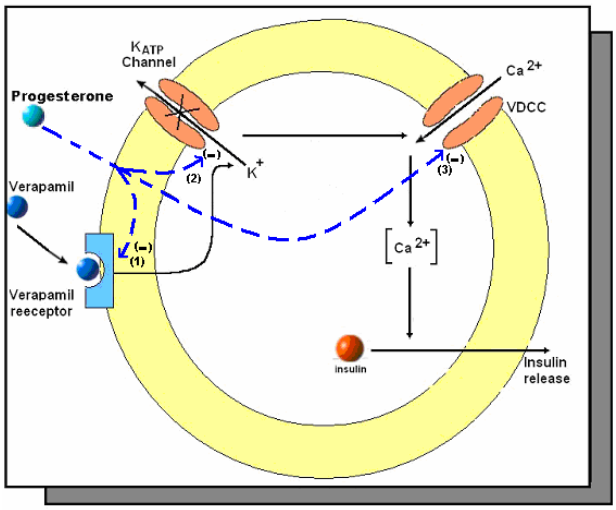
[1] - Neilsen

www.SID.ir

Archive of SID

ترشح انسولین و حساسیت به انسولین کاملاً مؤثرمی‌باشند (۳۲،۱۲و۳۳). جایگزینی استرادیول در موش‌های تخمدان برداری دو طرفه و تجویز استرادیول در موش‌های ماده جراحی نشده، سبب کاهش حساسیت به انسولین و افزایش میزان انسولین گردید. در صورتی که جایگزینی و تجویز پروژسترون دارای اثرات معکوس بود. یافته‌های تحقیق حاضر، مؤید مطالعات پیشین و اخیر می‌باشد. زیرا چه در مردهایی که استروژن دریافت کرده‌اند کاهش حساسیت به انسولین نیز مشاهده شده است (۳۴). همچنین، اثرات تحریکی استرادیول بر ترشح انسولین در مطالعات کشت بافت گزارش گردیده (۳۵) و ارتباط میان ترشح انسولین و غلظت سرمی استرادیول در پژوهش‌های اخیر به اثبات رسیده است (۱۴). از سوی دیگر، طی سال‌های گذشته؛ اطلاعات ناهمگون درباره اثرات پروژسترون بر حساسیت به انسولین گزارش شده‌اند. به عنوان مثال، تجویز پروژسترون در زنان یائسه باعث افزایش حساسیت به انسولین گردیده (۳۳) حال آنکه در میان مصرف کننده‌های پروژسترون خوراکی، افزایش یا کاهش معناداری در حساسیت به انسولین مشاهده نشده است (۳۶). علاوه بر این، تجویز پروژسترون باعث کاهش حساسیت به انسولین در بافت چربی (۳۷) و دیگر بافت‌ها (۳۸) گردیده است. اثرات استرادیول و پروژسترون بر ترشح انسولین، احتمالاً به دلایل تداخل عمل مستقیم این هورمون‌ها با گیرنده‌های سیتوزولی آنها در سلولهای بتای لوزالمعده می باشد. وجود گیرنده‌های اختصاصی استروژن و پروژسترون در سلول‌های لوزالمعده (۱۱و۳۹) و اثرات هیپرتروفیک این هورمون‌ها بر سلول‌های بتا (۳۲) مؤید تأثیر مستقیم هورمون‌های استروژن و پروژسترون بر سلول‌های بتای لوزالمعده است. پروژسترون از طریق افزایش سلول‌های بتا قادر به تأثیر بر هومئوستازی گلوکز نیز می‌باشد (۴۰) و بخشی از اثراستروژن و پروژسترون بر حساسیت به انسولین حاصل از اثر آنها بر متابولیسم گلوکز است. گرچه مطابق نتایج این پژوهش، استرادیول سبب افزایش غلظت گلوکز شده اما پروژسترون تأثیر معناداری بر میزان گلوکز بر جای نمی‌گذارد. تحقیقات پیشین نشان می‌دهند که تجویز منفرد یا توأم استروژن و پروژسترون، می‌تواند باعث توقف گلوکونئوژنز در موش‌های ماده شود (۴۱). جایگزینی پروژسترون درموش‌های تخمدان برداری شده دو طرفه نیز سبب کاهش جذب گلوکز به بافت چربی قهوه‌ای می‌گردد (۴۲). همچنین، ذخیره‌های گلیکوژن در موش‌های دریافت کننده استروژن و پروژسترون دچار افزایش می‌شود (۴۳).

علاوه بر این، تخمدان برداری نیز بر هومئوستازی گلوکز مؤثر می‌باشد (۴۴).



شکل ۱- مسدود شدن کانالهای پتاسیم حساس به ATP موجود در غشای سلولهای بتا توسط وراپامیل، موجب دپلاریزاسیون و متعاقباً باز شدن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ (VDCC) و ورود کلسیم می‌شود که این امر به نوبه خود باعث افزایش غلظت کلسیم و آزادسازی انسولین می‌شود. پروژسترون قادر است اثر وراپامیل بر آزادسازی انسولین را احتمالاً از سه طریق مهار نماید: (۱) تأثیر مهاری برگیرنده وراپامیل، (۲) جلوگیری از مسدود شدن کانالهای پتاسیم حساس بهATP و (۳) مهار کانالهای کلسیمی حساس به ولتاژ. علامت (-) نشان دهنده اثر مهاری بوده و علامت × نشان دهنده مسدود شدن کانال حساس به ATP می‌باشد.

در موش‌های ماده، اثرات احتمالی پروژسترون بر کانال‌های پتاسیم حساس به ATP از طریق تجویز توأم پروژسترون (۲۰میلی گرم/ کیلوگرم/ روزانه) با دیازوکساید (۳۰میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روزانه) یا وراپامیل (۱۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم/ روزانه) مورد بررسی قرار گرفت. تجویز توأم پروژسترون با دیازوکساید یا وراپامیل موجب کاهش میزان انسولین سرم و افزایش حساسیت به انسولین گردید. از طرفی، حساسیت به انسولین مابین گروه‌های ماده جراحی نشده دریافت کننده «پروژسترون + وراپامیل» و «پروژسترون + دیازوکساید» دارای اختلاف معناداری نبود. با توجه به اینکه تجویز وراپامیل به تنهایی کاهنده حساسیت به انسولین بوده، اما تجویز «پروژسترون +

www.SID.ir

Archive of SID

وراپامیل» سبب افزایش حساسیت به انسولین گردید، این امر، نشانگر آن بود که پروژسترون با عملکرد وراپامیل بر سلول بتای لوزالمعده مقابله نموده است. با توجه به اینکه وراپامیل با اتصال به گیرنده خود در سطح سلول بتای لوزالمعده باعث مسدود شدن کانال‌های پتاسیم حساس به ATP و متعاقباً باز شدن کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ شده و در نهایت، سبب افزایش ترشح انسولین و کاهش حساسیت به انسولین می‌گردد، بنابر این، می‌توان گفت پروژسترون در مقابله با وراپامیل احتمالاً با جلوگیری از مسدود شدن کانال‌های پتاسیم حساس به ATP و یا مهار کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ و یا حداقل تداخل با گیرنده‌های وراپامیل، بر ترشح انسولین و در نهایت بر حساسیت به انسولین اثر می‌گذارد (شکل ۱).

علاوه بر این، میزان انسولین و حساسیت به انسولین ما بین گروه‌های ماده جراحی نشده دریافت کننده دیازوکساید و «دیازوکساید + پروژسترون» دارای اختلاف معناداری نبود. از آنجا که طبق نتایج این تحقیق دیازوکساید عامل افزاینده حساسیت به انسولین بوده ولی تجویز همزمان پروژسترون با دیازوکساید سبب افزایش بیشتر حساسیت به انسولین نسبت به حالت تجویز منفرد دیازوکساید نشده است، بنابر این، این امر نشانگر آن است که احتمالاً پروژسترون بر عملکرد دیازوکساید بر سلول بتای لوزالمعده اثر معناداری ندارد.

نتیجه‌گیری:

در جمع‌بندی کلی، یافته های پژوهش حاضر نشان می‌دهند که تستوسترون دارای اثر کاهشی بر میزان حساسیت به انسولین در موش‌های نر می‌باشد. هر چند، در این راستا، احتمالاً بر کانال‌های پتاسیم حساس به ATP موجود در غشای بتای لوزالمعده، تأثیری ندارد. همچنین، مطابق یافته‌های این تحقیق، استرادیول دارای اثر کاهشی و پروژسترون دارای اثر افزایشی بر میزان حساسیت به انسولین در موش‌های ماده می‌باشد. پروژسترون، احتمالاً از طریق جلوگیری از مسدود شدن کانال‌های پتاسیم حساس به ATP موجود در غشای بتای لوزالمعده و یا اثر مهاری بر کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ سبب کاهش میزان انسولین سرم و افزایش حساسیت به انسولین می‌گردد.

References:

1- Achard C, Thiers J. Le virilisme pilaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabetes des femmes a barbe). Bull Acad Natl Med (Paris). 1921:86.

2- Landon J, Wynn V, Samols E. The effect of anabolic steroids on blood sugar and plasma insulin levels in men. Metabolism 1963; 12: 924-8.

3- Sechi LA, Melis A, Tedd A. Insulin hypersecretion: a distinctive feature between essential and secondary hypertension metabolism 1992; 41: 1261-6.

4- Shoupe D, Lobo RA. The influence of androgens on insulin resistance. Fertil Steril 1984; 41: 385-8.

5- Beck P. Contraceptive Steroids: Modification of carbohydrate and lipid metabolism. Metabolism 1973; 22: 841, 841-55.

6- Holmäng A, Bjorntorp P. The effects of cortisol on insulin sensitivity in muscle: Acta Physiol Scand 1991; 144: 425-31.

7- Holmäng A, Larsson BM, Brzezinska Z, Et al. Efects of short-term testosterone exposure on insulin sensitivity of muscles in female rats. Am J Physiol 1992; 262: E851-E855.

8- Sumiko M, Cisinta FM, Guilermo RN, et al. Testosterone effect on insulin content, messenger ribonucleic acid levels, promoter activity and secretion in the rat. Endocrinology 2001: 142: 4, 1442-7.

9- Houssay BA, Foglia VG, Rodriguez RR. Production or prevention of some types of experimental diabetes by oestrogens or corticosteroids. Acta Endocrinol 1954; 17: 14-164.

10- Costrini NV, Kalkhoff RK. Relative effects of pregnancy, estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. J Clin Invest 1971; 50: 992-9.

11- Tesone N, Chazenbalk GD, Ballejos G, et al. Estrogen receptors in rat pancreatic islets. J Steroid Biochem 1979; 11: 1309-14.

12- Lindheim SR, Buchanan TA. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and post- menopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. J Soc Gynecol Investing 1994; 1: 150-4.

13- Selman PJ, Mol JA, Rutteman GR, et al. Effects of progestin administration on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucose homeostasis in dogs. J Reprod Fertil Suppl 1997; 513-54.

14- Nagata C, Shimizu H, Takami R, et al. Relations of insulin resistance and serum concentrations of estradiol and sex hormone- binding globulin to potential breast cancer risk factors. Jpn J Cancer Res 2000; 91: 948-53.

15- IsomotoS, Kondo C, Yamada M, et al. A novel sulfonylurease receptor forms with BIR (Kir 6.2) a smooth

www.SID.ir

Archive of SID

muscle type ATP- sensitive K+ channel. J Biol Chem 1996; 271: 321-4.

16- Moritz W, Leech CA, Ferrer J, et al. Regulated expression of ATP-sensitive potassium channel subunits in pancreatic B-cells. Endocrinology 2001; 142: 1.ML. Abst.

17- Quast U, Cook NS. Invitro and invivo comparison of two K+ channel openers, diazoxide and cromakalim and their inhibition by gli-benclamide. J Pharmacol Exp Ther 1989; 250: 261-71.

18- Watson KA. Laboratory of molecular biophysics; 2001.

19- Shen ZP, Nishimura M, Tsuura Y, et al. Distinct effect of diazoxide on insuliln secretion stimulated by PKA and PKC in rat pancreatic islets. Diabetes Res Clin Practice 2001; 53: 9-16.

20- Waynforth HB. Experimental and surgical technique in the rat. London: Academic press., 1988: 160-3.

21- Liu D, Bachmann A. An investigation of the relationship between estrogen, estrogen metabolites and blood cholesterol levels in ovariectomised rat. JPET 1998; 286: 56-8.

22- Buffington CK, Givens JR, Kitabchi AE. Opposing effects of androgens on insulin resistance. Clin Res 1988; 36: 41A.

23- Neilsen JH. Direct effects of gonadal and contraceptive steroids on insulin release from mouse pancreatic islets on organ culture. Acta Endocrinol (Copenh) 1988; 105, 245.

24- McCarroll AM, Buchanan KD. Physiological factors influencing insulin clearance by the isolated perfused rat liver. Diabetologia 1973; 9: 174-7.

25- Evans DJR, Kissebah AH. Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin mediated glucose disposal and insulin binding: effects of obesity and body fat topography. J Clin Invest 1984; 74: 1515-25.

26- Randle PJ, Newsholme EA, Gerald PB. Regulation of glucose uptake by muscle: Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscle. Biochem J 1964; 93: 652-65.

27- Diaz-Sanchez V, Morimoto S, Morales A, et al. Androgen receptor in the rat pancreas: genetic expression and steroid regulation. Pancreas 1995; 11: 241-5.

28- Kerr JE, Beck SG, Handa RJ. Androgens modulate glucocorticoids receptor mRNA, but not mineralocorticoid receptor mRNA levels in the rat hypocampus. J Neuroendocrinol 1996; 8: 439-47.

29- Bergamini E. Different mechanisms in testosterone action on glycogen metabolism in rat peripheral action on glycogen metabolism in rat peripheral and skeletal muscle. Endocrinology 1975; 96: 77-84.

30- Lefaucheur L, Lepeuch C, Barention B, et al. Charect-erization of insulin binding to slices of slow and fast twitch skeletal muscles in the rabbit. Horm Metab Res 1986; 18: 725-9.

31- Dalponte DB, Fagt DL, Jacob S, et al. Interactions of captopril and verapamil on glucose tolerance and insulin action in animal model of insulin resistance. Metabolism 1998; 47: 982-7.

32- Zhu M. Ovarian hormone–induced beta-cell hypertrophy contributes to the homeostatic of B-cell mass in OLETF female rat, a model of type II diabetes. Diabetologia 1998; 41: 799-805.

33- Foster RH, Balfour JA. The effects of estradiol and dyhydrogestrone on insulin resistance in postmenopausal women. Drugs Aging 1997; 11: 309- 32.

34- Polderman KH, Gooren LJG, Asscheman H, et al. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. J Clin Endocrind Metab 1994; 79: 265-71.

35- Etchegoyen GS, Robelli MI. Effect of 2- hydroxyoes-trasiol on insulin secretin in normal rat pancreatic islets. Diabetes Metabol 1998; 24: 428- 33.

36- Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of oral contraceptives and NIDDM among U.S. women. Diabetes Care 1997; 20: 330-5.

37- Collison M, Campbell IW, Salt IP, et al. Sex hormones induce insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes by reducing cellular content of IRS proteins. Diabetologia 2000; 43: 1374-80.

38- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W. Et al. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in the polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989; 38: 1165-74.

39- Green JC, Howell SI, Elseif S, et al. Binding of 3H progesterone by isolated rat islets of Langerhans. Diabetologia 1978; 15: 349-55.

40- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in no-nobese patients with polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 356-9.

41- Matute ML, Khalkhoff RK. Sex steroid influence on hepatic gluconeogenesis and glycogen formation. Endocrin-ology 1973; 92: 762-8.

42- Nicholls DG, Locke RM. Thermogenic mechanism in brown fat. Physiol Reviews 1984; 64: 1-64.

43- Kasdorf G, Kalkhoff RK. Prospective studies of insulin sensitivity in normal women receiving oral contraceptive agents. J clin Endocrinol Metab 1988; 66: 846-52.

44- Nolan C, Proietto J. The effects of oophorectomy and female sex steroids on glucose kinetics in the rat. Diabetes Res Clin Practice 1995; 30: 181-8.

www.SID.ir