● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۶، آذر – دی ۱۳۸۵، صفحه ۱۹-۱۴
دریافت: ۸۵/۲/۲۳، ارسال جهت اصلاح: ۸۵/۴/۲۱، پذیرش: ۸۵/۷/۱۲

اثر دیابت بر اسپرماتوژنز موش سفید صحرایی

محمدرضا نیکروش[1*]، مهدی جلالی[1]
۱-دانشیار گروه آناتومی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

سابقه و هدف: دیابت ملیتوس از بیماریهای شایعی است که اثرات سوء متفاوتی بر بافتهای مختلف بدن بر جای می گذارد. از جمله این عوارض رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی دیابتی است که در دراز مدت بروز می کند. دستگاه تولید مثلی جنس نر نیز می تواند یکی از بافت های هدف باشد و پدیدهٔ اسپرماتوژنز نیز تحت تاثیر این بیماری قرار گیرد. هدف از این مطالعه ایجاد دیابت تجربی، تاثیر آن بر دستگاه تولید مثل جنسی نر در یک مدل حیوانی می باشد.
مواد و روشها: مطالعه بر روی موشهای سفید صحرایی نر بالغ نژاد ویستار که به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شده بوند انجام شد. گروه مورد با تجویز ۱۲۰mg/kg آلوکسان بصورت داخل صفاقی دیابتی شدند و در گروه شاهد نیز از آب مقطر استفاده گردید. بعد از گذشت ۳۰ روز وتهیه برش های بافتی از بیضه، روند اسپرماتوژنز مورد بررسی قرار گرفت.
یافته ها: قطر لوله های سمینیفر در موشهای های دیابتیک نسبت به گروه شاهد افزایش معنی داری یافت. سلولهای جداری لوله ها، در نمونه های آزمایشی کاهش یافتند. همچنین آرایش سلول ها به هم خورده و نوعی چروکیدگی در جدار لوله ها مشهود بود.
نتیجه گیری: اثر دیابت بر روند اسپرماتوژنز میتواند باعث تغییر درساختار لوله های سمینیفر وکاهش سلولها گردد.
واژه های کلیدی: *دیابت ملیتوس، اسپرماتوژنزیس، Rat*

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۶، آذر - دی ۱۳۸۵، صفحه ۱۹-۱۴

مقدمه

حدود۹۰٪ بیماران دیابتی از اختلالات مختلف عملکرد دستگاه تناسلی رنج می برند که کاهش میل جنسی و ناتوانی در باروری از جمله آن محسوب می شود (۱). ابتلای به دیابت در هر دو جنس با محدودیت هایی در توانایی هایی تولید مثلی همراه است. در این رابطه اگرچه مطالعات انسانی پاتوفیزیولوژی درگیری زنان جوان دیابتی را نشان میدهد ولی شواهد اندکی وجود دارد که این موضوع را در مردان دیابتی نیز تایید نماید. در مورد مطالعات آزمایشگاهی و ایجاد دیابت تجربی نیز مشخص شده که تاثیر این بیماری بر غده هیپوفیز منجر به کاهش هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) می گردد(۲). همچنین تجویزGnRH اگزوژن به موشهای دیابتی افزایش سطح گنادوتروپینهای هیپوفیزی را به دنبال دارد (۳). برخی

گزارشات حاکی از آن است که ضایعات نوروآندوکرینی ناشی از دیابت، در هیپوتالاموس که هدایت فعالیت های هورمونی را به عهده دارد، اتفاق می افتد (۵و۴). همچنین تغییر در هموستاز کربوهیدراتها که به دنبال ابتلای به دیابت به وقوع می پیوندد با اختلال در فعالیت های تولید مثلی همراه شده و چنین تغییراتی در حیوانات آزمایشگاهی نه تنها از طریق ارزیابی فعالیت هورمونی مؤثر در عملکرد محور هیپوتالاموسی – هیپوفیزی بلکه از طریق تغییرات

Archive of SID
www.SID.ir

هیستوپاتولوژیک گنادها نیز می توان به چنین شواهدی دسترسی پیدا کرد(۶). بنابراین با کنترل دیابت می توان ضمن متعادل نگهداشتن سطح آندروژن در پلاسما، فیزیولوژی طبیعی آندو کرین در گنادهای جنسی نر تضمین شود(۷). با توجه به تغییراتی که به دنبال ایجاد دیابت در فعالیت محور هیپوتالاموسی – هیپوفیزی – گنادی بروز می نماید، هدف از این مطالعه ارزیابی تاثیر دیابت بر اسپرماتوژنز موش سفید صحرایی نر انجام شد.

مواد و روشها

مطالعه بصورت تجربی در دو گروه مورد – شاهد انجام شد. گروه مورد ۱۲ موش نر سالم به سن تقریبی ۲ ماه و به وزن ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم از نژاد Wistar که از طریق تزریق زیر جلدی یک نوبت آلوکسان (از نوع مونوهیدرات به نام شیمیایی ۶-۵ Dioxyuracil) به مقدار ۱۲۰mg/kg دیابتی شده بودند استفاده گردید و در ۱۲ موش دیگر به عنولن گروه شاهد آب مقطر بکار رفت. برای نتیجه گیری بهتر و مقابله با اثر رقابتی گلوکز با آلوکسان که ممکن بود مانع از اثر قطعی دارو بر روی سلولهای بتای پانکراس شود، تزریق مورد نظر در هریک از نمونه ها در ساعت ۸ صبح و در حالت ناشتا انجام گرفت (۹و۸). پس از گذشت ۷۲ ساعت از تزریق آلوکسان از ورید دمی گروه مورد خون گیری بعمل آمده و با استفاده از گلوکومتر Reflux ساخت آلمان قند خون آنان اندازه گیری شد. در این مطالعه قند خون بالای ۱۶۰ میلیگرم در دسی لیتر ملاک دیابتی بودن قرار گرفت. پس از گذشت دوماه از شروع آزمایش ابتدا نمونه های هر گروه با استفاده از کلروفرم مورد بیهوشی قرار گرفته و سپس برای نمونه برداری و فیکس اولیه با استفاده از پرفیوژن بطنی که با بهره گیری از فرمالین ۱۰٪ انجام گرفت بیضه های آنان برداشته شد و به منظور فیکس نهایی به شیشه های کد گذاری شدهٔ محتوی فیکساتور (فرمالین ۱۰٪) انتقال یافت. در مرحلهٔ بعد مطابق روشهای معمول بافت شناسی موردفیکس و آماده سازی بافتی قرار گرفت و سر انجام از بلوک های بافتی بدست آمده برشهای سریال درجهت افقی و بضخامت ۷میکرون تهیه گردید. از مجموع برشهای بدست آمدهٔ مربوط به هر نمونه بطور تصادفی از هر ۵ برش یک برش انتخاب گردید وبرای مطالعات بعدی با استفاده از هماتوکسیلین – ائوزین مورد رنگ آمیزی قرار گرفت. برای تعیین دانسیتهٔ حجمی اجزای مورد نظر در ساختمان بافتی بیضهٔ نمونه های گروههای مختلف سعی گردید تا بهره گیری از روش های مورفومتریک قطر داخلی و خارجی توبول های بیضه مشخص شود و سلولهای جداری و آزاد نیز با استفاده از تکنیک دایسکتور مورد شمارش قرار گیرند(۱۱و۱۰). برای این منظور برش های متعلق به هر یک از گروهها، با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت.

روش مطالعه به این ترتیب بود که با قرار دادن یک مربع مدرج میلیمتری در پشت عدسی چشمی میکروسکوپ، واحد مشخصی برای اندازه گیری میدانهای میکروسکوپی طراحی گردید. سپس با جابجا کردن نمونه در زیر میکروسکوپ به فاصلهٔ هر چهار میدان از یک میدان نمونه برداری گردید. در این بررسی ضمن شمارش سلولهای جنسی و ثبت آنها سعی گردید تا آندسته از سلول هایی که بر روی حاشیهٔ کادر نمونه برداری واقع شده اند هر دو سلول بجای یک سلول کامل مورد محاسبه قرار گیرد. علاوه بر این ضخامت مقاطع توبول های بیضه و قطر فضای داخلی آنها نیز به فاصلهٔ هر چهار توبول یک توبول اندازه گیری شد و نتایج بدست آمده از این مطالعه نیز ثبت گردید.

پس از تعیین میانگین، مجموع اندازه های بدست آمده از قطر توبول ها همچنین محاسبهٔ میانگین ضخامت قطر لوله های شمارش شده و فضای داخلی آنها، میانگین تعداد سلولهای جنسی حاصل از شمارش میدانهای تصادفی مربوط به هر نمونه نیز تعیین گردید و در هر مورد با استفاده از t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها

نتایج بدست آمده از شمارش مقاطع مربوط به هر حیوان بالغ بر ۲۰۰ میدان بود که ضمن تعیین میانگین هر یک از پارامترهای مورد نظر، در نهایت میانگین کلی مربوط به هر گروه محاسبه و با همدیگر مقایسه گردید(جدول ۱).

Archive of SID
www.SID.ir

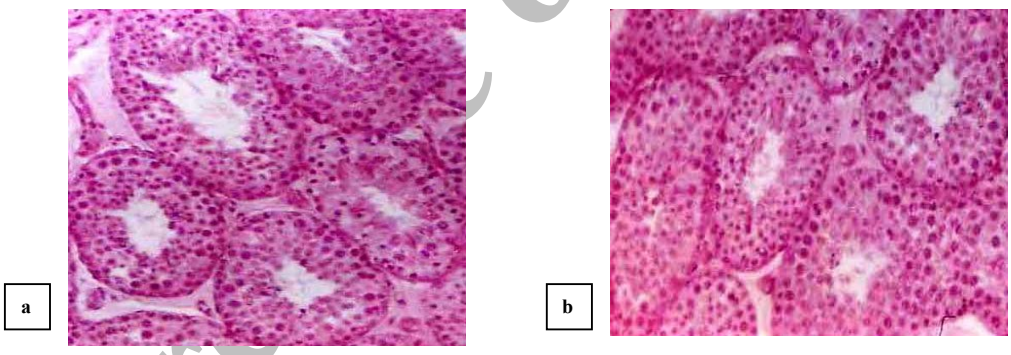
مقایسهٔ برشهای بدست آمده در نمونه های مربوط به گروه های مختلف نشان داد که تفاوت های معنی داری در بین گروههای مورد و شاهد وجود دارد. در این یافته ها مشخص شد که ساختار لوله های سمینیفر در گروه دیابتی دچار بی نظمی شده و در مقایسه با گروه شاهد اتساع بیشتری یافته بود (شمارهٔ a از تصاویر ۲و۱) در حالیکه فضای داخلی لوله های مربوط به نمونه های شاهد دارای چنین توسعه یافتگی هایی نبود (شمارهٔ b از تصاویر ۲و۱).

جدول ۱، میانگین و انحراف معیار تغییرات قطر لوله های اسپرم ساز و سلولهای جنسی در گروههای مورد و شاهد

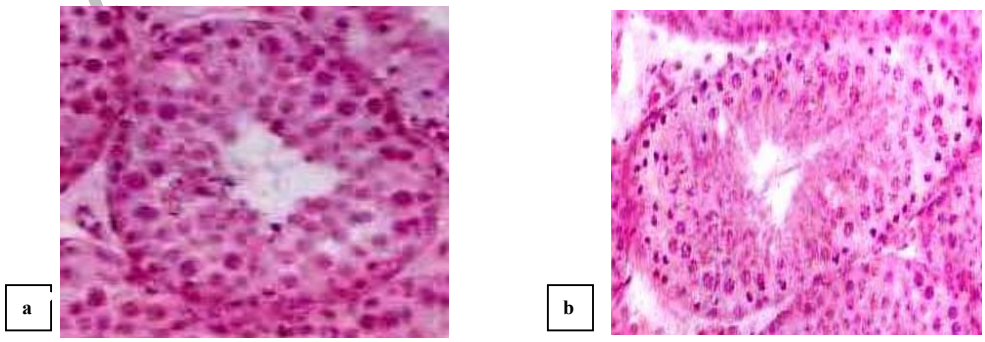
میانگین هرگروه*	مورد	شاهد	pvalue
قطر خارجی توبولها	۲۶۱/۲۱±۲/۱۲	۲۶۴/۱۸±۱/۲۱	p>۰/۰۵
قطر داخلی توبولها	۲۴۶/۳۱±۱/۲۱	۲۱۲/۳۹±۰/۹۳	p<۰/۰۰۵
ضخامت جداری توبولها	۱۴/۱۱±۳/۱۲	۴۶/۵۷±۲/۰۱	p<۰/۰۰۵
سلول های جداری	۱۳۱±۳۳	۳۵۷±۱۴	p<۰/۰۰۵
سلول های جنسی آزاد	۹۴±۱۱	۱۴۸±۸	p<۰/۰۰۵

* اندازه گیری قطر توبولها بر اساس µm و شمارش سلولی در واحد حجم (mm^3) انجام گرفته است.

در ارتباط با اندازه گیری قطر خارجی لوله های اسپرم ساز در دو گروه مورد و شاهد، تفاوت معنی داری مشاهده نگردید در حالیکه این تفاوت در تعیین میانگین ناشی از اندازه گیری قطر داخلی آنها کاملا معنی دار بود(جدول ۱). همچنین در گروه دیابتی در مقایسه با گروه شاهد از ضخامت جدار لوله ها نیز به شکل معنی داری کاسته شده بود که بیانگر کاهش تعداد در سلولهای جداری است. آرایش رده های مختلف سلولی اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت و اسپرماتیت در جدار توبولهای مربوط به نمونه های دیابتی نیز از دست رفته و نسبت به موقعیت ردهٔ مربوط به خود جابجایی نشان دادند (شمارهٔ a از تصویر ۲). علاوه بر این, شمارش سلولهای جنسی آزاد شده نیز در گروه دیابتی نسبت به شاهد کاهش معنی داری نشان داد (جدول ۱).



تصویر ۱. مقطع لوله های اسپرم ساز (a) مربوط به یک نمونه از گروه مورد و (b) یک نمونهٔ شاهد. همانطور که در تصاویر نشان داده شده است لومن لوله های مربوط به نمونهٔ مورد در مقایسه با نمونهٔ شاهد اتساع بیشتری یافته و از ضخامت جدار آنها کاسته شده است. علاوه بر این نوعی چروکیدگی (پیکانهای نشانه) در جدار خارجی لوله ها در نمونهٔ a به چشم دیده می شود (رنگ آمیزی هماتوکسیلین – ائوزین و x = ۴۰۰).



Archive of SID

www.SID.ir

تصویر ۲. مقطع یک لوله اسپرم ساز (a) مربوط به یک نمونه از گروه مورد و (b) یک نمونهٔ شاهد. همانگونه که در تصویر مربوط به نمونهٔ a به چشم می خورد، هسته های سلولی بصورت پر رنگ و در بعضی از موارد با حالت پیکنوز به چشم می خورد و رده های مختلف سلولی از قبیل اسپرماتوگونی ها (پیکانهای نشانه) در بین سایر رده های سلولی پراکنده شده و دارای آرایش منظمی نیستند. بر عکس در نمونهٔ b، همانگونه که مشاهده می شود، سلولهای جنسی رده های مختلف آرایش خود را حفظ نموده و تراکم سلولی فوق العاده ای در جدار لوله دیده می شود که بیانگر فعالیت های تقسیم سلولی است. تراکم سلولهایی که نزدیک به فضای مرکزی در حال آزاد شدن هستند نیز در مقایسه با نمونهٔ a دارای افزایشی فوق العاده است (رنگ آمیزی هماتوکسیلین – ائوزین و ۱۰۰۰ = x).

بحث و نتیجه گیری

مطالعات مورفومتریک و مقایسهٔ شمارش سلولی جدار لوله های منی ساز در گروههای مورد و شاهد نشان داد که در ارتباط با قطر داخلی لوله ها و ضخامت جداری آنها و همچنین تعداد سلولهای جنسی شمارش شده در گروه مورد نسبت به شاهد اختلاف معنی داری وجود دارد که تاثیر گذاری عوارض ناشی از دیابت را مورد تایید قرار می دهد.

در مقایسهٔ هیستو پاتولوژیکی ساختار سلولی لوله های منی ساز مشاهده گردید که رده های سلولی جداری در لوله های منی ساز گروه شاهد از تعدد و تنوع بیشتری بر خوردار بوده و روند اسپرماتوژنز در این گروه طبیعی است. در حالیکه در گروه مورد، کاهش چشمگیری در سلولهای جنسی در حال تکثیر و تمایز دیده می شود. لذا بر اساس کاهش تراکم سلولی در جدار لوله های منی ساز این گروه به نظر می رسد که بیماری دیابت توانسته است به گونه ای بر روند اسپرماتوژنز تاثیر بگذارد و این پدیده را با مرگ سلولی مواجه نماید. بر اساس چنین فرضیه ای احتمالا قبل از اینکه سلولهای جداری لوله های اسپرم ساز در نمونه های مورد از تمایز کافی بر خوردار شوند، قبل از رسیدن به مراحل نهایی تکامل دچار مرگ سلولی شده و از دست می روند.

بر این اساس شاید یک عامل اصلی مداخله کننده دیگر در این گرفتاری نقص در ترشح انسولین باشد که در بیماری دیابت بروز می نماید. زیرا این هورمون در تنظیم فعالیت های هیپوفیزی – گنادی دارای نقش محوری است(۱۳و۱۲). تحقیقات نیز نشان داده است که در غیاب انسولین، توانایی سلولهای لب قدامی هیپوفیز در استفادهٔ از گلوکز کاهش یافته و از این طریق به کاهش GnRH می انجامد(۱۷–۱۵و۱۴). در ارتباط با این موضوع در موشهای دیابتیک نشان داده شده است که نوعی فیدبک استروئیدی غیر متعارف در محور هیپوفیزی – هیپوتالاموسی بوجود آمده که حساسیت هیپوفیز را درباب تنظیم فعالیت این محور کاهش می دهد (۱۹و۱۸). به هر حال آنچه که در ارتباط با تغییرات بافتی لوله های منی ساز مربوط به این مطالعه به ثبت رسید نشان داد که عوامل تاثیر گذار ناشی از بیماری دیابت توانسته است روند اسپرماتوژنز را کاهش داده و این پدیده را دچار اختلال نماید. احتمالا کاهش در تعداد سلول های جنسی شمارش شده نیز ممکن است به علت مرگ سلولی باشد که به خاطر نارسایی در فرایند تولید آنها تحت تاثیر دیابت بروز می کند (۲۲–۲۰). اگر چنین فرضی درست باشد، شاید به استناد بعضی از یافته ها که دیابت را با ناهنجاری سلولهای جنسی مرتبط دانسته اند بتوان نتیجه گیری نمود که ناهنجاریهایی که در اسپرماتوژنز بیماران دیابتیک از قبیل آنومالی در آکروزوم، میتوکندریها و غشای پلاسمایی اسپرمها گزارش گردیده است، یکی دیگر از عوامل کاهش سلولهای جنسی و کاسته شدن از قابلیت باروری قلمداد شود(۲۸–۲۳). در تایید چنین نظریه ای شاید بتوان به پژوهش هایی اشاره کرد که موشهای دیابتیک دارای نوعی تغییر در روند اسپرماتوژنز و دگرگونی ساختاری این سلولها شده اند(۳۰و۲۹). در این رابطه ادعا شده است که زمانیکه این گونه حیوانات با استفاده از تجویز انسولین مورد درمان واقع شده اند، پدیدهٔ اسپرماتوژنز روند طبیعی خود را باز یافته است. پس می توان نتیجه گیری نود که تبعات ناشی از بیماری دیابت بر دستگاه تولید مثلی ممکن است منشاء فیزیولوژیک یا سیتوتوکسیک داشته باشد. به عبارت دیگر دو مکانیسم وجود دارد که بطور مستقیم یا غیر مستقیم می تواند روند اسپرماتوژنز را تحت تاثیر قرار دهد. اول اینکه بیماری، فعالیت هیپوتالاموسی – هیپوفیزی را تحت تاثیر قرار داده و از این طریق تولید هورمونهای جنسی را دستخوش تغییر می نماید. دوم اینکه مستقیما بر ساختار توبولهای بیضه اثر می گذارد و روند اسپرماتوژنز را تحت تاثیر قرار می دهد.

Archive of SID

www.SID.ir

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات خانم فاطمهٔ متجدد که در امر تهیهٔ برشهای بافتی و رنگ آمیزی های انجام شده همکاری نمودند قدردانی و تشکر می شود.

****

References

1.Jiang GY. Practical diabetes, 1st ed, Beijing: People's Health Publishing House 1996; pp: 295.

2. Seethalakshmi L, Menon M, Diamond D. The effect of streptozotocin induced diabetes on the neuroendocrine-male reproductive tract axis of the adult rat. J Urol 1987; 138(1): 190–4.

3. Bestetti G, Locatelli V, Tirone F, Rossi GL, Muller EE. One month of streptozotocin-diabetes induces different neuroendocrine and morphological alterations in the hypothalamo-pituitary axis of male and female rats. Endocrinology 1985; 117(1): 208–16.

4. Bestetti G, Rossi GL. Hypothalamic changes in diabetic Chinese hamsters. A semiquantitative, light and electron microscopic study. Lab Invest 1982; 47(6): 516–22.

5. Press M, Tamborlane WV, Thorner MO, Vale W, Rivier J, Gertner JM, Sherwin RS. Pituitary response to growth hormone-releasing factor in diabetes. Failure of glucose-mediated suppression. Diabetes 1984; 33(8): 804–6.

6. Tanaka T, Nagatani S, Bucholtz DC, Ohkura S. Central action of insulin regulates pulsatile luteinizing hormone secretion in the diabetic sheep model. Biol Reprod 2000; 62(5): 1256–61.

7. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Yue DK, Turtle JR. Testicular function and glycemic control in diabetic men. A controlled study. Andrologia 1985; 17(5): 488–96.

8. Srivastava Y, Venkalakrisna Bhatt H, Verma Y. Effect of momordica charanita Linn. pomous aqueous extract on cataractogenesis in murrian alloxan diabeties. Pharmaco Res Commun 1998; 20(3): 201-9.

9. Pagliara AS, Stillings SN. Glucose and 3-O- methylglucose protection against alloxan poisoning of pancreatic alpha and beta cells. Diabetes 1977; 26(10): 973-9.

10. Wing TY, Christensen AK. Morphometric studies on rat seminiferous tubules. Am J Anat 1982; 165(1): 13-25.

11. Behnam Rasouli M, Nikravesh MR, Mahdavi Shahri N, Tehranipour M. Post operative time effects after sciatic nerve crush on the number of alpha motoneurons, using a stereological counting method (Dissector), IBJ 2000; 4(1): 41-9.

12. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. Endocrinology 1981; 108(4): 1441–9.

13. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(5): 2636-41.

14. Garris DR, Williams SK, Coleman DL, Morgan CR. Glucose utilization by the mouse brain: influence of age and diabetes. Brain Res 1984; 317(2): 141–6.

Archive of SID

www.SID.ir

15. Babichev VN, Adamskaya EI, Kuznetsova TA, Shishkina IV. Neuroendocrine control of the gonadotropic function of the hypophysis in experimental diabetes. Neurosci Behav Physiol 1998; 28(1): 1-7.

16. Kirchick HJ, Keyes PL, Frye BE. An explanation for anovulation in immature alloxan-diabetic rats treated with pregnant mare's serum gonadotropin: reduced pituitary response to gonadotropin-releasing hormone. Endocrinology 1979; 105(6): 1343–9.

17. Altay B, Cetinkalp S, Doganavsargil B, Hekimgil M, Semerci B. Streptozotocin-induced diabetic effects on spermatogenesis with proliferative cell nuclear antigen immunostaining of adult rat testis. Fertil Steril 2003; 80(suppl 2): 828-31.

18. Dong Q, Lazarus RM, Wong LS, Vellios M. Pulsatile LH secretion in streptozotocin-induced diabetes in the rat. J Endocrinol 1991; 131(1): 49–55.

19. Rossi GL, Bestetti G. Morphological changes in the hypothalamic-hypophyseal-gonadal axis of male rats after twelve months of streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia 1981; 21(5):476-81.

20. Scarano WR, Messias AG, Oliva SU, Klinefelter GR, Kempinas WG. Sexual behaviour, sperm quantity and quality after short-term streptozotocin-induced hyperglycaemia in rats. Int J Androl 2006; 29(4): 482-8.

21. Arsov T, Silva DG, Petrovsky N, et al. Fat aussie: a new alstrom syndrome mouse showing a critical role for ALMS1 in obesity, diabetes, and spermatogenesis. Mol Endocrinol 2006; 20(7): 1610-22.

22. Oishi K, Barchi M, Au AC, Gelb BD, Diaz GA. Male infertility due to germ cell apoptosis in mice lacking the thiamin carrier, Tht1. A new insight into the critical role of thiamin in spermatogenesis. Dev Biol 2004; 266(2): 299-309.

23. Glenn DR, McClure N, Lewis SE. The hidden impact of diabetes on male sexual dysfunction and fertility. Hum Fertil (Camb) 2003; 6(4): 174-9.

24. Szilagyi A, Manfai Z, Kiesel L, Szabo I. Kallmann's syndrome: pregnancy through intracytoplasmic sperm injection and complicated by gestational diabetes. Gynecol Endocrinol 2001; 15(5): 325-7.

25. Altay B, Cetinkalp S, Doganavsargil B, Hekimgil M, Semerci B. Streptozotocin-induced diabetic effects on spermatogenesis with proliferative cell nuclear antigen immunostaining of adult rat testis. Fertil Steril 2003; 80(suppl 2): 828-31.

26. Noguchi S, Ohba Y, Oka T. Involvement of epidermal growth factor deficiency in pathogenesis of oligozoospermia in streptozotocin-induced diabetic mice. Endocrinology 1990; 127(5): 2136-40.

27. Baccetti B, Bernieri G, Burrini AG, Collodel G. Notulae seminologicae. 5. mathematical evaluation of interdependent submicroscopic sperm alterations. J Androl 1995; 16(4): 356–71.

28. Carvalho CA, Camargo AM, Cagnon VH, Padovani CR. Effects of experimental diabetes on the structure and ultrastructure of the coagulating gland of C57BL/6J and NOD mice. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2003; 270(2): 129-36.

Archive of SID

www.SID.ir

29. Gondos B, Bevier W. Effect of insulin on testicular alterations in the nonobese diabetic mouse. Ann Clin Lab Sci 1995; 25(3): 272–7.

30. Luca G, Calvitti M, Baroni T, et al. Sertoli cell-induced adult rat islet beta-cell mitogenesis: causative pathways. Diabetes Nutr Metab 2003; 16(1): 1-6.

* آدرس نویسنده مسئول: مشهد، خیابان دانشگاه، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی، تلفن:۸۵۹۱۹۲۲-۰۵۱۱.

doctornikravesh@yahoo.com

Archive of SID

www.SID.ir