مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و سوم / خرداد و تیر ۱۳۹۷/۱۱۳-۱۰۳

اثرات کروسین بر سطوح سرمی هورمون های جنسی، انسولین و NO در موش نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

حنانه باحجب سلدوزی[۱]، فرامرز جلیلی[۲]، مریم سهرابی[۳]، زهرا کشتمند[۴]، سیروس جلیلی[۵]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد آناتومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۲. دانشجوی داروسازی،کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۳. کارشناس ارشد بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

۴. گروه زیست‌شناسی، واحد تهران مرکزی ، دانشگاه آزاد اسلامی ، تهران، ایران.

۵. دانشیار آناتومی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران، نویسنده مسئول، تلفن ثابت: ۳۴۲۷۴۶۲۲-۰۸۳

cjalili@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: دیابت با ایجاد رادیکالهای آزاد منجر به کاهش قدرت باروری در مردان می گردد. کروسین (ماده موثره زعفران) با محتوای آنتی اکسیدانتی خود می تواند در حذف رادیکال‌های آزاد موثر باشد. دراین مطالعه اثر کروسین بر پارامترهای تولیدمثلی موش صحرایی نر نژاد ویستار دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین (STZ) بررسی گردید.

روش بررسی: موش‌ها با استرپتوزوتوسین (۵۵ میلی گرم بر کیلوگرم) دیابتی شدند. موش های مورد مطالعه به طور تصادفی در هشت گروه هفت تایی شامل: دریافت کننده نرمال سالین، دریافت کننده STZ، دریافت کننده کروسین (دوز های ۱۲/۵ ، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، دریافت کننده STZ و کروسین (دوز های ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. گروه ها به مدت ۳۰ روز تحت آزمایش قرار گرفتند. هورمون های LH، FSH، تستسترون و انسولین اندازه گیری شد. معنی‌داری تغییرات به وسیله آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج حاکی از افزایش معنی‌دار ($P<۰/۰۵$) سطح هورمون‌های LH، FSH، تستسترون و انسولین در گروه‌های دریافت کننده همزمان STZ و کروسین نسبت به گروه‌های دریافت کننده STZ بود.

نتیجه گیری: نتایج حاصل از بررسی حاضر، حاکی از اثرات بهبودی کروسین بر روی آسیب‌های ایجاد شده توسط STZ روی سیستم تولید مثل در موش‌های نر است. کروسین به عنوان منبع سرشاری از آنتی اکسیدانت می تواند در بهبود اکثر شاخص های باروری آسیب دیده در اثر دیابت در موش‌های صحرایی موثر است. این تاثیر به دوز دریافتی کروسین وابسته است.

کلید واژه ها: کروسین، استرپتوزوتوسین، موش صحرایی، دیابت.

وصول مقاله: ۹۶/۸/۳۰ اصلاحیه نهایی: ۹۶/۱۲/۱۶ پذیرش: ۹۷/۱/۱۹

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

دیابت شیرین (diabetes mellitus)، به گروهی از بیماری‌های متابولیک اطلاق می‌شود که در آن سطوح بالایی از قند خون طی یک دوره طولانی در فرد مشاهده می‌شود. در این بیماری توانایی تولید انسولین در بدن از بین می‌رود و یا بدن در مقابل انسولین مقاوم شده و انسولین تولیدی نمی تواند عملکرد طبیعی خود را انجام دهد(۱). دیابت شیرین باعث متابولیسم غیرطبیعی کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌شود(۲). هیپرگلیسمی مزمن دیابت با اختلال عملکرد و نقص اندام‌های گوناگون به‌ویژه چشم‌ها، کلیه‌ها، اعصاب، قلب و رگ‌های خونی مرتبط است(۲).

بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۵ تخمین زده شده که حدود ۴۱۵ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به دیابت هستند و پیش بینی می‌شود که تعداد افراد مبتلا به دیابت در سال ۲۰۳۵ به ۵۹۲ میلیون نفر خواهد رسید(۳). همچنین از سال ۲۰۱۲ تا سال ۲۰۱۵ برآورد شده است که مرگ ناشی از دیابت از ۱/۵ میلیون به ۵ میلیون افزایش خواهد یافت (۴). از مکانیسم های آسیب رسان بیماری دیابت می توان به افزایش رادیکال های آزاد اشاره کرد(۵). تولید رادیکال‌های آزاد با افزایش LDL اکسیداز همراه است استرس اکیداتیو در افراد دیابتی سبب ایجاد تخریب بافتی، پراکسیداسیون لیپیدی، غیر فعال شدن پروتئین و گلیکولیزه شدن پروتئین می‌شود که از عوارض ناشی از آن می‌توان به رتینوپاتی ، نفروپاتی و بیماری‌های عروق کرونر قلب اشاره کرد(۶).

دیابت با اختلالات باروری هم در مردان و هم در زنان همراه است (۷). حدود ۹۰ درصد از مردان مبتلا به دیابت از اختلالات جنسی مانند اختلال در نعوظ، اختلالات انزالی و کاهش میل جنسی رنج می‌برند (۸). در مردان دیابتی کیفیت مایع سمن و سطح ترشح هورمون‌های جنسی کاهش پیدا می‌کند(۱۰و ۹). بررسی‌های بافت شناسی نشان داده است که در افراد مبتلا به دیابت، تغییراتی در سیر تکامل اسپرماتوژنز شامل از بین رفتن اسپرماتوزوئیدها و پرخونی بافت بینابینی در اپی‌دیدیم مشاهده شده است (۱۲و۱۱). بعضی از محققین گزارش کرده اند که دیابت می‌تواند سبب اختلال در عملکرد اسپرماتوژنز با مکانیسمی وابسته به FSH شود و تعداد اسپرم‌ها را کاهش دهد (۱۳). همچنین افزایش گلوکز به طور مستقیم با آسیب به میتوکندری‌ها و شبکه آندوپلاسمی صاف بر سلول‌های لایدیک و سرتولی اثر منفی خود را نشان می‌دهد (۱۳).

زعفران به عنوان گیاهی با جایگاه خاص در الگوی تغذیه مردم ایران، حائز اهمیت است. زعفران (Crocus Sativus) گیاهی کوچک و چند ساله از خانواده زنبق به ارتفاع ۳۰-۱۰ سانتی متر و پیازدار است که پیاز آن تقریبا کروی و پوشیده از غشاهای نازک قهوه‌ای می‌باشد (۱۴). کروسین‌ها که گلیکوزیدهایی متشکل از کاروتنوئیدی به نام کروسین و قندها هستند، مسئول رنگ زعفران بوده و کاروتنوئیدهای دیگری مانند بتاکاروتن، لیکوپن و گزانتین و ویتامین‌ها به خصوص ریبو فلاوین و تیامین نیز در زعفران یافت می‌شوند (۱۶و ۱۵).

زعفران به عنوان یک گیاه دارویی نیز از دیرباز مورد توجه بوده است. اثرات درمانی و ضد سرطانی آن در بسیاری از موارد به اثبات رسیده است (۱۸و۱۷). در بررسی های مختلف اثرات آنتی اکسیدانی کروسین بر بافت های متفاوت مشخص شده است (۲۰ و ۱۹). با توجه به گرایش روزافزون علم پزشکی به داروهای گیاهی و تاثیرات مثبت زعفران بر سیستم تولید مثل(۲۱) ، در تحقیق حاضر به تاثیر این گیاه دارویی بر هورمون‌های سیستم تولید مثل و غلظت رادیکال‌های آزاد به عنوان پارامترهای تعیین کننده در مشکلات باروری پرداخته شده است.

روش بررسی

در یک مطالعه تجربی تعداد ۵۶ موش صحرایی نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰ گرم از انستیتو رازی تهران تهیه شدند.

Archive of SID

www.SID.ir

تمامی حیوانات در قفس‌های پلاستیکی، در دمای حدود ۲۲ درجه سانتیگراد، با سیکل ۱۲ ساعته تاریکی/روشنی و دسترسی نامحدود به آب و غذا نگهداری شدند. مراحل آزمایشگاهی پژوهش حاضر در قالب مجوز شماره ۹۵۰۰۶ به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه رسیده است.

موشها به صورت تصادفی در هشت گروه تقسیم بندی شدند: گروه کنترل (موشهای سالم دریافت کننده نرمال سالین)، گروه دیابتی (موشهای دریافت کننده STZ با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه های کروسین (دریافت کننده دوزهای ۱۲.۵، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کروسین) و گروه های دیابتی دریافت کننده کروسین (موشهای این گروه دیابتی شده و سپس سه دوز کروسین مشابه گروه‌های کروسین دریافت کردند). تزریق تک دوز استرپتوزوسین (C8H15N3O7, STZ) محلول در بافر سیترات ۰/۱ درصد به صورت داخل صفاقی جهت القای دیابت در حیوانات آزمایشگاهی انجام شد (۲۲). برای بررسی اثر زعفران در نمونه‌های مورد آزمایش از سه دوز متفاوت ماده موثره آن یعنی کروسین (C44H64O24) به صورت تزریق صفاقی به حیوانات آزمایشگاهی استفاده شده است.

۷۲ ساعت پس از تزریق STZ، نمونه خون موش‌ها از ورید دمی برای اندازه‌گیری گلوکز خون گرفته شد. موش‌های با میزان گلوکز بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در نمونه خون به عنوان موش‌های دیابتی شده تلقی شده و در ادامه پژوهش مورد آزمایش قرار گرفتند. همچنین شایان ذکر است که تزریق کروسین به صورت روزانه یکبار و در ۳۰ روز متوالی انجام شده است. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق، موش‌ها با استفاده از غلظت بالای کلروفورم بیهوش شدند. سپس، ۵ سی سی خون از بطن قلب حیوان گرفته شد و در آمپول‌های استریل ریخته شد. این نمونه خون با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم حاصل در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان آزمایش فریز گردید. در نهایت با استفاده از روش ELISA و کیت‌های اختصاصی هورمونی (Monobind از شرکت Accubind و Immunotec از شرکت Becman Coulter)، سطوح سرمی تستوسترون، LH و FSH و نیز انسولین اندازه‌گیری شدند.

نیتریک اکساید به طور غیر مستقیم از طریق اندازه گیری متابولیت های پایدار آن یعنی نیتریت کل (NOx) اندازه گیری می شود. سنجش نیتریک اکساید بوسیله واکنش گریس و با روش میکروپلیتی انجام شد برای سنجش نیتریک اکساید بافت اپی دیدیم نمونه‌های مورد آزمایش در بافر فسفات چهار درجه سانتی‌گراد هموژنایز شده و سپس با سرعت ۳۰۰۰ دور بر دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم حاصل برای سنجش نیتریک اکساید به کار رفت. از محلول سولفات زینک برای از بین بردن پروتئین‌ها استفاده شد. سپس مایع حاصل در چاهک‌ها ریخته شد و به ازای هر ۱۰۰ میکرولیتر از سرم، ۱۰۰ میکرولیتر کلرید وانادیوم، ۵۰ میکرولیترسولفانامید و ۵۰ میکرولیتر NEDD اضافه شد. در نهایت چاهک‌ها در دمای ۳۰ درجه و در تاریکی نگه‌داری شد. نهایتا دانسیته نوری هر نمونه به کمک دستگاه ELISA reader اندازه‌گیری شد(۲۳).

آنالیزهای آماری بوسیله نرم افزار spss 16 انجام شد. به منظور تعیین توزیع نرمال متغیرها از آزمون Kolmogrow-Smirnov استفاده شد. داده ها به صورت میانگین ± SD ارائه شدند. ANOVA یکطرفه برای مقایسه گروه ها انجام شد. سطح معنی داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

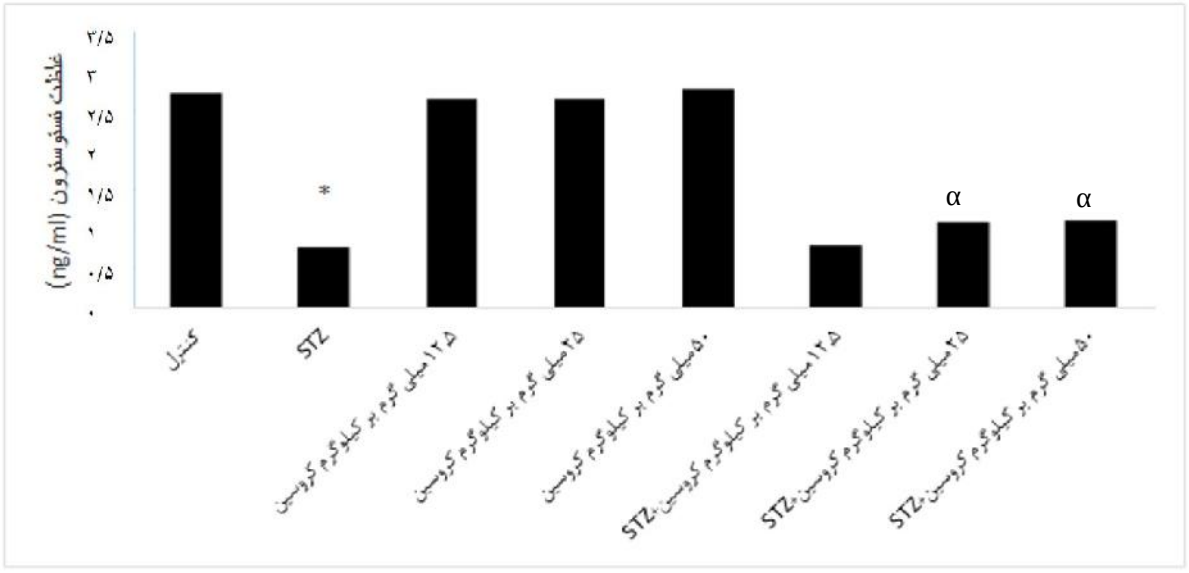
STZ منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی تستسترون، LH و FSH در مقایسه با گروه کنترل گردید (P<۰/۰۰۱). در گروه‌های دریافت کننده STZ و کروسین سطوح

Archive of SID

www.SID.ir

هورمونی فوق افزایش معنی داری نسبت به گروه دیابتی نشان دادند(P<۰/۰۵) (نمودارهای ۱، ۲ و ۳).

سطح سرمی NO در گروه دیابتی افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت (P<۰/۰۰۱). در گروه‌های دریافت کننده STZ و کروسین نیتریک اکساید به صورت معناداری کمتر از گروه دیابتی بود (P<۰/۰۳). نکته قابل توجه در مقایسه NO بین گروه گروه‌های دریافت کننده STZ با گروه کنترل حاکی از آن است که همچنان سطح NO پس از تزریق کروسین دو برابر گروه کنترل است (نمودار ۴). سطح هورمونی انسولین در گروه دریافت کننده STZ نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد (P<۰/۰۰۱). با این وجود، تنها دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم منجر به بهبود معنادار سطح هورمون انسولین در مقایسه با گروه‌های دریافت کننده STZ شد (P<۰/۰۰۱) (نمودار ۵).

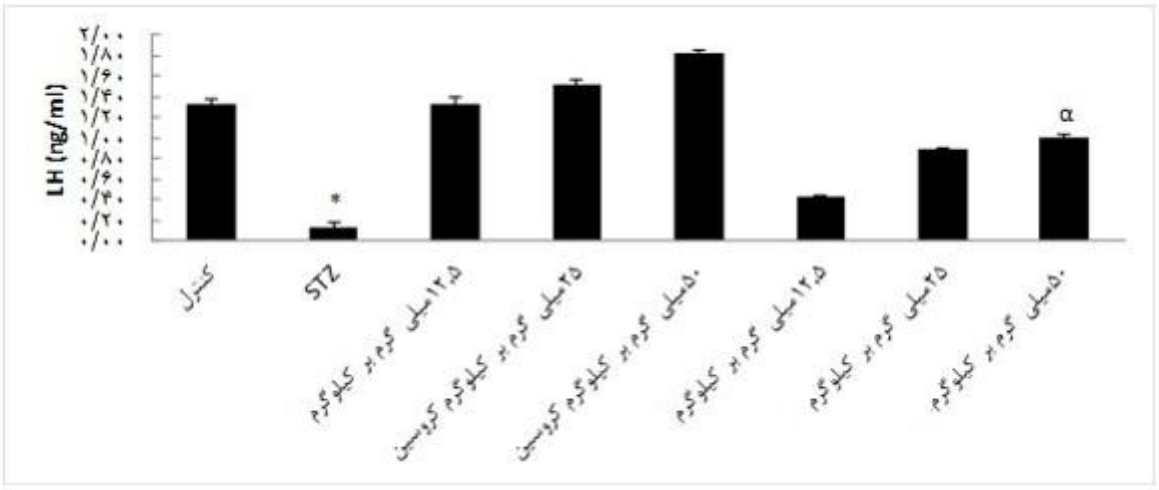


نمودار۱. تاثیر غلظت‌های مختلف کروسین و STZ بر میزان هورمون تستوسترون در گروه‌های مورد مطالعه

P=۰۰۰* در گروه دریافت کننده STZ در مقایسه با گروه کنترل

p<۰/۰۵ α در گروه دریافت کننده همزمان STZ و کروسین در مقایسه با گروه دریافت کننده STZ

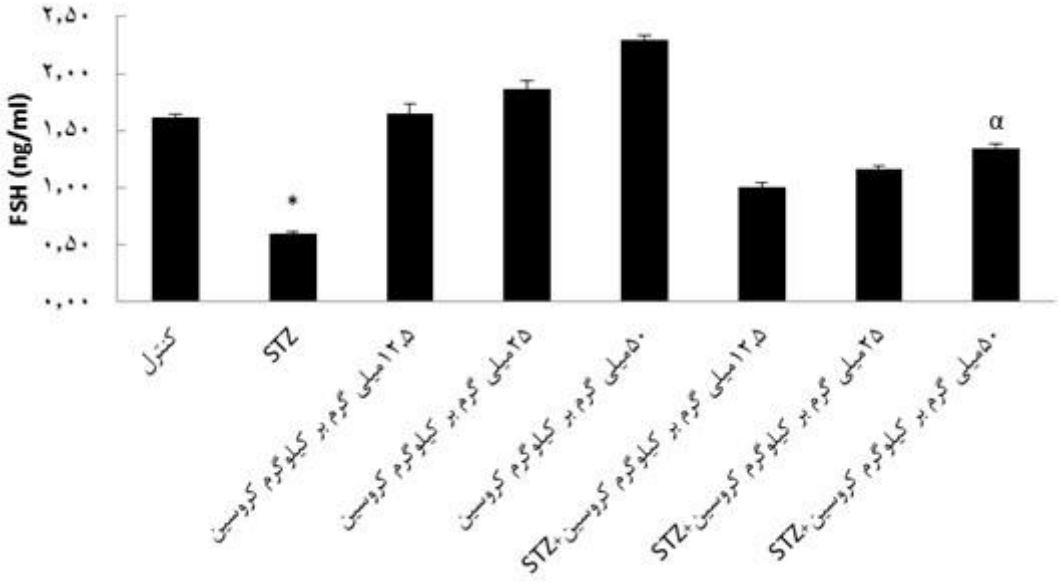
www.SID.ir



نمودار۲. تاثیر غلظت‌های مختلف کروسین و STZ بر میزان هورمون LH در گروه‌های مورد مطالعه

در گروه دریافت کننده STZ در مقایسه با گروه کنترل

α : P=۰/۰۰۰ نشان دهنده اختلا ف معنی در گروه دریافت کننده STZ به همراه کروسین در مقایسه با گروه دریافت کننده STZ می باشد.

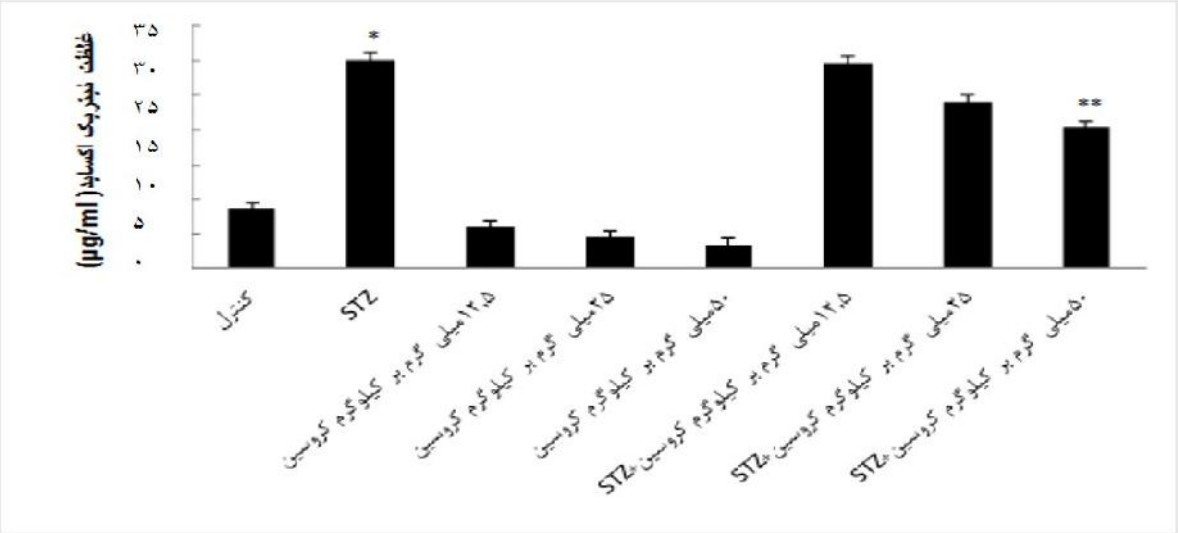


نمودار۳. تاثیر غلظت‌های مختلف کروسین و STZ بر میزان هورمون FSH در گروه‌های مورد مطالعه

*: P=۰/۰۰۰ نشان دهنده اختلاف معنی دار در گروه دریافت کننده STZ در مقایسه با گروه کنترل می باشد.

α : P=۰/۰۰۰ نشان دهنده اختلا ف معنی در گروه دریافت کننده STZ به همراه کروسین در مقایسه با گروه دریافت کننده STZ می باشد.

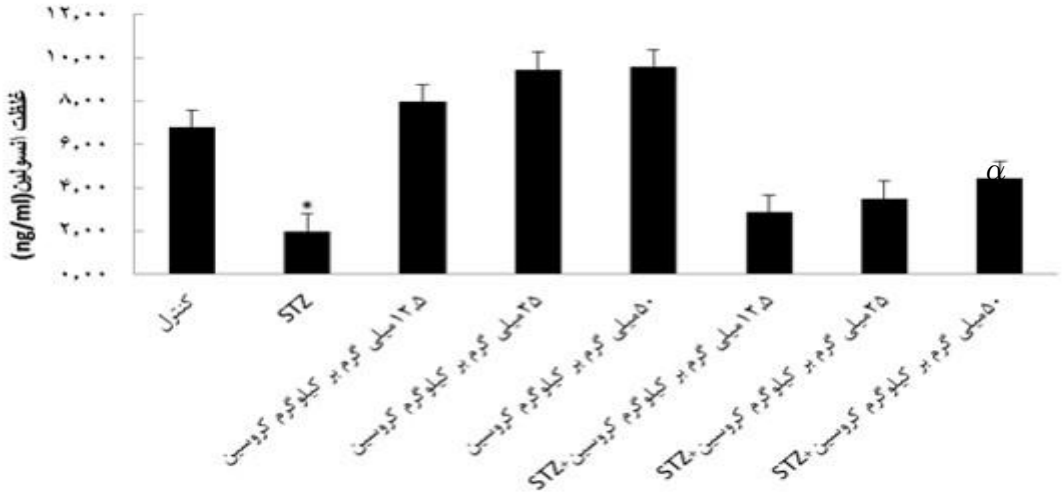
www.SID.ir



نمودار۴. نتایج حاصل از بررسی سنجش نیتریک اکساید بافت بیضه در گروه‌های مورد مطالعه

P=۰/۰۰۰ : * نشان دهنده اختلاف معنی دار در گروه دریافت کننده STZ در مقایسه با گروه کنترل می باشد.

P=۰/۰۳ : ** نشان دهنده اختلاف معنی داردر گروه دریافت کننده STZ و کروسین در مقایسه با گروه دریافت کننده STZ می باشد.



نمودار۵. نتایج حاصل از سنجش میزان هورمون انسولین در گروه‌های مورد مطالعه

*: P=۰/۰۰۰ نشان دهنده اختلاف معنی دار در گروه دریافت کننده STZ در مقایسه با گروه کنترل می باشد.

P=۰/۰۰۰ : α نشان دهنده اختلا ف معنی در گروه دریافت کننده STZ به همراه کروسین در مقایسه با گروه دریافت کننده STZ می باشد.

www.SID.ir

در جدول ۱ ، اطلاعات آماری مربوط به گروه های آموزشی ارائه شده است.

جدول ۱. اطلاعات آماری مربوط به گرو های مختلف آزمایشی

متغیرها	گروه ها	میانگین	انحراف معیار	اندازه نمونه	P-Value
تستسترون	سالین	۲/۷۳	۰/۰۲	۵۶	
	استرپتوزوتوسین	۰/۷۸	۰/۰۸	۵۶	۰/۱۴
	کروسین ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۲/۶۶	۰/۰۸	۵۶	۱
	کروسین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۲/۶۶	۰/۰۸	۵۶	۱
	کروسین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۲/۷۹	۰/۰۲	۵۶	۰/۹۹
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۰/۸	۰/۰۱	۵۶	۰/۱۵
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۱/۰۸	۰/۰۲	۵۶	۰/۳۴
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۱/۱۲	۰/۰۲	۵۶	۰/۳۸
LH	سالین	۱/۳۳	۰/۰۲	۵۶	
	استرپتوزوتوسین	۰/۱۲	۰/۰۲	۵۶	۰/۶۳
	کروسین ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۱/۳۲	۰/۰۳	۵۶	۱
	کروسین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۱/۵۱	۰/۰۲	۵۶	۱
	کروسین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۱/۸۲	۰/۰۲	۵۶	۰/۹۹
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۰/۴۲	۰/۰۱	۵۶	۰/۸۸
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۰/۸۸	۰/۰۱	۵۶	۰/۹۹
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۱	۰/۰۱	۵۶	۱
FSH	سالین	۱/۶۲	۰/۰۱	۵۶	
	استرپتوزوتوسین	۰/۶	۰/۰۱	۵۶	۰/۸۶
	کروسین ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۱/۶۵	۰/۰۳	۵۶	۱
	کروسین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۱/۸۶	۰/۰۳	۵۶	۱
	کروسین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۲/۳	۰/۰۱	۵۶	۰/۹۸
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۱/۰۱	۰/۰۲	۵۶	۰/۹۸
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۱/۱۶	۰/۰۲	۵۶	۰/۹۹
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۱/۳۵	۰/۰۱	۵۶	۱
نیتریک اکساید	سالین	۸/۶۶	۱/۰۲	۵۶	
	استرپتوزوتوسین	۲۹/۴۷	۰/۲۴	۵۶	۰/۰۰
	کروسین ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۵/۹۷	۰/۳۷	۵۶	۰/۹۷
	کروسین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۴/۵۴	۰/۲	۵۶	۰/۹۷
	کروسین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۳/۵۰	۰/۳۳	۵۶	۰/۵۵
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۲۹/۵۹	۱/۲۶	۵۶	۰/۰۰
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۲۴/۰۱	۱/۰۲	۵۶	۰/۰۰
	استرپتوزوتوسین- کروسین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۲۰/۳۵	۰/۸۶	۵۶	۰/۰۰۲
انسولین	سالین	۶/۷۸	۰/۲۸	۵۶	

Archive of SID

www.SID.ir

استرپتوزوتوسین	۱/۹۸	۰/۱۲	۵۶	۰/۱۵
کروسین ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۷/۹۶	۰/۲۸	۵۶	۰/۹۹
کروسین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۹/۴۶	۰/۳۳	۵۶	۰/۸۰
کروسین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۹/۵۸	۰/۵	۵۶	۰/۷۶
استرپتوزوتوسین- کروسین ۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۲/۸۵	۰/۱۲	۵۶	۰/۳۶
استرپتوزوتوسین- کروسین ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم	۳/۵۱	۰/۲۸	۵۶	۰/۶۰
استرپتوزوتوسین- کروسین ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۴/۴۱	۰/۳۳	۵۶	۰/۸۸

بحث

در تحقیقات پیشین نشان داده شده که STZ منجر به افزایش رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن(ROS) می‌گردد که یافته‌های ما با این امر همسو است. نیتریک اکساید به عنوان یک ماده بسیار با اهمیت در عملکرد نرمال بیشتر سیستم‌های پستانداران و از جمله سیستم تولید مطرح است(۲۴). نشان داده شده که سلول اسپرم غنی از NO و ایزوفرم‌های آن است. این مواد به فرم‌های اندوتلیال و bNOs مشاهده می‌شوند(۲۵).

در مطالعه ای که اثر کروسین بر آسیب های ناشی از نیکوتین در بافت تخمدان رت صورت گرفت نشان داده شد که کروسین با اثرات آنتی اکسیدانتی خود افزایش سطح NO در اثر نیکوتین را خنثی می کند(۲۶). غلظت‌های کم NO منجر به بهبود پارامترهای اسپرم و از جمله تحرک و قابلیت زنده ماندن اسپرم، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و بهبود عملکرد کلی سیستم تولید مثل است (۲۸و۲۷). بنابراین سنجش NO می‌تواند معیار مناسبی در ارزیابی روند تاثیر دیابت و کروسین بر سیستم تولید مثل باشد. در تحقیق حاضر، اثر منفی STZ چرخه نیتریک اکساید مشاهده شده است. افزایش معنادار NO در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل حاکی از کاهش تحرک و قدرت زنده ماندن سلول و کاهش قدرت باروری فرد مبتلا است. دیابت ارتباط نزدیکی با فعالیت غدد درون ریز گنادی دارد. از طرفی متابولیسم غیر طبیعی گلوکز ممکن است بر فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گنادها تاثیر بگذارد که به نوبه خود منجر به اختلال در هورمون های جنسی می گردد. از طرف دیگر ترشح غیر طبیعی هورمون های جنسی هم با ریسک ابتلا به دیابت همراه است(۲۹).کاهش سطح هورمون تستوسترون به صورت مستقیم بر کاهش و یا از بین رفتن انسولین در سرم خون موثر است(۳۰). همچنین تداخل در چرخه انسولین می‌تواند مربوط به کاهش سطوح هورمونی LH، یا کاهش تعداد سلولهای لایدیگ و یا هر دو عامل باشد(۳۱). مطالعات مقطعی نشان داده اند که بین سطح تستسترون سرم و سطح انسولین در مردان همبستگی معکوس وجود دارد. علاوه بر این مردان مقاوم به اسولین مانند افراد چاق و دارای دیابت نوع دوم سطح تستسترون پایین تر از افراد کنترل با وزن نرمال و سالم بوده است(۱۰). صمدی و همکاران در سال ۱۳۹۴ در مطالعه ای دریافتند که کروسین در غیاب STZ تغییر معنی داری در میزان گلوکز و انسولین خون ایجاد نکرد اما در گروه دریافت کننده STZ نقش مهاری کروسین بر افزایش گلوکز و انسولین مشاهده شد که احتمالا از طریق افزایش حساسیت به انسولین صورت گرفته است(۳۲).

تستوسترون ترشح هورمون LH از هیپوفیز قدامی را از طریق مکانیزم فیدبک منفی کنترل می‌کند. افزایش همزمان سطوح سرمی تستوسترون، FSH و LH در اثر درمان با کروسین، حاکی از تاثیر کروسین بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز بیضه است (۳۳). مدرسی و همکاران در سال ۱۳۸۷ در مطالعه ای تاثیر عصاره زعفران بر غلظت هورمون های FSH، LH و تستسترون در موش سوری را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که عصاره زعفران باعث افزایش سطح سرمی گنادوتروپین های هیپوفیز پیشین می گردد. همچنین افزایش

Archive of SID

www.SID.ir

LH و FSH منجر به افزایش سطح سرمی تستسترون نیز می گردد(۳۳).

همچنین در مطالعات اسدی و همکاران (۲۰۱۳) و تارانتیلیس و همکاران (۱۹۹۴) نشان داده شده که کروسین با دارا بودن اثرات آنتی اکسیدانی منجر به از بین رفتن رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن شده و از واکنش‌های زنجیری رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کند (۳۶-۳۴). از طرف دیگر، به طور کلی اثرات آنتی اکسیدانی کروسین سنتز هورمون‌های استروئیدی را تحریک کرده و منجر به بهبود کلی سیستم تولید مثلی مردان می‌گردد(۳۳). همچنین اثرات مثبت کروسین بر بسیاری از پارامترهای اسپرم گزارش شده که می‌توان این اثرات را به افزایش هورمون تستوسترون در اثر تزریق کروسین نسبت داد (۳۷).

نتیجه گیری

نتایج حاصل از بررسی حاضر، حاکی از اثرات بهبودی کروسین بر روی آسیب‌های ایجاد شده توسط STZ روی سیستم تولید مثل در موش‌های نر است. کروسین به عنوان منبع سرشاری از آنتی اکسیدانت می تواند در بهبود اکثر شاخص های باروری آسیب دیده در اثر دیابت در موش‌های صحرایی موثر است. این تاثیر به دوز دریافتی کروسین وابسته است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی ۹۵۰۰۶ می باشد. نویسندگان مقاله از پشتیبانی مالی معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه قدر دانی می نمایند.

Reference

1. Piero M, Nzaro G, Njagi J. Diabetes mellitus-a devastating metabolic disorder. Asian J Biomed Pharm 2015; 40: 1-7.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33: 62–9.
3. Gao HX, Regier EE, Close KL. International Diabetes Federation World Diabetes Congress 2015. J Diabetes 2016; 8: 300–2.
4. L'Heveder R, Nolan T. International diabetes federation. Diabetes Res Clin Pract 2013; 101: 349-51.
5. Palmeira CM, Santos DL, Seiça R, Moreno AJ, Santos MS. Enhanced mitochondrial testicular antioxidant capacity in Goto-Kakizaki diabetic rats: role of coenzyme Q. Am J Physiol Cell Physiol 2001; 281: C1023-C8.
6. Khaki A, Nouri M, Fathiazad F, Ahmadi-Ashtiani H, Rastgar H, Rezazadeh S. Protective effects of quercetin on spermatogenesis in streptozotocin-induced diabetic rat. J Med Plants 2009; 1: 57-64.
7. Ramalho-Santos J, Amaral S, Oliveira PJ. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. Curr Diabetes Rev 2008; 4: 46-54.
8. Jiang GY. Practical Diabetes. 1nd ed. Beijing: People's Health Publishing House, 1996: 295.
9. Murray FT, Cameron DF, Vogel RB, Thomas RG, Wyss hU, Zauner CW. The pituitary-testicular axis at rest and during moderate exercise in males with diabetes mellitus and normal sexual function. J Androl 1988; 9: 197-206.
10. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 2636-41.

Archive of SID
www.SID.ir

11. Cameron DF, Murray FT, Drylie DD. Interstitial compartment pathology and spermatogenic disruption in testes from impotent diabetic men. Anat Rec 1985; 213: 53-62.
12. Vignon F, Le Faou A, Montagnon D, Pradignac A, Cranz C, Winiszewsky P, et al. Comparative study of semen in diabetic and healthy men. Diabete Metab 1991; 17: 350-4.
13. Ballester J, Munõz MC, Domínguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodríguez-Gil JE. Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH-and LH-linked mechanisms. J Androl 2004; 25: 706-19.
14. Hagh Nazari S, Keifi N, editors. Saffron and various fraud matter in its production and trade. 2nd International Symposium on Saffron Biology and Technology. 2006 Oct. 28–30, Mashhad, Iran.
15. Hosseinzadeh H, Ziaee T, Sadeghi A. The effect of saffron, Crocus sativus stigma, extract and its constituents ,safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats. Phytomedicine 2008; 15: 491-5.
16. Singla RK, Bhat VG. Crocin: an overview. Glo J Pharmaceu Sci 2011; 1: 281-6.
17. Bathaie SZ, Bolhassan A, Tamanoi F. Anticancer effect and molecular targets of saffron carotenoids. Enzymes 2014; 36: 57-86.
18. Imenshahidi M, Razavi BM, Faal A, Gholampoor A, Mousavi SM, Hosseinzadeh H. Effects of crocin treatment on desoxycorticosterone acetate (doca)-salt hypertensive rats. Iran J Basic Med Sci 2014; 17: 9-13.
19. Jalili C, Tabatabaei H, Kakaberiei S, Roshankhah S, Salahshoor MR. Protective role of Crocin against nicotine-induced damages on male mice liver. Int J Prev Med 2015; 6: 92.
20. Salahshoor MR, Khashiadeh M, Roshankhah S, Kakabaraei S, Jalili C. Protective effect of crocin on liver toxicity induced by morphine. Res Pharm Sci 2016; 11: 120.
21. Modaresi M, Mesripour M, Asadi Margh Maleki M, Hamedanian MK. Effect of Saffron (Crocus Sativus) extract on level of FSH, LH and testosterone in mice. J Zanjan Univ Med Sci 2008; 16: 11-17. [In Persian]
22. Rafiee Z, Jalili F, Sohrabi M, Jalili C. Effects of hydro-alcoholic extract of falcaria vulgaris on pancreas tissue in streptozotocin-induced diabetic rats. Iran J Endocrinol Metab 2017; 19: 91-8. [In Persian]
23. Jalili C, Ahmadi S, Roshankhah S, Salahshoor M. Effect of Genistein on reproductive parameter and serum nitric oxide levels in morphine-treated mice. Int J Reprod Biomed 2016; 14: 95–102.
24. Peunova N, Enikolopov G. Amplification of calcium-induced gene transcription by nitric oxide in neuronal cells. Nature 1993; 364: 450-3.
25. Lewis S, Donnelly E, Sterling E, Kennedy M, Thompson W, Chakravarthy U. Nitric oxide synthase and nitrite production in human spermatozoa: evidence that endogenous nitric oxide is beneficial to sperm motility. Mol Hum Reprod 1996; 2: 873-8.
26. Roshankhah SH, Salahshoor MR, Jalili F, Karimi F, Sohrabi M, Jalili C. Crocin effects on the nicotine-induced ovary injuries in female rat. Int J Life Sci Pharma Res 2017; 7: 1-8.
27. Hellstrom WJ, Bell M, Wang R, Sikka SC. Effect of sodium nitroprusside on sperm motility, viability, and lipid peroxidation. Fertil Steril 1994; 61: 1117-22.
28. Sengoku K, Tamate K, Yoshida T, Takaoka Y, Miyamoto T, Ishikawa M. Effects of low concentrations of nitric oxide on the zona pellucida binding ability of human spermatozoa. Fertil Steril 1998; 69: 522-7.
29. Chen M, Dou J. Diabetes and gonadal disorders. JTIM 2014; 2: 119-23.

Archive of SID
www.SID.ir

30. Bal R, Türk G, Tuzcu M, Yilmaz O, Ozercan I, Kuloglu T, et al. Protective effects of nanostructures of hydrated C 60 fullerene on reproductive function in streptozotocin-diabetic male rats. Toxicology 2011; 282: 69-81.
31. Soerensen RR, Johannsen TH, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. Leydig cell clustering and Reinke crystal distribution in relation to hormonal function in adult patients with testicular dysgenesis syndrome (TDS) including cryptorchidism. Hormones (Athens) 2016; 15: 518-26.
32. Samadi H, Javadi S, Asri S. Evaluation of the effects of crocin on the serum levels of glucose, insulin, urea, creatinine and β2m in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats. Urmia Med J 2015; 26: 802-12. [In Persian]
33. Asadi MH, Zafari F, Sarveazad A, Abbasi M, Safa M, Koruji M, et al. Saffron improves epididymal sperm parameters in rats exposed to cadmium. Nephrourol Mon 2014; 6: 1-6.
34. Tarantilis PA, Polissiou M, Manfait M. Separation of picrocrocin, cis-trans-crocins and safranal of saffron using high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection. J Chromatogr A 1994; 664: 55-61.
35. Duru NK, Morshedi M, Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. Fertil steril 2000; 74: 1200-7.
36. Salahshoor MR, Khazaei M, Jalili C, Keivan M. Crocin improves damage induced by nicotine on a number of reproductive parameters in male mice. Int J Fertil Steril 2016; 10: 71-8.

Archive of SID

www.SID.ir