

Garlic effects on reproductive complications of diabetes mellitus in male rats

Akram Abdollahnejad¹, Ali Gol^{1*}, Shahriar Dabiri²

1. Department of Biology, School of Science, Shaheed Bahonar University, Kerman,
IR.IRAN (Cell and Endocrine Research Center)

2. Afzalipour Medical School, Kerman, IR.Iran

Received: 25 Feb 2009

Accepted: 1 Aug 2009

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus has adverse effects on male sexual and reproductive functions in human and animals. Diabetes results in reduced fertility and libido. Medicinal plants have attracted much attention in controlling many diseases such as diabetes. In the present study, we aimed to investigate the effect of garlic juice on testicular damage.

Methods: Forty male rats (250 ± 20) were divided into 5 groups as follows: 1- Group normal (N) 2- Group Normal+Garlic (N+G) received garlic juice for 6 weeks. 3- Diabetic (D) received streptozotocin (STZ), 60mg/kg BW/i.p. 4- Group diabetic+garlic before (D+G_b) received garlic juice for 3 weeks before STZ injection and continued for more 3 weeks. 5- Group diabetic+garlic after (D+G_a) three days after STZ injection, they received garlic juice for 3 weeks. Garlic juice was given by gavage (1ml/100g BW). Number of leydig cells, testis weight, serum levels of testosterone and estradiol were assessed.

Results: diabetic rats showed a marked decrease in the number of leydig cells, testis weight, serum levels of testosterone and estradiol. Garlic juice significantly increased the number of leydig cells, testis weight, serum levels of testosterone and estradiol in group 4 and 5 compared to group 3. The diabetic group receiving garlic before STZ injection showed more amelioration in complications than that receiving it after STZ injection.

Conclusion: these results suggest that garlic juice supplementation could play both preventive and therapeutic role on testicular damage in diabetic rats.

Keywords: garlic, reproductive system, diabetes mellitus.

* Corresponding author e- mail: agol@mail.uk.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

اثرات سیر بر عوارض تولید مثلی ناشی از دیابت ملیتوس در موش‌های صحرایی نر

اکرم عبداله‌نژاد^۱، علی گل^{۱*}، شهریار دبیری^۲

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان (هسته تحقیقاتی سلول و غدد درون‌ریز)

۲. دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

پذیرش: ۱۰ مرداد ۸۸

دریافت: ۷ اسفند ۸۷

چکیده

مقدمه: دیابت ملیتوس تأثیرات مختلفی روی فعالیت‌های جنسی و تولید مثلی در انسان‌ها و حیوانات دارد. دیابت باعث کاهش باروری و میل جنسی می‌شود. از طرفی نقش گیاهان دارویی در کنترل و تخفیف بیماری‌ها از جمله دیابت مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه حاضر بررسی اثر آب سیر روی عوارض تولید مثلی ناشی از دیابت می‌باشد.

روش‌ها: ۴۰ موش صحرایی نر از نژاد ویستار به ۵ گروه تقسیم شدند. ۱- گروه نرمال (N)، ۲- گروه نرمال + سیر (N+G)، ۳- گروه دیابتی (D)، ۴- گروه دیابتی + سیر قبل (D+G_B) دریافت سیر به مدت سه هفته قبل از تزریق STZ و ادامه‌ی آن برای سه هفته‌ی دیگر ۵- گروه دیابتی + سیر بعد (D+G_A) دریافت سیر به مدت سه هفته بعد از تزریق STZ. دیابت از طریق تزریق داخل صفاقی (۶۰ mg/kg) استرپتوزوتوسین ایجاد شد. آب سیر با دوز ۱ میلی‌لیتر به ازاء هر صد گرم وزن بدن توسط گاوآژ به موش‌های صحرایی خورانده شد. تعداد سلول‌های لیدیگ شمارش شد. بیضه توزین گردید و سطح سرمی گلوکز، تستسترون و استرادیول مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: دیابت باعث کاهش قابل توجه در وزن بیضه، تعداد سلول‌های لیدیگ، سطح تستسترون و استرادیول سرم موش‌های صحرایی می‌شود. آب سیر باعث افزایش در تعداد سلول لیدیگ، وزن بیضه، سطح تستسترون و استرادیول سرم در گروه‌های D+G_B و D+G_A در مقایسه با گروه D گردید. همچنین گروهی که قبل از تزریق STZ سیر دریافت نمود بهبودی بیشتری را نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی سیر پس از تزریق STZ از خود نشان داد.

نتیجه‌گیری: این نتایج نشان می‌دهد که مصرف آب سیر دارای هر دو تأثیر درمانی و پیشگیرانه روی عوارض تولید مثلی ناشی از دیابت در موش‌های صحرایی دیابتی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سیر، سیستم تولیدمثلی، دیابت ملیتوس.

مقدمه

شماری از عوارض ساختاری و عملکردی مرتبط می‌باشد تصور می‌شود که کنترل ضعیف قند خون مهمترین فاکتور در ایجاد عوارض دیابت می‌باشد [۲]. افزایش میزان قند خون می‌تواند به اندام‌هایی نظیر چشم، قلب، کلیه و حتی سیستم تولید مثلی آسیب برساند [۴]. اطلاعات متضادی در مورد تأثیر دیابت ملیتوس بر سیستم تولید مثلی نر چه در انسان و چه در حیوانات گزارش شده است. شماری از مطالعات

دیابت ملیتوس یک اختلال متابولیکی است که بتدریج بر فعالیت سیستم‌های مختلف بدن تأثیر می‌گذارد [۲۳] و با

agol@mail.uk.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

مواد و روش‌ها

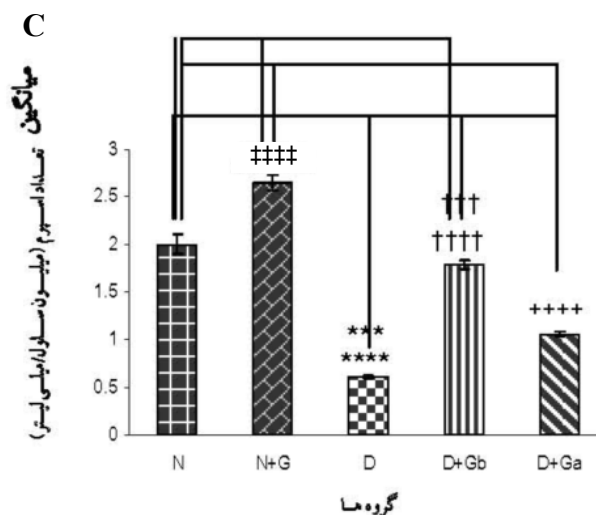
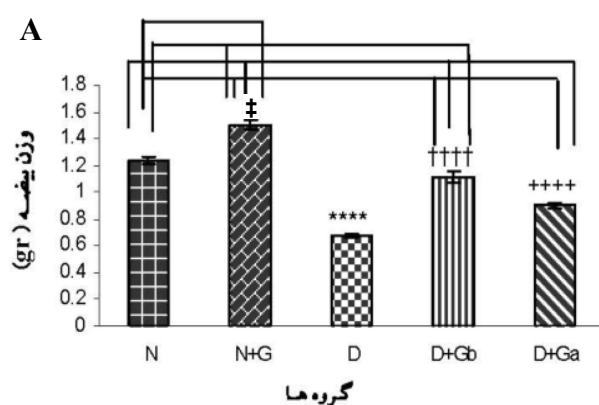
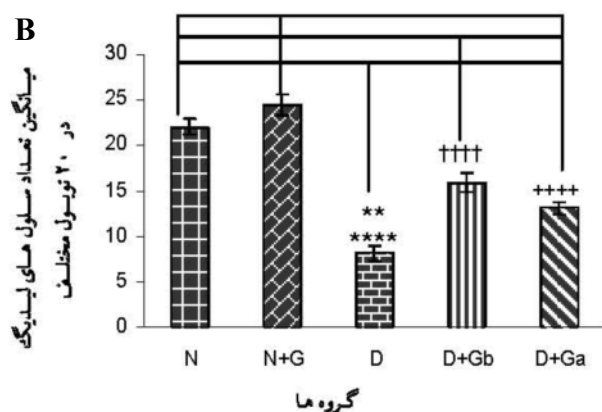
آب سیر بر اساس روشی که قبلاً توسط دِمرداش در سال ۲۰۰۵ [۱۲] توصیف شده، تهیه گردید. سیر تازه از مغازه‌ی محلی در کرمان خریداری شد. پس از گرفتن پوست آن با آب مقطر شستشو گردید. سپس آنرا به قطعات کوچکی برش داده و به ازاء هر صد گرم سیر خرد شده ۲۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر به آن اضافه گردیده و با استفاده از مخلوط کن به خوبی مخلوط شدند. مخلوط حاصل توسط کاغذ صافی صاف گردید و آب سیر فوراً به لوله‌های آزمایش منتقل گردید و تا زمان استفاده در فریزر قرار داده شد. جهت ایجاد دیابت از استرپتوزوتوسین (STZ) ساخت شرکت سیگمای آمریکا بصورت تزریق داخل صفاقی با دوز ۶۰ mg/kg به موش‌های صحرایی استفاده گردید. سه روز پس از تزریق جهت اطمینان از دیابتی شدن خونگیری از گوشه چشم انجام گرفت. حیواناتی که میزان قند خون آنها بیشتر از ۳۰۰ mg/dl بود بعنوان دیابتی در نظر گرفته شدند.

حیوانات مورد مطالعه ۴۰ سر موش صحرایی از نژاد ویستار با میانگین وزنی (۲۷۰-۲۳۰) بودند. حیوانات، از حیوانخانه دانشگاه شهید باهنر کرمان تهیه و به مدت ۷ روز برای تطابق با محیط حیوانخانه در دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سلسیوس نگهداری شدند. موش‌های صحرایی به ۵ گروه ۸ تایی بطور تصادفی تقسیم گردیدند. ۱- N (گروه نرمال): دریافت آب مقطر به میزان ۱ میلی‌لیتر به ازاء هر ۱۰۰ گرم وزن بدن توسط گاواژ به مدت ۶ هفته ۲- N+G (گروه نرمال + سیر): دریافت آب سیر به میزان ۱ میلی‌لیتر به ازاء هر ۱۰۰ گرم وزن بدن توسط گاواژ به مدت ۶ هفته ۳- D (گروه دیابتی) ۴- D+G_b (گروه دیابتی + سیر قبل): دریافت سیر در این گروه به مدت ۳ هفته از شروع دوره انجام شد. در پایان هفته سوم STZ بصورت داخل صفاقی به آنها تزریق گردید و دریافت سیر در آنها به مدت سه هفته دیگر ادامه یافت. ۵- D+G_a (گروه دیابتی + سیر بعد): این گروه به مدت سه هفته از شروع دوره فقط آب و غذای معمولی جوندگان استفاده کردند و در پایان هفته سوم توسط تزریق STZ دیابتی شدند و سه روز پس از تزریق به مدت سه هفته سیر دریافت کردند.

مدت آزمایش برای هر گروه ۶ هفته بود. در انتهای دوره آزمایش موش‌های صحرایی به مدت ۱۲ ساعت از غذا محروم

کلینیکی و آزمایشگاهی اختلال اسپرماتوژنز، کاهش شمار و حرکت اسپرم، کاهش حجم مایع سمینال و کاهش سطح تستسترون را در افراد دیابتی گزارش کرده‌اند [۳۲]. از طرفی تعدادی از محققان نیز نشان دادند که در افراد دیابتی، شمار اسپرم و غلظت اسپرم افزایش می‌یابد [۷]. برخی مطالعات نیز نشان داده است که در افراد دیابتی حجم اسپرم کاهش یافته اما تراکم و چگالی و مورفولوژی و حرکت اسپرم نرمال است [۱۶]. علاوه بر این در افراد دیابتی پاسخ هیپوفیز به GnRH کاهش یافته و لذا ترشح FSH و LH نیز کاهش می‌یابد [۷]. بهر حال تعدادی از مطالعات نیز چنین مشاهداتی را نقض می‌کنند [۷].

بسیاری از داروهای صناعی برای درمان دیابت تولید شده‌اند اما دوره تاثیر آنها محدود بوده و دارای اثرات جانبی و هزینه بالا می‌باشند. بنابر این تلاش برای کشف درمان‌های طبیعی بدون اثرات جانبی منفی که ریسک فاکتورها را در بیماران دیابتی کاهش دهد افزایش یافته است. از این رو در سال‌های اخیر توجه به گیاهان داروئی برای کنترل دیابت و عوارض ناشی از آن افزایش یافته‌است. تاکنون ۴۰۰ گونه گیاهی شناسایی شده که خاصیت آنتی دیابتیک دارند [۴]. چندین مطالعه نشان داده که مصرف آنتی اکسیدان‌های پلی فنولیک موجود در موادی مانند روغن زیتون و غیره عوارض دیابت را کاهش داده و سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن را بهبود می‌بخشد [۵]. دو ویژگی مهم این گونه‌های گیاهی که آنها را برای کاهش عوارض دیابت مناسب می‌سازد شامل خاصیت هیپوگلیسمیک و آنتی اکسیدانی آنها می‌باشد. تقی‌زاده افشاری و همکارانش گزارش کردند که مصرف زنجبیل برای کاهش عوارض نفروپاتی ناشی از دیابت مفید است [۳۳]. دِمرداش و همکارانش نیز نشان دادند که آب پیاز (Onion juice) و آب سیر (garlic juice) باعث کاهش قند خون و کاهش عوارض کلیوی و کبدی در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شوند [۱۲]. با توجه به مباحث بالا و با توجه به اینکه تا کنون اثر درمانی و پیشگیرانه سیر بر روی عوارض تولید مثلی ناشی از دیابت بررسی نشده است ما بر آن شدیم تا اثر آب سیر (garlic juice) را بر سطح گلوکز و تستسترون سرم و وزن بیضه و تعداد سلول‌های لیدیگ بررسی نماییم.



شکل ۴-ا) مقایسه میانگین $\pm$ خطای وزن بیضه در گروه های مختلف. **** اختلاف معنی دار با گروه های N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p < 0.001$). **** اختلاف معنی دار با گروه های N، N+G و D+Ga ($p < 0.001$). **** اختلاف معنی دار با گروه های N و N+G ($p < 0.001$). **** اختلاف معنی دار با گروه N ($p < 0.05$). N=نرمال، N+G=نرمال + سیر، D=دیابتی، D+Gb=دیابتی + سیر قبل، D+Ga=دیابتی + سیر بعد

ب) مقایسه میانگین $\pm$ خطای معیار تعداد سلول های لیدیک (شمارش شده در ۲۰ نوبول) در گروه های مختلف. **** اختلاف معنی دار با گروه های N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p < 0.001$). ** اختلاف معنی دار با گروه D+Ga ($p < 0.01$). **** اختلاف معنی دار با گروه های N و N+G ($p < 0.001$). **** اختلاف معنی دار با گروه های N و N+G ($p < 0.001$). N=نرمال، N+G=نرمال + سیر، D=دیابتی، D+Gb=دیابتی + سیر قبل، D+Ga=دیابتی + سیر بعد.

ج) مقایسه میانگین $\pm$ خطای معیار تعداد اسپرم در گروه های مختلف. **** اختلاف معنی دار با گروه های N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p < 0.001$). **** اختلاف معنی دار با گروه های N و N+G ($p < 0.001$). **** اختلاف معنی دار با گروه D+Ga ($p < 0.001$). **** اختلاف معنی دار با گروه N ($p < 0.001$). N=نرمال، N+G=نرمال + سیر، D=دیابتی، D+Gb=دیابتی + سیر قبل، D+Ga=دیابتی + سیر بعد.

($p < 0.001$) مشاهده شد. همچنین گروه D+Gb از یک طرف کاهش معنی داری در مقایسه با گروه های N و N+G ($p < 0.001$) و از طرف دیگر افزایش معنی داری را با گروه D+Ga ($p < 0.001$) نشان داد. علاوه بر این کاهش معنی داری در گروه D+Ga در مقایسه با گروه های N و N+G ($p < 0.001$) مشاهده شد. غلظت استرادیول افزایش معنی داری در گروه N+G نسبت به گروه N ($p < 0.001$) داشت.

شکل ۴ا) وزن بیضه راست را در گروه های مختلف آزمایش نشان می دهد. کاهش معنی داری در وزن بیضه راست در گروه D در مقایسه با سایر گروه ها ($p < 0.001$) مشاهده شد. در گروه D+Gb کاهش معنی داری در مقایسه با گروه های N و N+G ($p < 0.001$) و افزایش معنی داری در مقایسه با گروه D+Ga ($p < 0.001$) وجود داشت. علاوه بر این کاهش معنی داری در

N+G ($p < 0.01$) را نشان داد.

شکل ۲) غلظت تستسترون را در گروه های مختلف آزمایش نشان می دهد. کاهش معنی داری در غلظت تستسترون در گروه D در مقایسه با گروه های N، N+G و D+Gb ($p < 0.001$) مشاهده شد. این غلظت در گروه D+Gb از یک سو کاهش معنی داری را در مقایسه با گروه های N ($p < 0.01$) و N+G ($p < 0.001$) و از سوی دیگر افزایش معنی داری را نسبت به گروه D+Ga ($p < 0.05$) از خود نشان داد. علاوه بر این کاهش معنی داری در گروه D+Ga در مقایسه با گروه های N و N+G ($p < 0.001$) مشاهده شد.

شکل ۳) غلظت استرادیول را در گروه های مختلف آزمایش نشان می دهد. کاهش معنی داری در غلظت استرادیول در گروه D در مقایسه با گروه های N، N+G، D+Gb و D+Ga

جدول ۱- مقایسه نسبت تستسترون به استرادیول و تستسترون به وزن بیضه ($n=8$). N = نرمال، $N+G$ = نرمال + سیر، D = دیابتی، $D+G_b$ = دیابتی + سیر قبل، $D+G_a$ = دیابتی + سیر بعد.

گروه ها	N	N+G	D	D+G _b	D+G _a
نسبت تستسترون به استرادیول Mean±SE	۰/۸۵ ± ۰/۰۷	۰/۷۸ ± ۰/۰۶	۰/۳۵ ± ۰/۰۳ *** ****	۰/۷۳ ± ۰/۰۶	۰/۵۵ ± ۰/۰۸††
نسبت تستسترون به وزن بدن (ng/dl/g) Mean±SE	۱/۲۱ ± ۰/۱۳	۱/۰۱ ± ۰/۰۹	۰/۲۰ ± ۰/۰۲ ####	۰/۸۶ ± ۰/۰۷	۰/۵۳ ± ۰/۰۷ ++++ +++

مقایسه میانگین $\pm$ خطای معیار نسبت تستسترون به استرادیول و تستسترون به وزن بیضه در گروه‌های مختلف. ***: اختلاف معنی‌دار ($p<0/0001$) با گروه‌های N ، $D+G_b$. ****: اختلاف معنی‌دار ($p<0/0001$) با گروه $N+G$. ††: اختلاف معنی‌دار ($p<0/01$) با گروه N . ####: اختلاف معنی‌دار ($p<0/0001$) با گروه‌های N ، $N+G$ و $D+G_b$. ††††: اختلاف معنی‌دار ($p<0/0001$) با گروه $N+G$. †††††: اختلاف معنی‌دار ($p<0/0001$) با گروه N ، $N+G$ = نرمال، D = دیابتی، $D+G_b$ = دیابتی + سیر قبل، $D+G_a$ = دیابتی + سیر بعد.

جدول (۱) میانگین نسبت تستسترون به استرادیول و نسبت تستسترون به وزن بیضه را در گروه‌های مختلف آزمایش نشان می‌دهد. کاهش معنی‌داری در نسبت تستسترون به استرادیول در گروه D در مقایسه با گروه‌های N ($p<0/0001$) و $N+G$ ($p<0/0001$) و $D+G_b$ ($p<0/0001$) مشاهده شد. کاهش معنی‌داری در این میانگین در گروه $D+G_a$ در مقایسه با گروه N ($p<0/01$) وجود داشت. همچنین کاهش معنی‌داری در متوسط نسبت تستسترون به وزن بیضه چپ در گروه D نسبت به گروه‌های N ، $N+G$ و $D+G_b$ ($p<0/0001$) مشاهده شد. متوسط نسبت تستسترون به وزن بیضه چپ در گروه $D+G_a$ کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه‌های N ($p<0/0001$) و $N+G$ ($p<0/0001$) نشان داد.

بحث

مرور مجدد بخش نتایج نشان می‌دهد که دیابت باعث اختلالاتی در دستگاه تولید مثل گشته و مصرف سیر این اختلالات را بهبود می‌بخشد. همچنین مصرف پیشگیرانه سیر در گروه $D+G_b$ اثر بخشی بیشتری را نسبت به گروه $D+G_a$ نشان می‌دهد. گزارشاتی در مورد سیر و تاثیر آن بر دیابت وجود دارد.

گروه $D+G_a$ در مقایسه با گروه‌های N و $N+G$ ($p<0/0001$) مشاهده شد. افزایش معنی‌دار در وزن بیضه راست در گروه $N+G$ نسبت به گروه N ($p<0/05$) دیده شد.

شکل (۴b) میانگین تعداد سلول‌های لیدیک را در گروه‌های آزمایش نشان می‌دهد. کاهش معنی‌داری در میانگین تعداد سلول‌های لیدیک در گروه D نسبت به گروه‌های N ، $N+G$ و $D+G_b$ ($p<0/0001$) و $D+G_a$ ($p<0/01$) مشاهده شد. تعداد سلول‌های لیدیک در گروه‌های $D+G_b$ و $D+G_a$ کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه‌های N و $N+G$ ($p<0/0001$) نشان داد.

شکل (۴c) میانگین تعداد اسپرم موجود در وازودفران را در گروه‌های مختلف آزمایش نشان می‌دهد. کاهش معنی‌داری در میانگین تعداد اسپرم در گروه D در مقایسه با گروه‌های N ، $N+G$ و $D+G_b$ ($p<0/0001$) و $D+G_a$ ($p<0/0001$) مشاهده شد. تعداد اسپرم در گروه $D+G_b$ کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه $N+G$ ($p<0/0001$) و افزایش معنی‌داری را در مقایسه با گروه $D+G_a$ ($p<0/0001$) از خود نشان داد. علاوه بر این کاهش معنی‌داری در این تعداد در گروه $D+G_a$ در مقایسه با گروه‌های N و $N+G$ ($p<0/0001$) مشاهده شد. افزون بر این افزایش معنی‌داری در میانگین تعداد اسپرم در گروه $N+G$ نسبت به گروه N ($p<0/0001$) مشاهده شد.

بسیاری از مطالعات نشان داده که سیر قادر است سطح گلوکز خون را در موش‌ها، موش‌های صحرایی و خرگوش‌ها کاهش دهد [۲۰]. همچنین گزارش شده که S – آلایل سیستمین سولفید اسید آمینه محتوی سولفور سیر، تاثیر هیپوگلاسمیکی مشابه گلیبین کلامید و انسولین دارد [۳۱، ۲۱]. نتایج این مطالعه نشانگر این واقعیت است که دوز یک میلی لیتر بر ۱۰۰ گرم وزن بدن آب سیر، توانسته است سطح گلوکز خون را به گروه نرمال نزدیک کند (شکل ۱) و بطور کلی با گزارش دِمرداش در سال ۲۰۰۵، سازگار است [۱۲]. مکانیزم دقیق کاهش هیپوگلاسمیا کاملاً روشن نیست. عمل هیپوگلاسمیک سیر می‌تواند بواسطه افزایش ترشح انسولین از پانکراس، آزاد شدن انسولین از پیوندها [۱۸] و یا افزایش حساسیت به انسولین باشد.

تغییرات تولید مثلی مردانه بطور گسترده در افراد مبتلا به دیابت گزارش شده است. کاهش در تعداد سلول لیدیک و ترشح تستسترون در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استروپتوزوتوسین گزارش شده است [۸]. مطالعات مورفومتریکی نشان داده‌اند که قطر توبول‌های سمنیفرس در افراد دیابتی کاهش می‌یابد و افزون بر آن اسپرماتوزن نیز مختل می‌شود [۲۶]. تاثیرات مرتبط با دیابت روی فعالیت بیضه‌ای بواسطه عدم وجود انسولین می‌باشد. نقش تنظیم کننده این هورمون شناخته شده است و تاثیر مستقیم آن روی سلول‌های لیدیک [۲۲، ۱۷] و سلول‌های سرتولی [۲۴] گزارش شده است.

فعالیت بیضه‌ای در کل توسط دو فعالیت همزمان و مستقل کنترل می‌شود. اولی بیوستنز آندروژن توسط سلول لیدیک می‌باشد و دومی تولید اسپرماتوزوا در اپی تلیوم توبول سمنیفرس است. نقش عمده سلول‌های لیدیک تولید آندروژن‌هاست که میل جنسی و اسپرماتوزن را در جنس نر کنترل می‌کند [۳۵]. گزارش شده که دیابت دو تغییر عمده در فعالیت سلول لیدیک ایجاد می‌کند. ۱- کاهش تعداد کل سلول لیدیک ۲- اختلال در فعالیت سلول لیدیک که از طریق از بین رفتن فسفوریلاسیون تیروزین به همراه کاهش شدید در بیان مارکرهای بیوشیمیایی چون GLUT-۳ و رسپتورهای آندروژن و IGF-I می‌باشد. ترکیب این دو باعث کاهش بیوستنز آندروژن و کاهش سطح تستسترون سرم می‌شود. بخشی از تغییرات در تعداد و فعالیت سلول لیدیک در افراد دیابتی می‌تواند از طریق کنترل LH روی سلول‌های لیدیک توضیح داده شود [۳۶].

دیابت نه تنها باعث کاهش انسولین سرم بلکه باعث کاهش سطح LH سرم نیز می‌گردد که این خود باعث اختلال فعالیت سلول لیدیک می‌شود. اما تغییر در تعداد و فعالیت سلول لیدیک ممکن است علل دیگری نیز داشته باشد. در این رابطه دیده شده که فقدان انسولین سرم در حیوانات دیابتی تاثیر مستقیمی روی بافت بینابینی دارد. تاثیر انسولین روی سلول‌های لیدیک بواسطه کنترل تکثیر سلولی و متابولیسم این سلول‌ها توسط هورمون مذکور می‌باشد. افزایش انسولین به محیط کشت سلول‌های لیدیک باعث افزایش الحاق تیمیدین به DNA در این سلول‌ها می‌شود [۲۲]. گفته شده که LH تکثیر سلول‌های لیدیک را از طریق مکانیسمی وابسته به سیگنال‌های IGF-I و انسولین تنظیم می‌کند [۱۴]. علاوه بر این انسولین بخشی از تغییرات در متابولیسم لیپیدها در سلول‌های لیدیک کشت شده‌ی موش‌های صحرایی دیابتی را بر می‌گرداند [۱۷]. از آنجا که متابولیسم لیپیدی در این سلول‌ها بطور قوی با بیوستنز آندروژن مرتبط می‌باشد [۲۵]، بازگشت این متابولیسم به نوبه خود روی بیوستنز تستسترون اثر می‌گذارد. کاهش قابل ملاحظه در بیان گیرنده‌های انسولینی بافت بینابینی در موش‌های صحرایی دیابتی به هنگام فقدان انسولین باعث می‌شود که بیوستنز آندروژن و تکثیر سلولی بطور کامل از بین برود که منطبق با تغییرات مورفولوژیکی در بافت بینابینی می‌باشد.

از دیگر فاکتورهای دخیل بر اختلال سلول‌های لیدیک در دیابت ایجاد استرس اکسیداتیو و افزایش آن می‌باشد. دیابت باعث افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش سطح آنتی اکسیدانی (آنزیمی و غیر آنزیمی) می‌شود [۱۹]. انواع اکسیژن بازفعال (ROS) در پاتوژنز دیابت همانند دیگر بیماری‌ها نقش دارند [۳۴]. از طرفی افزایش مزمن قند خون استرس اکسیداتیو را از طریق اکسیداسیون گلوکز در سلول‌ها ایجاد کرده و باعث تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود [۳۳] از این رو کنترل قند خون مهمترین نقش را در بهبود عوارض ناشی از دیابت دارد. کائوتال نشان داد که استرس اکسیداتیو سطح آنتی اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی را در سلول‌های لیدیک کاهش می‌دهد که به کاهش ترشح تستسترون منجر می‌شود [۱۰]. از طرف دیگر شواهدی وجود دارد که استرس اکسیداتیو و بخصوص افزایش پراکسید هیدروژن باعث می‌شود مولکول STAR که ناقل کلسترول (پیش‌ساز سنتز تستسترون) به داخل سلول میتوکندری

موش‌های دیابتی تراکم کمتری نسبت به موش‌های نرمال دارد [۸]. در شکل‌های ۲ و ۴a به ترتیب می‌بینیم که میزان تستسترون و وزن بیضه در گروه $D+G_b$ نسبت به گروه N اختلاف معنی‌دار دارد اما در جدول (۱) که نماینگر نسبت تستسترون به وزن بیضه است مشاهده می‌کنیم که این اختلاف معنی‌دار بین گروه $D+G_b$ و گروه N از بین رفته است که خود تاییدی بر اثر بخشی سیر روی آسیب بیضه‌ای در گروه $D+G_b$ می‌باشد.

شواهد رو به افزایشی وجود دارد که استروژن‌ها نقش مهمی در تکوین و فعالیت مجرای تولید مثلی نر دارند. آنزیم سیتوکروم P_{450} آروماتاز آندروژن‌ها را به استروژن تبدیل می‌کند. بافت‌های چربی منبع عمده تولید استروژن در افراد نر و ماده می‌باشند [۳۱]. همچنین تولید ۱۷-بتا استرادیول بوسیله سلول‌های لیدیگ در پاسخ به هورمون لوتئینی (LH) و سلول‌های سرتولی در پاسخ به هورمون محرک فولیکولی (FSH) در پستانداران اثبات شده است. سلول‌های زاینده منبع احتمالی دیگری از تولید ۱۷ بتا استرادیول در موش‌های صحرایی نر می‌باشند [۳۷]. از آنجا که تمام منابع نامبرده در تولید استرادیول در روند دیابت دچار تغییرات تخریبی اعم از کاهش تعداد یا آسیب‌های عملکردی و ساختاری می‌شوند و مهمترین منبع تولید آن یعنی بافت چربی نیز طی دیابت تحلیل می‌رود لذا کاهش استرادیول ضمن دیابت امری بدیهی به نظر می‌رسد. تاثیر استروژن روی بیضه از طریق عملکرد مستقیم استروژن روی سلول سرتولی یا سلول‌های زاینده می‌باشد [۲۷]. همچنین رسپتورهای استروژنی در سلول‌های لیدیگ، سرتولی و سلول‌های زاینده موجود در مراحل مختلف تکوین در بیضه گاو مشاهده شده‌اند. تاثیر مستقیم و متنوع سطوح بالای استروژن روی بلوغ عملکردی سلول‌های سرتولی گزارش شده است [۳۰]. تاثیر تمایزی استروژن روی اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت‌ها اثبات شده است. بنابراین بخشی از اختلال اسپرماتوژن گزارش شده طی دیابت می‌تواند بعلت کاهش سطح استرادیول سرم باشد که در دیابت ایجاد می‌شود. مکانیسم‌های احتمالی دخیل در بهبود آسیب‌های بیضه‌ای توسط سیر:

۱- گفته شده انسولین نقش مرکزی در تنظیم فعالیت‌های هیپوفیزی گنادی دارد، به طوری که تزریق انسولین باعث افزایش ترشح هورمون محرکه هورمون لوتئینی (LHRH) به

است، تخریب شود. انتقال کلسترول بداخل سلول میتوکندری اولین مرحله در بیوسنتز تستسترون می‌باشد [۱۵]. کاهش تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک بواسطه ناکافی بودن مقدار تستسترون می‌باشد. اسپرماتوژن بوسیله تستسترون فعال می‌شود و روی سلول‌های سرتولی و سلول‌های دور توبولی هر دو عمل می‌کند [۲۹].

گزارش شده که سطح مالون دی آلدئید (مارکر پراکسیداسیون لیپیدها) در بیضه موش‌های صحرایی دیابتی افزایش می‌یابد و فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز و کاتالاز کاهش می‌یابد. از طرفی تزریق روزانه ملاتونین که یک آنتی اکسیدان نیز است به موش‌های صحرایی دیابتی فعالیت کاتالاز و گلوکوتایون پراکسیداز را افزایش و سطح مالون دی آلدئید را کاهش می‌دهد [۳]. همچنین نشان داده شده که مصرف آنتی اکسیدان‌هایی مانند ویتامین E و C باعث کاهش پراکسیداسیون لیپید، افزایش سطح تستسترون و سطح سوپراکسید دیسموتاز و گلوکوتایون در بیضه موش‌های دیابتی می‌شود [۱۳، ۶].

آی بخ و بیسواز به طور جداگانه گزارش کرده‌اند که اسید آسکوربیک فعالیت استروئید دهیدروناز بیضه‌ای را تحریک کرده و سطح تستسترون پلاسما را افزایش می‌دهد [۹]. مطالعات تجربی و کلینیکی نشان دادند که سیر و فراورده‌های حاوی آلیسین آن بیومارکرهای استرس اکسیداتیو چون مالون دی آلدئید را کاهش داده [۱۱] و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکوتایون پراکسیداز را افزایش می‌دهند [۱۱]. هانگ و همکارانش گزارش کردند که ترکیبات دی تیو آلیل سیر، شامل متابولیت‌های آلیسین مانند دی آلیل سولفید و دی آلیل دی سولفید، اکسیداسیون LDL را کاهش داده و از کاهش فعالیت کاتالاز و گلوکوتایون پراکسیداز در افراد دیابتی همانند ویتامین E جلوگیری می‌کنند. در شماری از گزارشات سیر و فراورده‌های آن سطوح گلوکوتایون بافتی را افزایش داده‌اند [۱۱].

موش‌های صحرایی دیابتی بیضه‌های کوچکتری نسبت به موش‌های نرمال دارند. کاهش در وزن بیضه و اندام‌های ثانویه جنسی بواسطه کاهش سطح آندروژن است که در حالت دیابت برای حفظ گنادها و اندام‌های ضمیمه تولید مثلی کافی نیست [۲۸]. همچنین به نظر می‌رسد که کاهش اندازه بیضه عمدتاً بواسطه از بین رفتن بافت بینابینی می‌باشد. این موضوع از طریق نتایج حاصل از آنالیز بافتی تایید می‌شود. بافت بینابینی در

طور *in vitro* می‌شود [۷]. همچنین کاهش استفاده از گلوکز توسط هیپوفیز قدامی [۷] و کاهش پاسخ LH و FSH به تزریق GnRH [۷] در موش‌های صحرایی فاقد انسولین نشان داده شده است. همچنین تاثیر مستقیم انسولین روی سلول‌های لیدیگ [۲۲، ۱۷] و سرتولی [۲۴] گزارش شده است بطوری‌که عدم انسولین موجب کاهش گیرنده‌های LH روی سلول‌های لیدیگ می‌شود. بنابراین با توجه به اثر تنظیم‌کنندگی انسولین بر فعالیت‌های دستگاه تولید مثلی و بخصوص سلول‌های لیدیگ و نیز با توجه به اینکه گفته شده سیر دارای خاصیت افزایش‌دهی ترشح انسولین می‌باشد می‌توان چنین استنباط کرد که سیر با افزایش انسولین باعث افزایش رسپتورهای LH روی سلول‌های لیدیگ شده و فعالیت سلول لیدیگ را بهبود می‌بخشد و باعث افزایش تولید تستسترون توسط این سلول‌ها می‌شود و از طرف دیگر با افزایش سطح تستسترون میزان تبدیل آن به استرادیول نیز افزایش می‌یابد که می‌تواند علت بخشی از افزایش استرادیول بعد از مصرف سیر باشد. از طرفی با توجه به جدول شماره ۱ نسبت تستسترون به استرادیول در گروه N+G نسبت به حالت نرمال کاهش یافته که نشان دهنده این است که سیر باعث افزایش فعالیت آروماتاز و در نتیجه افزایش میزان استرادیول نسبت به تستسترون شده است. عبارتی افزایش استرادیول نمی‌تواند فقط ناشی از افزایش تستسترون باشد.

۲- با توجه به اینکه دیابت بر متابولیسم لیپیدها تاثیر

می‌گذارد و رادیکال‌های آزاد تولید شده در طی دیابت باعث پراکسیداسیون لیپیدها می‌شوند که خود مسئول آسیب بافتی چون بافت بیضه و سلول‌های لیدیگ می‌باشد و از طرفی خواص آنتی اکسیدانی سیر به اثبات رسیده است و با توجه به اینکه استفاده از مواد آنتی اکسیدان‌هایی چون ویتامین‌های C و E و نیز ملاتونین باعث کاهش آسیب‌های تولید مثلی در دیابت شده است و خود سیر نیز دارای مقادیری ویتامین C و E می‌باشد، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که سیر با تقویت سیستم آنتی اکسیدانی در بیضه و سلول‌های لیدیگ باعث کاهش آسیب به این سلول‌ها و در نتیجه افزایش تولید تستسترون به هنگام دیابت می‌شود.

۳- همانطور که گفتیم افزایش مزمن قند خون خود عامل مهمی در ایجاد عوارض دیابت می‌باشد. بنابراین سیر با افزایش ترشح انسولین و یا آزاد کردن انسولین در بند می‌تواند باعث کاهش قند خون و در نتیجه کاهش آسیب‌ها شود.

۴- از طرفی ممکن است که سیر باعث افزایش سطح LH سرم گشته و این هورمون نیز به نوبه خود با اثر روی سلول‌های لیدیگ باعث آزاد سازی و افزایش ترشح تستسترون گردد.

بر اساس آخرین اطلاعات ما این اولین گزارش مبنی بر بررسی اثر درمانی و پیشگیرانه سیر روی عوارض تولید مثلی ناشی از دیابت می‌باشد. مطالعه ما نشان داد که سیر دارای اثر پیشگیرانه و درمانی روی آسیب‌های تولید مثلی ناشی از دیابت می‌باشد.

References

- [1] Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS, Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinol* 108 (1981) 1441–1449.
- [2] American Association of Diabetes Educators, Intensive diabetes management: implications of the DCCT and UKPDS. *Diabetes Educ* 28 (2002) 735–740.
- [3] Armagan A, Uz E, Yilmaz HR, Soyupek S, Oksay T, Ozcelik N, Effect of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in streptozotocin diabetic rat testis. *Asian J Androl* 8 (2006) 595–600.
- [4] Arulrayan N, Rangasamy S, James E, and Pitchai D, A database for medicinal plants used in the treatment of diabetes and its secondary complications. *Bioinform* 2 (2007) 22–23.
- [5] Aviram M, Kasem E, Dietary olive oil reduces the susceptibility of low density lipoprotein to lipid peroxidation and inhibits lipoprotein uptake by macrophages. *Ann Nutr Metab* 37 (1993) 75–84.
- [6] Aybek H, Aybek Z, Rota S, Sen N, Akbulut M, The effects of diabetes mellitus, age, and vitamin E on testicular oxidative stress. *Fertil Steril* 90 (2008) 755–60.
- [7] Baccetti B, la Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F, De Leo V, Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Hum Reprod* 17 (2002) 2673–2677.
- [8] Ballester J, Munoz MC, Domínguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodri'Guez-Gil, Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms. *J Androl* 25 (2004) 706–719.
- [9] Biswas NM, Chaudhuri A, Sarkar M, Biswas R, Effect of ascorbic acid on in vitro synthesis of testosterone in rat testis. *Indian J Exp Biol* 34 (1996) 603–612.
- [10] Cao L, Leers-Sucheta S, Azhar S, Aging alters the functional expression of enzymatic and non-enzymatic anti-oxidant defense systems in testicular rat Leydig cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 88 (2004) 61–67.
- [11] Duda G, Suliburska j, Pupek- Musialik D, Effects of short term garlic supplementation on lipid metabolism and antioxidant status in hypertensive adults. *Pharmacol Rep* 60 (2008) 163–170.
- [12] El-Demerdash FM, Yousef MI Abou, El- Naga NI, Biochemical study on the hyperglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol* 43 (2005) 57–63.
- [13] El-Missiry MA, Enhanced testicular antioxidant system by ascorbic acid in alloxan diabetic rats. *Comp Biochem Phys* 124 (1999) 233–237.
- [14] Feng HL, Jay PD, Sandlow JJ, Sparks AET, Sandra A, Zheng LJ, Decreased expression of the C-kit receptor is associated with increased apoptosis in subfertile human testes. *Fertil Steril* 71(1999) 85–89.
- [15] Gautama DK, Misro MM, Chaki SP, Sehgal N, H₂O₂ at physiological concentrations modulates Leydig cell function inducing oxidative stress and apoptosis. *Apoptosis* 11 (2006) 39–40.
- [16] Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Yue DK, Turtle JR, Testicular function and glycemic control in diabetic men. A controlled study. *Andrologia* 17 (1985) 488–496.
- [17] Hurtado de Catalfo G, Nelva I, De Go'mez Dumm T, Lipid dismetabolism in Leydig and sertoli cells isolated from streptozotocin-diabetic rats. *Int J Biochem Cell Biol* 30 (1998) 1001–1010.
- [18] Jain RC, Vyas CR. Hypoglycemic action of onion and garlic. *Am J Clin Nutr* 28 (1975) 684–685.
- [19] Jain SK. Mcvie R, Jaramillo JJ, Palmer M, Smite T, Effect of modest vitamin E supplementation on blood glycated hemoglobin and triglyceride levels and red cell indices in type I diabetic patients. *J Am Coll Nutr* 15 (1996) 458–461.
- [20] Jamison JR. Garlic (*Allium sativum*). In: Clinical Guide to Nutrition and Dietary Supplements in Disease Management. London: *Churchill Livingstone*, 2003, 541–546.
- [21] Kasuga S, Ushijima M, Morihara N, Itakura Y, Nakata Y, Effect of aged garlic extract (AGE) on hyperglycemia induced by immobilization stress in mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 114 (1999) 191–197.
- [22] Khan S, Teerds K, Dorrington J, Growth factor requirements for DNA synthesis by Leydig cells from the immature rat. *Biol Reprod* 46 (1992) 335–341.
- [23] Liu CT, Wong PL, Lii CK, Hse H, Sheen LY, Antidiabetic effect of garlic oil but not diallyl disulfide in rats with streptozotocin- induced diabetes. *Food Chem Toxicol* 44 (2006) 1377–1384.
- [24] Mita M, Borland K, Price JM, Hall PF, The influence of

- insulin and insulin-like growth factor-I on hexose transport by Sertoli cells. *Endocrinol* 116 (1985) 987–992.
- [25] Romanelli F, Valenca M, Conte D, Isidori A, Negro-Villar A, Arachidonic acid and its metabolites: effects on testosterone production by rat Leydig cells. *J Endocrinol Invest* 18 (1995) 186–193.
- [26] Rossi GL, Aeschlimann CA, Morphometric studies of pituitary glands and testes in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Andrologia* 14 (1982) 532–542.
- [27] Saunders PTK, Fisher JS, Sharpe RM, Millar MR, Expression of estrogen receptor beta (ER β) occurs in multiple cell types, including some germ cells, in the rat testis. *J Endocrinol* 156 (1998) 13–17.
- [28] Sharma N, Jacob D, Antifertility investigation and toxicological screening of the petroleum ether extract of the leaves of *Mentha arvensis* L. in male albino mice. *J Ethnopharmacol* 75 (2001) 5–12.
- [29] Sharpe RM, Testosterone and spermatogenesis. *J Endocrinol* 113 (1987) 1–2.
- [30] Sharpe RM, Rivas A, Walker M, McKinnell C, Fisher JS, Effect of neonatal treatment of rats with potent or weak (environmental) oestrogens or with GnRH antagonist, on Leydig cell development and function through puberty into adulthood. *Int J Androl* 26 (2003) 26–36.
- [31] Sheela CG, Kumud K, Augusti KT, Anti-diabetic effects of onion and garlic sulfoxide amino acids in rats. *Planta Med* 61 (1995) 356–357.
- [32] Soudamani S, Yuvaraj S, Malini T, Balasubramanian K, Experimental Diabetes Has Adverse Effects on the Differentiation of Ventral Prostate During Sexual Maturation of Rats. *Anatom Record Part* 287 (2005) 1281–1289.
- [33] Taghizadeh Afshari A, Shirpoor A, Farshid A, Saadatian R, Rasmi Y, Saboory E, Iikhanizadeh B, Allameh A, The effect of ginger on diabetic nephropathy, plasma antioxidant capacity and lipid peroxidation in rats. *Food chem* 101 (2007) 148–153.
- [34] Toyokuni S, Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in Pathology. *Pathol Aint Eb* 4 (1999) 91–102.
- [35] Vornberger W, Prins G, Musto NA, Sua'ez-Quian CA, Androgen receptor distribution in rat testis: new implications for androgen regulation of spermatogenesis. *Endocrinol* 134 (1994) 2307–2316.
- [36] Ward DN, Bousfield GR, Moore KH, Gonadotropins. In: Cupps PT, Ed. *Reproduction in Domestic Animals*. San Diego, Calif: *Academic Press* (1991) 25–65.
- [37] Wanzhu J, Koji Y A, Gen W, Akira K S, Shinji T, Kazuyoshi T, The stimulatory role of estrogen on sperm motility in the male golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Androl* 26(4) (2005) 478–484.