Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 16, No. 4, Winter 2017, Pages 441-451

Investigation the Effect of Curcumin on the Hormones of Pituitary-Ovarian Axis in Alloxan-induced Diabetic Rats

Sadoughi SD*

Young Researchers and Elite Club, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
****Corresponding author.*** Tel: +989153026313, Fax: +985138683001, E-mail: damoon.sadoughi@mshdiau.ac.ir

Received: Aug 25, 2016 Accepted: Dec 21, 2016

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

ABSTRACT

Background & objectives: Diabetes mellitus is a metabolic disease that causes dysfunction of the endocrine glands and reproductive disorders. Due to the antioxidant and hypoglycemic properties of curcumin, the aim of this study was to determine the effects of curcumin on serum levels of estrogen, progesterone, LH and FSH in diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 32 female Wistar rats were allocated into four equal groups. Control, non-treated diabetic and diabetic treated with curcumin (100 and 200 mg/kg, ip). The diabetes in non-treated diabetic and treated diabetic groups was induced using an intraperitoneal injection of alloxan. Estrous cycles were identical using sex hormones. Curcumin was intraperitoneally injected to treated diabetic groups for 25 days. DMSO was injected to the animals of control and non-treated diabetic groups as a vehicle. At the end of treatment, the serum levels of LH, FSH, estrogen and progesterone were measured by ELISA. Statistical analysis carried out using one way ANOVA and Tukey's post hoc test.

Results: Administration of curcumin with concentrations of 100 and 200 mg/kg significantly increased serum levels of LH, FSH, estrogen and progesterone, compared to non-treated diabetic group ($p<0.05$).

Conclusion: The results indicate significant effect of curcumin on serum levels of LH, FSH, estrogen and progesterone in diabetic rats. Therefore, curcumin could be effective in improving hormonal disorders in patients with diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus, Curcumin, Estrogen, Progesterone, Gonadotropin.

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

بررسی اثر کورکومین بر هورمون‌های محور هیپوفیز- تخمدان در موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان

سید دامون صدوقی*

باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۵۳۰۲۶۳۱۳ فاکس: ۰۵۱۳۸۶۸۳۰۰۱ پست الکترونیک: damoon.sadoughi@mshdiau.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: دیابت ملیتوس یک بیماری متابولیک است که با اختلال در عملکرد غدد اندوکرین سبب بروز اختلالات باروری می‌شود. با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی و هیپوگلیسمیک کورکومین، هدف از این مطالعه تعیین اثر کورکومین بر سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون در موش‌های صحرایی دیابتی می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار به ٤ گروه مساوی تقسیم شدند. شاهد، دیابتی تیمار نشده و دیابتی تیمار شده با کورکومین (غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم). دیابت در گروه‌های دیابتی تیمار نشده و دیابتی تحت تیمار، با یک‌بار تزریق داخل صفاقی آلوکسان القاءِ شد. چرخه استروس موش‌های صحرایی توسط هورمون‌های جنسی یکسان شد. کورکومین به مدت ۲۵ روز به‌صورت داخل صفاقی به گروه‌های دیابتی تحت تیمار تزریق شد. به حیوانات گروه‌های شاهد و دیابتی تیمار نشده DMSOتزریق شد. در پایان دوره تیمار، سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون توسط روش الایزا اندازه‌گیری شد. تحلیل آماری توسط آزمون‌های One-way ANOVAو تعقیبی Tukey انجام شد.

یافته‌ها: تجویز وابسته به دوز کورکومین با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با نمونه‌های دیابتی تیمار نشده سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون را به‌طور معنی‌داری افزایش داد ($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج بیانگر اثر معنی‌دار و وابسته به دوز کورکومین بر سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون در موش‌های دیابتی است. بنابراین مصرف کورکومین می‌تواند در بهبود اختلالات هورمونی در بیماران دیابتی موثر باشد.

واژه‌های کلیدی: دیابت ملیتوس، کورکومین، استروژن، پروژسترون، گنادوتروپین

دریافت: ۱۳۹۵/۰۶/۰٤ **پذیرش:** ۱۳۹۵/۱۰/۰۱

مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز است که با افزایش مزمن قند خون و اختلال در متابولیسم قندها، چربی‌ها و پروتئین‌ها همراه است. علت افزایش قند خون کمبود یا کاهش نسبی میزان انسولین است که در طولانی مدت منجر به ایجاد عوارض چشمی، کلیوی، قلبی عروقی و عصبی می‌شود [۱]. همچنین مشخص شده است دیابت موجب اختلالات هورمونی و آثار مخربی در عملکرد سیستم تولیدمثلی دارد و با ایجاد اختلالات متابولیک، متابولیسم عمومی بدن و غدد درون‌ریز را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۲]. از دیابت به عنوان یکی از علل مهم ناباروری نام برده می‌شود زیرا تحقیقات نشان داده است دیابت موجب اختلال در عملکرد تخمدان از جمله اختلال در رشد فولیکولی، اختلال در بلوغ اووسیت، کاهش یا عدم تخمک‌گذاری و تغییر در رفتار استروس می‌شود [۳]. استرس‌اکسیداتیو نقش کلیدی در بیماری دیابت و اختلالات هورمونی

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

ناشی از آن ایفاءِ می‌کند و مشخص شده است سطوح بالای گلوکز می‌تواند به تشکیل گونه‌های اکسیژن فعال، افزایش استرس‌اکسیداتیو و در نهایت آسیب سلول‌ها و بافت‌ها بینجامد [٤]. همچنین میزان تولید رادیکال‌های آزاد در افراد دیابتی افزایش و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی تضعیف می‌شود، در نتیجه میزان استرس‌اکسیداتیو در این افراد افزایش می‌یابد. همچنین استرس‌اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی از طریق نوروپاتی و دژنراسیون سلول‌های عصبی زمینه‌ساز اختلال در ترشحات هورمونی است [۵].

هیپوتالاموس هورمون آزادکننده گنادوتروپین[1] ترشح می کند و با تنظیم عملکرد بخش قدامی هیپوفیز، میزان ترشح هورمون محرک فولیکولی[2] و هورمون محرک لوتئینی[3] را تعدیل می‌نماید. FSH و LH در جنس ماده موجب فعال‌سازی تخمدان‌ها در جهت تولید پروژسترون، استروژن و اینهیبین و نیز موجب تنظیم قاعدگی و سیکل تخمدانی می‌شود [۶]. مشخص شده است عملکرد استروژن و پروژسترون باعث تنظیم سیکل قاعدگی، تنظیم بارداری، شیردهی و میل جنسی، آماده‌سازی رحم جهت لانه‌گزینی در زمان لقاح، حفظ دیواره رحم در طول بارداری و تحریک و توسعه غدد پستانی می‌باشد. بنابراین هرگونه اختلال در تنظیم محورهای هورمونی و نیز اختلال در سنتز و ترشح هورمون‌های جنسی می‌تواند موجب اختلالاتی در سیستم تولید مثلی و ناباروری شود [۷].

استفاده از ترکیبات دارویی به‌ویژه با منشاءِ گیاهی که بتواند به‌طور مستقیم و غیرمستقیم اثراتی در جهت کاهش عوارض دیابت داشته باشد، همیشه مورد توجه متخصصین بوده است. Turmeric با نام عامیانه زردچوبه و نام علمی *Curcuma longa*، از خانواده Zingiberaceae می‌باشد. قسمت مورد استفاده این گیاه، ریزوم آن است و نیز عصاره ریزوم آن کورکومینوئید[4] نامیده می‌شود که شامل مقدار زیادی کورکومین[5] می‌باشد [۸]. مطالعات متعددی در زمینه اثرات بیولوژیکی کورکومین صورت گرفته است و مشخص شده است دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضد ویروسی، ضد التهابی و پتانسیل درمانی فوق‌العاده‌ای علیه بیماری‌های عصبی، تورم مفاصل، آلرژی، مسمویت کلیوی، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت و اختلالات هورمونی دارد [۹]. در پژوهشی مشخص شد مصرف کورکومین با دوز بالا از تکثیر سلول‌های سرطانی پیشگیری می‌کند، اما به سلول‌های سالم آسیبی وارد نمی‌کند [۱۰]. تحقیقات نشان داد کورکومین در مقایسه با ویتامین‌های C و E فعالیت آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی‌تری دارد و موجب مهار رادیکال‌های آزاد می‌شود [۱۱]. همچنین مشخص شده است کورکومین می‌تواند عامل حفاظتی قدرتمندی در برابر تغییرات بیوشیمیایی و آسیب‌های اکسیداتیو سلولی باشد [۱۲]. در پژوهشی مشخص شد کورکومین با اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی خود و نیز با تعدیل سیستم هورمونی می‌تواند در کاهش عوارض تخمدان پلی‌کیستیک موثر باشد [۱۳]. تحقیقات نشان داد کورکومین دارای اثر مهاری وابسته به دوز بر رگ‌زایی در حلقه آئورت موش صحرایی است [١٤]. بررسی‌های انجام شده نشان داد کورکومین با اثرات کاهندگی قند خون، قبل و بعد از ایجاد دیابت، می‌تواند مکمل مناسبی به همراه متفورمین باشد [۱۵]. علاوه بر این، کورکومین می‌تواند موجب کاهش بیان سیتوکین‌های پیش التهابی شود که نقش مهمی در التهاب ایفا می‌کنند. در نتیجه مشخص شد کورکومین فعالیت ضد التهابی بسیار قوی دارد [۱۶]. در پژوهشی

[1] Gonadotropin Releasing Hormone
[2] Follicle Stimulating Hormone
[3] Luteinizing Hormone
[4] Curcuminoid
[5] Diferuloylmethane

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

مشخص شد درمان درازمدت با کورکومین می‌تواند سطح سرمی آلانین و آسپارتات آمینوترانسفراز و همچنین برخی شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو را در بافت قلب موش‌های دیابتی بهبود بخشد [۱۷]. به‌طور کلی دیابت با تغییر فعالیت محورهای هورمونی و کاهش میزان ترشح هورمون‌های جنسی موجب اختلال در باروری می‌شود. همچنین با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی کورکومین و نقش آن در کاهش قند خون، هدف از انجام این پژوهش تعیین اثر کورکومین بر سطح سرمی هورمون‌های استروژن، پروژسترون، LH و FSH در موش‌های صحرایی ماده دیابتی می‌باشد.

روش کار

حیوانات مورد بررسی و روش نگهداری

در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی از موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار استفاده شد. تعداد ۳۲ سر موش صحرایی با محدوده وزنی ۸±۱۷۵ گرم و سن تقریبی ۵±۹۰ روز از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه پیام نور مرکز مشهد تهیه شد. حیوانات در دمای محیطی ۳±۲٤ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ٤±۳۵ درصد و دوره روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. حیوانات در قفس‌های استاندارد پلی‌کربنات شفاف (رازی راد، ایران) قرار داشتند و آب به مقدار کافی توسط بطری پلاستیکی ۵۰۰ میلی‌لیتر در اختیار آن‌ها قرار داده شد. همچنین از غذای فشرده مخصوص موش با فرمول استاندارد (دانه‌داران توس، ایران) تغذیه نمودند. به‌منظور حصول حالت سازش با محیط، آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل ۱۰ روز پس از استقرار حیوانات به انجام رسید [۱۸]. لازم به ذکر است تمام مراحل آزمایش بر اساس دستور العمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی زیر نظر باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان واحد مشهد در سال ۱۳۹٤ طراحی و اجرا شد.

طراحی آزمایش

موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی به ٤ گروه (در هر گروه ۸ سر موش صحرایی) شاهد، گروه دیابتی تیمار نشده و گروه‌های دیابتی تیمار شده با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین تقسیم شدند.

گروه اول: موش‌های صحرایی گروه شاهد به‌مدت ۲۵ روز به‌صورت داخل صفاقی ۰/۵ میلی‌لیتر محلول DMSO به‌عنوان حلال دارو دریافت کردند.

گروه دوم: موش‌های صحرایی گروه دیابتی تیمار نشده پس از القاءِ دیابت تجربی توسط آلوکسان به‌مدت ۲۵ روز به‌صورت داخل صفاقی ۰/۵ میلی‌لیتر محلول DMSO به‌عنوان حلال دارو دریافت کردند.

گروه سوم: موش‌های صحرایی پس از القاءِ دیابت تجربی به مدت ۲۵ روز ۰/۵ میلی‌لیتر غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم به ازاءِ هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل صفاقی کورکومین (Sigma-Aldrich, USA) دریافت کردند.

گروه چهارم: موش‌های صحرایی پس از القاءِ دیابت تجربی به مدت ۲۵ روز ۰/۵ میلی‌لیتر غلظت ۲۰۰ میلی‌گرم به ازاءِ هر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل صفاقی کورکومین دریافت کردند.

انتخاب غلظت و مدت زمان تزریق کورکومین بر اساس مطالعات قبلی بوده است [۱۳]. لازم به ذکر است غلظت ۲۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین به‌عنوان LD50 در نظر گرفته شد. همچنین ED50 کورکومین در محدوده بین ۵۰ تا ٤۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوده است. به همین دلیل غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به عنوان غلظت‌های درمانی انتخاب شد.

هم سیکل نمودن موش‌های صحرایی

در این پژوهش جهت هم‌سیکل نمودن موش‌های صحرایی ماده ۵۵۰ میکروگرم استرادیول والرات (داروسازی ابوریحان، ایران) و ۳ میلی‌گرم پروژسترون (داروسازی عبیدی، ایران) به ازای هر

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

کیلوگرم وزن بدن در روغن زیتون حل شد و به‌صورت عضلانی تزریق شد [۶]. پس از ۳۶ ساعت، جهت تعیین منظم بودن سیکل استروس از اسمیر واژینال استفاده شد. ابتدا ۰/۳ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی توسط سمپلر مدل Transferpette®S (Brand, Germany) به آرامی در واژن حیوان تزریق شد. سپس یک تا دو قطره از مایع فوق برداشته و اسمیر تهیه شد. نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری مدل (Olympus, Japan) CX21FS1 با بزرگ‌نمایی ٤۰۰ برابر بررسی گردید. سیکل استروس موش‌های ماده تقریبا بین ٤ تا ۶ روز زمان می‌برد و دارای مراحل پرواستروس، استروس، مت‌استروس و دی‌استروس می‌باشد و هر مرحله با نسبت خاص سلول‌های شاخی، اپی‌تلیالی با هسته، اپی‌تلیالی بدون هسته و لوکوسیت‌ها مشخص می‌شود. موش‌هایی که در مرحله استروس سیکل تولید مثلی قرار داشتند برای مراحل بعدی مطالعه انتخاب شدند. اسمیر واژن در این مرحله از سیکل دارای سلول‌های شاخی بیشتر در مقایسه با سلول‌های اپی‌تلیال بوده و فاقد لوکوسیت می‌باشد [۶]. لازم به ذکر است که توسط این روش از بین ۵۵ سر موش صحرایی ماده ۳۲ سر انتخاب شد.

القاء دیابت تجربی در موش‌های صحرایی

مدل تجربی دیابت (وابسته به انسولین) در موش‌های صحرایی به دنبال ۱۶ ساعت ناشتایی با یک‌بار تزریق داخل صفاقی آلوکسان مونوهیدرات (Sigma-Aldrich, Germany) به میزان ٢٤۰ میلی‌گرم به ازاءِ هر کیلوگرم وزن بدن ایجاد شد [۱۸]. همچنین از بافر سیترات (pH=۵/٤) به عنوان حلال آلوکسان استفاده شد. تزریق آلوکسان به گروه دیابتی تیمار نشده و گروه‌های دیابتی تحت تیمار با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین صورت گرفت. با توجه به این‌که مطالعه روی دیابت مزمن می‌باشد، حدود ۳۰ روز پس از تزریق آلوکسان جهت تأیید القاءِ دیابت تجربی از ورید دمی خون‌گیری صورت گرفت و قند خون توسط دستگاه گلوکومتر مدل IGM-0002A (EasyGluco, Korea) اندازه‌گیری شد. همچنین قندخون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن و روز صفر آزمایش در نظر گرفته شد [۱۸].

خون‌گیری و اندازه‌گیری شاخص‌های هورمونی

در پایان دوره تیمار و به دنبال ۱۲ ساعت ناشتایی، موش‌های صحرایی با دی‌اتیل اتر (Merck, Germany) بی‌هوش شدند. سپس پوست ناحیه قفسه سینه، جناغ و دنده‌ها برش داده شد و با کنار کشیدن جناغ و دنده‌ها از بطن چپ قلب خون‌گیری انجام شد. خون گرفته شده بدون ماده ضد انعقاد درون لوله آزمایش ریخته و به مدت ۱۲ دقیقه در انکوباتور مدل INB400 (Memmert, Germany) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. بعد از وقوع انعقاد، لوله‌ها در دستگاه سانتریفیوژ مدل EBA280 (Hettich, Germany) به‌مدت ۱۲ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه قرار داده شدند. سپس سرم خون توسط سمپلر جدا و به لوله آزمایش دیگری منتقل و در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد [۱۸]. سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون توسط کیت‌های مخصوص موش صحرایی شرکت Finetest (Finetest, China) توسط روش ELISA با استفاده از دستگاه الایزاریدر مدل 2100 (Stat Fax, USA) اندازه‌گیری شد. روش سنجش بر اساس روش موجود در دفترچه راهنمای شرکت سازنده کیت صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

اطلاعات به‌دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS-20 تحلیل شد. با توجه به این‌که نتایج به‌دست آمده کمی است، توسط آزمون کلوموگروف اسمیرنوف فرض طبیعی بودن توزیع فراوانی داده‌ها بررسی شد ($p>۰/۰۵$). جهت مقایسه میانگین بین گروه‌های مورد آزمایش از آنالیز واریانس یک‌طرفه

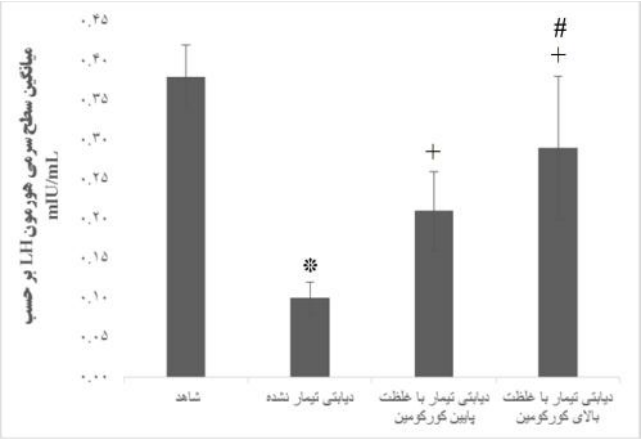
Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

و جهت مقایسه زوج گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین نتایج به‌دست آمده به‌همراه محاسبات آماری مربوطه به‌صورت خطای معیار میانگین±میانگین[1] گزارش شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از تحلیل داده‌های این مطالعه نشان داد سطح سرمی استروژن، پروژسترون، LH و FSH در گروه دیابتی تیمار نشده در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($p<۰/۰۵$). در مقایسه با گروه دیابتی تیمارنشده سطح سرمی استروژن، پروژسترون، LH و FSH در گروه دیابتی تیمار شده با غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($p<۰/۰۵$). سطح سرمی استروژن، پروژسترون، LH و FSH در گروه دیابتی تیمار شده با غلظت ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($p<۰/۰۵$). سطح سرمی استروژن، پروژسترون، LH و FSH در گروه دیابتی تیمار شده با غلظت ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین در مقایسه با گروه دیابتی تیمار شده با غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($p<۰/۰۵$) که نشان‌دهنده اثر وابسته به دوز تزریقی کورکومین است. (نمودار ٤-۱) لازم به ذکر است پس از تزریق کورکومین با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ به گروه‌های دیابتی تحت تیمار، عوارضی مانند افتادگی سر، تعریق، اسهال یا یبوست، لرزش، سیخ شدن موها و کاهش وزن مشاهده نشد.

[1] Mean±SEM

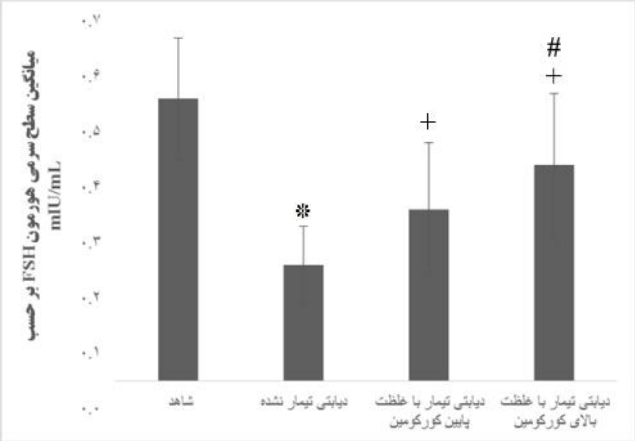


نمودار ۱. مقایسه سطح سرمی هورمون LH به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد (❊)

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده (+)

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابتی تحت تیمار با غلظت پایین کورکومین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) (#)



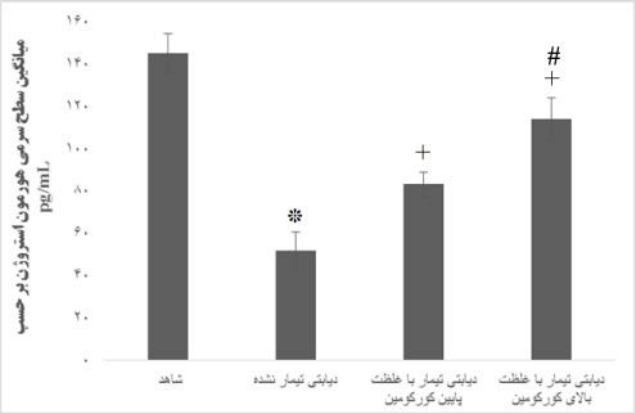
نمودار ۲. مقایسه سطح سرمی هورمون FSH به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد (❊)

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده (+)

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابتی تحت تیمار با غلظت پایین کورکومین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) (#)

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

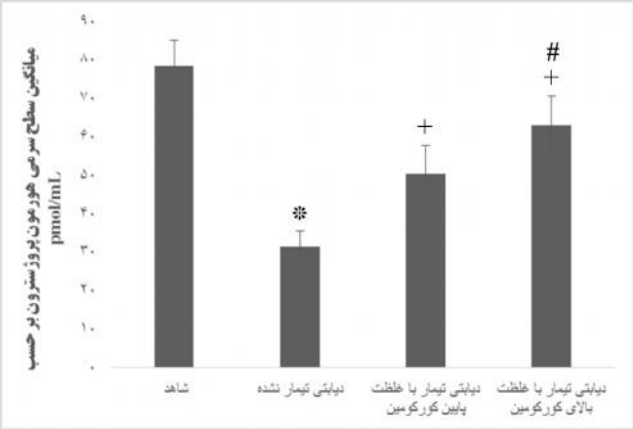


نمودار ۳. مقایسه سطح سرمی هورمون استروژن به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد (*)

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده (+)

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابتی تحت تیمار با غلظت پایین کورکومین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) (#)



نمودار ٤. مقایسه سطح سرمی هورمون پروژسترون به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد (*)

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده (+)

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه دیابتی تحت تیمار با غلظت پایین کورکومین (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) (#)

بحث

مطالعه حاضر به بررسی اثر کورکومین بر هورمون‌های محور هیپوفیز- تخمدان در موش‌های صحرایی دیابتی پرداخت. نتایج نشان داد سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون در موش‌های صحرایی دیابتی تیمار نشده در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. پژوهشی به بررسی سطح سرمی هورمون‌های تستوسترون و LH در موش‌های صحرایی دیابتی پرداخت. نتایج نشان داد القاءِ دیابت تجربی موجب کاهش سطح سرمی هورمون‌های تستوسترون و LH می‌شود و گزارش شد دیابت به‌طور قابل توجهی موجب اختلال در سیستم تولیدمثلی می‌شود [۱۹]. محققین ثابت کردند دیابت مزمن موجب کاهش ترشح LH و FSH از هیپوفیز قدامی می‌شود. از طرفی آزمایش‌های حیوانی نشان دهنده کاهش ترشح گنادوتروپین‌ها در نمونه‌های دیابتی است [۲۰]. در پژوهشی دیگر عنوان شد هورمون انسولین تحریک کننده هیپوفیز جهت ترشح گنادوتروپین‌هاست و دیابت با کاهش ترشح انسولین موجب کاهش ترشح LH و FSH از هیپوفیز می‌شود و نتیجه این کاهش، اختلال در تخمک‌گذاری و اختلال در فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدان است [۲۱]. یافته‌های پژوهشی حاکی از کاهش ترشح LH، FSH و اختلال در تخمک‌گذاری موش‌های صحرایی دیابتی است و درمان با انسولین موجب افزایش فعالیت محور هیپوفیز- تخمدان و افزایش تخمک‌گذاری می‌شود [۲۲]. تحقیقات نشان داد دیابت با کاهش فعالیت محور هورمونی هیپوفیز- تخمدان موجب کاهش تخمک‌گذاری و کاهش رفتارهای تولیدمثلی می‌شود. تجویز انسولین با کاهش سطح سرمی قند خون می‌تواند موجب افزایش ترشح هورمون‌های جنسی و کاهش اختلالات تولید مثلی شود [۲۳]. مشخص شده است دیابت منجر به ایجاد استرس‌اکسیداتیو سلولی در هیپوفیز می‌شود و به عنوان غده ترشح کننده گنادوتروپین‌ها، می‌تواند بر فعالیت محور هیپوفیز- گناد، هورمون‌های جنسی و میزان باروری موثر باشد. میزان ترشح LH و FSH هم به سطح سرمی این دو هورمون و هم به تعداد گیرنده‌های آن‌ها بستگی دارد. دیابت و استرس اکسیداتیو ناشی از آن با افزایش سطح رادیکال‌های سلولی و با تأثیر

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

برگیرنده‌های LH، FSH باعث کاهش سطح سرمی این هورمون‌ها می‌شود [٢٤].

نتایج مطالعه حاضر نشان داد تجویز وابسته به دوز کورکومین با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با نمونه‌های دیابتی تیمار نشده سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون را به‌طور معنی‌داری افزایش داد. با توجه به این که تاکنون تحقیقی در زمینه بررسی اثرات کورکومین بر سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون صورت نگرفته، افزایش غلظت هورمون‌های مذکور پس از تجویز کورکومین به موش‌های صحرایی دیابتی می‌تواند ناشی از خواص هیپوگلیسمیک آن باشد [۱۵] و با کاهش عوارض دیابت موجب افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدان شود. در مطالعه‌ای مشخص شد کورکومین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است و از طریق جمع‌آوری، خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد و از دسترس خارج‌نمودن آن‌ها جهت واکنش‌های اکسیداتیو عمل می‌کند. همچنین گزارشاتی مبنی بر مهار تولید آنیون سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل توسط کورکومین وجود دارد [۱۲]. تحقیقات نشان داد تجویز تزریقی کورکومین به موش‌های سوری دیابتی موجب بهبود معنی‌داری در مقاومت به انسولین شد. همچنین مشخص شد موش‌های دریافت کننده کورکومین در مقایسه با موش‌هایی که کورکومین دریافت نکرده‌اند سطح سرمی انسولین بالاتر و سطح گلوکز پایین‌تری دارند [۲۵]. در پژوهشی دیگر مشخص شد دیابت در موش‌های سوری که غلظت بالایی کورکومین دریافت کرده‌اند پیشرفت کندتری دارد و گزارش شد کورکومین به عنوان عامل پایین آورنده قند خون در موش‌های سوری دیابتی موثر است در حالیکه بر موش‌های سالم اثری ندارد [۲۶]. مطالعه‌ای نشان داد تجویز عصاره زردچوبه به موش‌های صحرایی دیابتی سبب بهبود افزایش ترشح انسولین و کاهش سطح سرمی گلوکز خون شد که این کاهش قند خون ناشی از تأثیر انسولین بر مسیرهای متابولیسمی گلیکولیز و گلوکونئوژنز می‌باشد. این اثرات می‌تواند ناشی از تأثیر کورکومین زردچوبه و نقش آنتی‌اکسیدانی آن باشد [۲۷]. باتوجه به اثرات هیپوگلیسمی کورکومین [۱۵]. و نتایج به‌دست آمده در پژوهش حاضر می‌توان گفت کورکومین احتمالا به‌طور غیر مستقیم با کاهش قند خون توانسته است موجب کاهش عوارض دیابت شود. همچنین کورکومین توانسته است توسط مکانیسم احتمالی کاهش استرس‌اکسیداتیو سلولی سبب افزایش فعالیت غدد محور هیپوفیز- تخمدان شود. بر اساس بررسی‌های صورت گرفته مشخص شد کورکومین می‌تواند اثرات رادیکال‌های آزاد که نقش مهمی در آغاز پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو دارند را با افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و نیز احتمالا با افزایش بیان افتراقی mRNA مربوط به آن‌ها، کاهش دهد [۲۸]. همسو با نتایج حاصل از این پژوهش، مطالعه دیگری نشان داد مصرف کورکومین با کاهش شرایط استرس‌اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی موجب افزایش سطح سرمی گنادوتروپین‌ها می‌شود همچنین افزایش هورمون‌های استروژن و پروژسترون در هر دو جنس نر و ماده در نتیجه افزایش ترشح گنادوتروپین‌ها است [۲۹]. نتایج پژوهشی حاکی از رشد فولیکول‌های تخمدانی و افزایش ترشح هورمون‌های جنسی در نتیجه افزایش ترشح گنادوتروپین‌ها است به عبارت دیگر مشخص شد کورکومین با افزایش ترشح FSH نقش مهمی در تنظیم ترشح استرادیول و رشد و نمو فولیکول‌های آنترال دارد [۳۰]. همچنین FSH توام با LH رشد فولیکولی را تحریک و در واقع پاسخ مستقیم به افزایش LH در سلول‌های گرانولوزا مربوط به گیرنده‌های بیشتر آن نسبت به سلول‌های کومولوس است و افزایش LH فعالیت مسیرهای پیام‌رسانی

داخل سلولی متعددی را در سلول‌های گرانولوزا راه‌اندازی می‌کند و منجر به افزایش تکثیر سلولی و رشد فولیکولی می‌شود. رشد فولیکول‌ها افزایش ترشح هورمون‌های جنسی را توجیه می‌کند [۳۱].

در این پژوهش وزن بدن و سطح سرمی هورمون انسولین و قند خون در موش‌های صحرایی اندازه‌گیری نشد و عدم مقایسه این پارامترها بین گروه‌های مورد مطالعه و نیز عدم امکان بررسی اثرات کورکومین بر سایر جنبه‌های اختلالات باروری در موش‌های صحرایی دیابتی از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. با توجه به اینکه پژوهش حاضر اولین مطالعه‌ای است که به بررسی اثر کورکومین بر هورمون‌های محور هیپوفیز- تخمدان در موش‌های صحرایی دیابتی پرداخته است، لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات تکمیلی، پیرامون شناخت دقیق مکانیسم‌های سلولی و مولکولی اثر کورکومین در کنترل اختلالات هورمونی و ناباروری در نمونه‌های آزمایشگاهی دیابتی انجام شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به‌دست آمده می‌توان گفت تجویز وابسته به دوز کورکومین از طریق افزایش ترشح گنادوتروپین‌های هیپوفیز قدامی موجب تنظیم سطح سرمی استروژن و پروژسترون می‌شود. افزایش سطح سرمی هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی دیابتی ماده احتمالا به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و هیپوگلیسمیک کورکومین و نقش آن در افزایش فعالیت محور هیپوفیز- تخمدان می‌باشد. از این‌رو کورکومین به‌عنوان یک فرآورده طبیعی و ترکیب موثره زردچوبه می‌تواند از اختلال محور هیپوفیز- تخمدان در بیماران دیابتی جلوگیری کند.

تشکر و قدردانی

نویسنده مقاله بر خود لازم می‌داند از حمایت مالی باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد کمال تشکر و قدردانی را به عمل آورد.

References

1- Mays L. Diabetes Mellitus Standards of Care. Nurs Clin North Am. 2015 Dec; 50(4): 703-11.
2- Khajouee E, Elahi-Moghaddam Z, Behnam-Rasouli M, Mahdavi-Shahri N. Comparative study of the effects of type I and type II diabetes on biochemical factor slevels & histological changes in thyroid gland in male wistar rats. Ijdld. 2014 Nov; 13(5): 375-82. [Full text in Persian]
3- Pournaghi P, Sadrkhanlou R, Hasanzadeh Sh, Farshid AA. The ultrastructural study of oocyte and zona pellucida in ovarian follicles of untreated and metformin-treated diabetic rats subsequent to induction of experimental diabetes. J Tehran Med Univ. 2011 Sep; 69(6): 366-73. [Full text in Persian]
4- Fatehi-Hassanabad Z, Chan CB, Furman BL. Reactive oxygen species and endothelial function in diabetes. Eur J Pharmacol. 2010 Jun; 636(1-3): 8-17.
5- Sadi G, Eryilmaz N, Tütüncüoğlu E, Cingir Ş, Güray T. Changes in expression profiles of antioxidant enzymes in diabetic rat kidneys. Diabetes Metab Res Rev. 2012 Mar; 28: 228-35.
6- Hosseini S.E, Hjeidari M. Effect of Valsartan on the hormones of Pituitary-gonadal axis Performance in mature female Wistar Rats. J Birjand Univ Med Sci. 2013 Mar; 19(4): 409-15. [Full text in Persian]
7- McCance D.R. Pregnancy and diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011 Dec; 25(6): 945-58.
8- Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin. Life Sci. 2006 Mar; 78(18): 2081-7.

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018

9- Kant V, Gopal A, Pathak NN, Kumar P, Tandan SK, Kumar D. Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. Int Immunopharmacol. 2014 Jun; 20(2): 322-30.
10- Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "ageold" solution. Cancer Lett. 2008 Aug; 267(1): 133-64.
11- Toda S, Miyase T, Arichi H, Tanizawa H, Takino Y. Natural antioxidants. III. Antioxidative components isolated from rhizome of *Curcuma longa* L. Chem Pharm Bull. 1985 Apr; 33(4): 1725-8.
12- Zargari M, Ahmadi S, Shabani S, Mahrooz A. Protective Effect of Curcumin on the Superoxide Dismutase and Catalase Activity in Kidney of Acetaminophen-exposed Rats. J Mazandaran Univ Med Sci. 2013 Nov; 22(97):74-83. [Full text in Persian]
13- Nabiuni M, Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh L. The effect of curcumin on the estradiol valerate induced polycystic ovary in rats. Feyz. 2015 Dec; 18(6): 515-23. [Full text in Persian]
14- Baharara J, Mousavi M, Ramezani T. Effect of curcumin on angiogenesis in aortic ring model of the wistar rat. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci. 2014 Aug; 22(3): 1226-36. [Full text in Persian]
15- Ameli H, Moini-Zangani T, Masoudnia F, Sabetkasaei M. The comparison of curcumin's effect with or without metformin on blood glucose levels in diabetic rats. Pejouhandeh. 2015 Feb; 19(6): 312-19. [Full text in Persian]
16- Jagetia GC, Aggarwal BB. "Spicing up" of the immune system by curcumin. J Clin Immunol. 2007 Jan; 27(1): 19-35.
17- Roghani Dehkordi F, Roghani M, Baluchnejadmojarad T. The effect of curcumin on serum level of aspartate and alanine amoinotransferase and cardiac level of oxidative stress markers in diabetic rats. Pejouhandeh. 2012 Mar; 17(1): 18-25. [Full text in Persian]
18- Sadoughi SD, Chamipa M. Effects of aqueous extract of *Holothuria arenicola* and low frequency electromagnetic field on serum insulin, glucose and beta-amyloid (Aβ1-42) in diabetic rats. Feyz. 2016 Apr; 20(1): 1-10. [Full text in Persian]
19- Ostovan F, Gol A, Olomi H. Effects of *Citrullus Colocynthis* pulp on serum testosterone and LH levels in streptozotocin-induced diabetic rats. Physiol Pharmacol. 2014 Jul; 18(3): 347-53.
20- Codner E, Eyzaguirre FC, Iñiguez G, López P, Pérez-Bravo F, Torrealba IM, et al. Ovulation rate in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Fertil Steril. 2011 Jan; 95(1): 197-202.
21- Nandi A, Poretsky L. Diabetes and the Female Reproductive System. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013 Dec; 42(4): 915-46.
22- Liu FTY, Lin HS, Johnson DC. Serum FSH, LH and the Ovarian Response to Exogenous Gonadotropins in Alloxan Diabetic Immature Female Rats. Endocrinology. 2009 Nov; 91(5): 1172-9.
23- Kovacs P, Parlow AF, Karkanias GB. Effect of centrally administered insulin on gonadotropin releasing hormone neuron activity and luteinizing hormone surge in the diabetic female rat. Neuroendocrinology. 2002 Dec; 76(6): 357-65.
24- Tirabassi G, Chelli FM, Ciommi M, Lenzi A, Balercia G. Influence of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation on the metabolic profile of patients affected by diabetes mellitus-associated late onset hypogonadism. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016 Jan; 26(1): 53-9.
25- Seo KI, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. Mol Nutr food Res. 2008 Sep; 52(9): 995-1004.
26- Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012 Nov; 35(11): 2121-7.
27- Ayoubi AR, Valizadeh R, Omidi A, Abolfazli M. Evaluation of Turmeric (Curcuma longa) effects in preventing consequences of lead acetate in male rats. J Birjand Univ Med Sci. 2014 Jun; 21(1): 68-76. [Full text in Persian]
28- Noorafshan A, Karbalay-Doust S, Valizadeh A, Aliabadi E, Mirkhani H. Ameliorative effects of curcumin on the seminiferous epithelium in metronidazole-treated mice: a stereological study. Toxicol Pathol. 2010 Apr; 38(3): 366-71.

29- Jeber ZKH, Tawfeek FKH, Haron AW. Effect of turmeric oil in reproductive efficiency of immature male rats exposed experimentally to oxidative stress induced by potassium dichromate. C J Vet Sci. 2011 Sep; 5(2): 11-19.
30- Hendarto HHH, Kuswojo HHK, Sa'adi AAS, Ramelan WWR, Sudiana IKIKS. The role of curcumin supplementation on implant growth and fertilization result of experimental endometriosis in mice. Fertil Steril. 2010 Sep; 94(4): 205.
31- Familiari G, Heyn R, Relucenti M, Nottola SA, Sathananthan AH. Ultrastructural dynamics of human reproduction, from ovulation to fertilization and early embryo development. Int Rev Cytol. 2006 Dec; 249: 53-141.

Downloaded from jarums.arums.ac.ir at 15:55 IRDT on Wednesday June 20th 2018