مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۳، شماره ۵، مرداد ۱۳۹۴
صفحه: ۴۸۸-۴۷۶

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 23, No.5, Jul-Aug 2015
Pages: 476-488

تأثیر تغذیه با آهن و مخمر تک سلولی غنی شده با کروم زیستی بر فاکتورهای خونی در رت نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

بهجت امیری*[۱]، مهدی محمدزاده[۲]

چکیده

مقدمه: کروم ماده مغذی ضروری مورد نیاز برای متابولیسم گلوکز و چربی در افراد به خصوص افراد دیابتی است. تبدیل کروم فرم معدنی به آلی و افزایش جذب آن به دلیل اثر سینرژیک این دو ترکیب ضد دیابت(مخمر و کروم) اثرات درمانی بیشتری خواهد داشت. تحقیق حاضر جهت بررسی اثرات آهن و مخمرغنی‌شده با کروم با ماهیت پروبیوتیکی بر فاکتورهای سرم خونی در رت نر دیابتی انجام گرفته است.

روش کار: در این مطالعه تجربی‌آزمایشگاهی ۴۹ موش نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۳۰±۲۰۰ گرم به طور تصادفی به ۷ گروه تقسیم و با استرپتوزوتوسین دیابتی شدند. آماده‌سازی کروم زیستی با غنی‌سازی این ماده در مخمر تک سلولی، تغذیه با غلظت‌های مختلف آهن و مخمر با حل‌کردن در سرم فیزیولوژیکی و اسپری‌کردن در غذای رت‌ها و اندازه‌گیری فاکتورهای سرم خونی از جمله گلوکز به روش آنزیمی با دستگاه اتوآنالیزور صورت گرفت. میانگین داده‌های حاصله با استفاده از آزمون واریانس یک طرفه ANOVA و تست توکی مورد ارزیابی آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: کاهش معنی‌داری در میزان قند خون، کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL و افزایش معنی‌داری در HDL رت‌های تیمار شده با کروم زیستی و ترکیب آهن با کروم زیستی مشاهده شد. همچنین تیمار با آهن نیز موجب افزایش معنی‌دار میزان قند خون، کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL و کاهش معنی‌دار HDL در رت‌های دیابتی نر شد($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: مخمر غنی‌شده با کروم با ماهیت پروبیوتیکی موجب تغییرات مطلوب میزان گلوکز و لیپیدها و تیمار با آهن موجب افزایش میزان گلوکز و سبب ایجاد تغییرات نامطلوب در لیپیدهای سرم خون در موش‌های دیابتی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت، استرپتوزوتوسین، مخمر، کروم، فاکتورهای خونی، رت

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه ارومیه، آذربایجان غربی، ایران
۲- استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشگاه ارومیه، آذربایجان غربی، ایران
* (نویسنده مسؤل)؛ تلفن: ۰۹۱۴۸۲۴۴۸۱۱، پست الکترونیکی: amiri.behjat@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۳/۲۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

مقدمه

دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غیرواگیر در دنیا و یکی از عوامل مرگ‌ومیر در بسیاری از کشورها است(۱). به همین خاطر مطالعات گسترده‌ای در این زمینه صورت گرفته است. شواهد محکمی وجود دارد که دیابت در بسیاری از کشورها به صورت اپیدمی در آمده است(۲). بر طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت بیش از ۲۳۰ میلیون نفر در سراسر جهان و ۳/۵ میلیون نفر در ایران به این بیماری مبتلا هستند(۳) و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ میلادی به ۳۰۰ میلیون نفر برسد(۴). دیابت تقریبا بر تمام بخش‌های بدن انسان تأثیر می‌گذارد و از نظر بالینی یکی از مهم‌ترین عوامل زمینه‌ساز برای اختلالاتی نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری‌های قلبی- عروقی محسوب می‌شود(۵). در حال حاضر از انسولین و داروهای کاهنده‌ی قند خون خوراکی برای درمان دیابت استفاده می‌شود(۶). اگرچه استفاده از این داروها اثرات نسبتا مفیدی در رابطه با کاهش قند خون دارند اما می‌توانند عوارضی نظیر شوک هیپوگلیسمی(کاهش شدید قند خون)، افزایش وزن، اختلالات کبدی و اسیدوز متابولیک را به همراه داشته باشند(۷). بنابراین پژوهش‌ها در زمینه‌ی یافتن ترکیبات موثرتر با عوارض جانبی کمتر و استفاده از داروهای جایگزین مورد توجه محققان قرار گرفت. یکی از راه‌های درمان با عوارض جانبی کمتر که توسط محققان مطرح شد، درمان بیولوژیک با استفاده از ترکیبات بیولوژیک از جمله پروبیوتیک‌ها بود. پروبیوتیک‌ها با سنتز ویتامین‌ها و اسید آمینه‌های ضروری و کمک به جذب مواد معدنی و پایین آوردن میزان کلسترول و فشار خون برای بدن مفید هستند. مخمرها ازجمله میکروارگانیسم‌هایی هستند که به عنوان پروبیوتیک مطرح هستند(۸). Fuller در سال ۱۹۸۹ میلادی بر اهمیت پروبیوتیک‌ها به عنوان مکمل تغذیه‌ای با فراهم کردن تعادل میکروبی در روده بر سلامت میزبان و در سال ۲۰۱۱ میلادی مطالعات گسترده در این حیطه به سازمان بهداشت جهانی کمک کرد تا سودمندی این ترکیبات را در تقویت سیستم دفاعی موجودات دریافت‌کننده مطرح کند(۹،۱۰). حفظ و افزایش پروبیوتیک‌ها در بخش‌های مختلف بدن به ویژه روده به منظور افزایش اثرات سودمند آنها به روش‌های مختلف امکان‌پذیر است. یکی از این روش‌ها مصرف با رژیم غذایی است. از اثرات مفید بسیار زیاد ترکیبات پروبیوتیکی می‌توان به خاصیت ضدجهشی و ضدسرطانی، تقویت سیستم ایمنی، کنترل اسهال، بهبود عدم تحمل لاکتوز، جلوگیری از بیماری‌های قلبی عروقی(با کاهش لیپیدها و کلسترول سرم)، بهبود یبوست، پیشگیری از ابتلا به آلرژی و کاهش فشار خون اشاره کرد(۱۴-۱۱). از طرف دیگر، کروم به ویژه در فرم آلی(زیستی) می‌تواند برای تقویت سیستم ایمنی و درمان برخی اختلالات از جمله دیابت به روش‌های گوناگونی از جمله به صورت خوراکی با رژیم غذایی مورد استفاده قرار گیرد. کروم به عنوان یک کوفاکتور برای انسولین(فاکتور تحمل گلوکز GTF) عمل می‌کند که برای استفاده بهینه سلول از گلوکز لازم است. شکل فعال GTF به صورت یک کمپلکس کروم، نیاسین و آمینواسید است(۱۵). کروم سه ظرفیتی وارد سلول‌های حساس به انسولین می‌شود و به کمپلکس آپوکرومادولین(ترکیب اسیدهای آمینه و ویتامین) متصل می‌شود و آن را به هولوکرومودولین تبدیل می‌کند. هولوکرومادولین به گیرنده انسولین متصل شده و آن را فعال می‌کند. در نتیجه پاسخ به انسولین را شدیدتر کرده و گلوکز بهتر جذب می‌شود(۱۶). Cefalu و همکاران نشان دادند، کروم عنصری ضروری برای هموستاز طبیعی گلوکز و لیپید است(۱۷). کمبود کروم در موش‌ها منجر به افزایش میزان کلسترول خون و همچنین ایجاد بیماری آترواسکلروز می‌شود(۱۸). علاوه بر کروم، از جمله عناصر ضروری بدن که مطالعات وسیعی روی آن صورت گرفته است، آهن است. آهن علاوه بر نقش مؤثر در فعالیت برخی از آنزیم‌ها، عنصری ضروری برای بسیاری از فعالیت‌های فیزیولوژیک بدن است ولی افزایش سطح فریتین خون(در غلظت‌های خیلی پایین‌تر از آنچه که در بیماران هموکروماتوز مشاهده می‌شود) خطر

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

ابتلا به بیماری دیابت را در افراد سالم افزایش می‌دهد(۱۹) Khosravi و همکاران در سال گزارش کردند که آهن می‌تواند روی جذب کروم تأثیر داشته باشد. بنابراین حضور آهن هر چند به مقدار ناچیز در محیط زیستی روی جذب کروم به شدت تاثیرگذار است(۲۰).

بر این اساس در این مطالعه یکی از روش‌های درمانی مؤثر و تقریباً فاقد اثرات جانبی که همان درمان بیولوژیک است، روی موش‌های دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت. هدف از تحقیق حاضر بررسی تأثیر آهن و مخمر غنی شده توسط کروم با ماهیت پروبیوتیکی، بر فاکتورهای سرم خونی موش‌های نر دیابتی نژاد ویستار است که با توجه به بررسی‌های مروری، در این زمینه مطالعه گسترده‌ای به ویژه در سطح مولکولی صورت نگرفته است.

روش بررسی

در این تحقیق تجربی- آزمایشگاهی ۴۹ موش رت نر نژاد ویستار ۶ هفته‌ای با محدوده‌ی وزنی ۳۰ ±۲۰۰ گرم از خانه حیوانات دانشکده علوم دانشگاه ارومیه تهیه و بعد از اطمینان از سالم بودنشان، به منظور سازگاری زیستی با محیط جدید به مدت ۱۰ روز جدا شدند. در ابتدای تحقیق پس از ۱۲ ساعت ناشتایی دیابت قندی نوع ۱ در رت‌ها با یک بار تزریق داخل صفاقی STZ به میزان ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایجاد شد(۲۱). در این تحقیق از بافر سیترات ۰/۱ مولار PH=۴/۶ به عنوان حلال STZ استفاده شد. علایم دیابت مانند پرنوشی، پرادراری، کاهش وزن بدن پس ازگذشت ۶ روز مشاهده شد. جهت اطمینان از دیابتی شدن رت‌ها میزان قند آنها روز دوم، چهارم و ششم بعد از تزریق استرپتوزوتوسین از طریق خون‌گیری دمی و لانست زدن از دم حیوان توسط دستگاه گلوکومتر کنترل شد. بدین ترتیب رت‌هایی که قند خون آنها بین ۳۰۰- ۲۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود به عنوان رت‌های دیابتی در نظر گرفته شدند. دما و رطوبت نسبی اتاق نگهداری به ترتیب ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد و ۲۵ تا ۳۰ درصد بود. آزمایش در یک دوره ۲۸ روزه و قفس‌های مجزا با طول دوره نوری طبیعی(۱۲ ساعت نور یا روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) انجام پذیرفت. در طول دوره آزمایش، آب و غذا به طور آزادانه در دسترس حیوان قرار می‌گرفت.

مخمر Saccharomyces cerevisiae مورد استفاده در این تحقیق از پژوهشکده آرتمیا و جانوران آبزی دانشگاه ارومیه تهیه شد. به منظور پرورش و غنی‌سازی مخمر با کروم، ابتدا به یک ارلن، ۷۰۰ میلی‌لیتر آب و ۳۵ گرم گلوکز ۵ درصد و ۱۴ گرم مخمر استخراج شده و ۷ گرم K_2HPO_4 ۱٪ اضافه شد. PH با استفاده از اسید استیک در ۶ تنظیم و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۱۲۱ درجه سانتی‌گراد در اتوکلاو قرار داده شد. بعد از مدت گذرانده شده و خنک شدن در ارلن مورد نظر، ۱ گرم مخمر به همراه ۰/۰۱۱ گرم $CrCl_3$ برای غنی‌سازی به آن اضافه گردید و به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۱±۲۷ درجه سانتی‌گراد در شیکر قرار داده شد. مخمر کشت داده شده با سانتریفیوژ در دور ۳۵۰۰ و مدت ۱۰ دقیقه جدا شده و دو بار با سرم فیزیولوژی شستشو داده شده و تا زمان غذادهی در دمای ۲۰- سانتی‌گراد نگهداری شدند(۲۲،۲۳).

به منظور بررسی میزان کروم غنی‌شده در مخمر، نمونه‌برداری و اندازه‌گیری توسط جذب اتمی انجام شد. بدین منظور مقدار ۵ گرم از مخمر در درون یک بوته چینی و در کوره الکتریکی با دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد سوزانده شد. به بوته محتوی خاکستر حدود ۵ میلی‌لیتر اسید کلریدریک غلیظ افزوده و مخلوط به مدت ۵ دقیقه روی هات پلیت در زیر هود جوشانده شد. در صورت نیاز برای ثابت نگاه داشتن حجم، اسید اضافه می‌شود. محلول داخل بوته چینی در یک بشر ریخته و سپس بوته را با آب مقطر شستشو داده و به بشر منتقل شد. حجم آن را به حدود ۱۵ میلی‌لیتر رسانده و مدت ۱۰ دقیقه روی شعله گاز جوشانده شد و سپس آن را سرد کرده و از روی پشم شیشه به داخل بالن ژوژه ۱۰ میلی‌لیتری صاف گردید. مواد باقی مانده داخل بشر را با آب مقطر شسته و به بالن ژوژه منتقل شد، سپس آن را سرد نموده به حجم رسانده شد. از محلول خاکستر برای اندازه‌گیری مواد معدنی استفاده شد. با رقیق کردن محلول،

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

محلول‌هایی با غلظت متفاوت از عنصر مورد نظر تهیه شد. غلظت‌های مورد استفاده باید در محدوده وسعت عمل دستگاه به صورت خطی و متناسب با مقدار عنصر مورد نظر در عصاره نمونه باشد(۲۴).

در نهایت برای اندازه‌گیری نمونه، دستگاه طیف‌سنج اتمی مطابق دستورالعمل کارخانه سازنده، تنظیم و طول موج اندازه‌گیری عنصر موردنظر روی دستگاه انتخاب شد. ابتدا دستگاه را با محلول استانداردی که حاوی صفر میلی‌گرم در لیتر از عنصر مورد نظر است، روی صفر تنظیم گردید. سپس شدت جذب هر کدام از محلول‌های استاندارد اندازه‌گیری شد. با همین روش، شدت جذب نور محلول خاکستر اندازه‌گیری شد. اگر شدت جذب محلول خاکستر تهیه شده خیلی بالا باشد، مقدار معینی از آن را با آب مقطر رقیق کرده و اندازه‌گیری تکرار می‌شود. بهترین منحنی استاندارد، خطی است که بر تمام نقاط به دست آمده منطبق باشد. از روی شدت جذب محلول خاکستر میزان مواد معدنی موجود در نمونه، به شرح زیر محاسبه گردید. اگر غلظت محلول خاکستر رقیق‌شده از روی منحنی استاندارد با M ppm، وزن مورد استفاده برابر با W گرم و حجم خاکستر رقیق‌شده تا ۱۰۰ میلی‌لیتر با V میلی‌لیتر نشان داده شود، درصد ماده معدنی موجود در نمونه با رابطه زیر قابل محاسبه است.

$$\text{درصد ماده معدنی در نمونه} = \frac{M}{W*V}$$

$$\text{ماده معدنی در نمونه ppm} = \frac{W*10^4}{M*V}\text{ppm}$$

از دستگاه جذب اتمی مدل ۶۷۰ ساخت کمپانی شیماتزو ژاپن برای اندازه‌گیری عنصر موردنظر، استفاده گردید. از کوره الکتریکی مجهز به سیستم برنامه‌ریزی دمایی مدل FM-20P ساخت شرکت ایران خودساز برای سوزاندن خاکستر و برای توزین نمونه‌ها از ترازوی Sartorious مدل P124S ساخت کشور آلمان استفاده شد(۲۵).

پس از حصول اطمینان از غنی‌سازی، تیمارهای مختلف تغذیه‌ای در ۷ گروه، شامل گروه اول تیمار شاهد غیردیابتی یا کنترل، گروه دوم تیمار شاهد دیابتی، گروه سوم غلظت ۱ میکروگرم کروم(۰/۱ گرم مخمر در روز برای هر رت)، گروه چهارم ۵ میکروگرم کروم(۰/۵ گرم مخمر در روز برای هر رت)، گروه پنجم ۲۰۰ میکروگرم آهن، گروه ششم تیمار ترکیبی ۱ میکروگرم کروم(۰/۱ گرم مخمر در روز برای هر رت) و ۲۰۰ میکروگرم آهن، گروه هفتم تیمار ترکیبی ۵ میکروگرم کروم(۰/۵ گرم مخمر در روز برای هر رت) و ۲۰۰ میکروگرم آهن مرتب شدند(۲۳). آهن مورد استفاده در این تحقیق از قرص‌های انسانی آهن تأمین و به همراه مخمر مورد نیاز در هر روز برای هر رت در سرم فیزیولوژیکی حل و روزانه بر روی غذای خشک اسپری شد. به منظور رعایت دریافت مقادیر مساوی آهن و کروم توسط هر تیمار، جیره غذایی حاوی این مواد به عنوان اولین جیره غذایی روزانه و پس از گرسنگی شبانه در اختیار رت ها قرار می‌گرفت. با توجه به اینکه تمامی غذا بطور کامل توسط رت‌ها مصرف شد احتمال دریافت مقادیر مساوی آهن و کروم توسط تیمارهای مختلف افزایش یافت. در طول مدت آزمایش به گروه شاهد سالم(یا کنترل) و شاهد دیابتی غذای معمولی استاندارد شامل غذای پلت استاندارد(شرکت پارس کرج-ایران) و آب تصفیه شهری داده شد(۲۶). در پایان دوره(هفته چهارم) موش‌ها به مدت ۱۲ ساعت ناشتا نگهداری شدند. سپس موش‌ها توسط پنبه آغشته به کلروفرم در دسیکاتور بیهوش شده و دست و پای آنها توسط سنجاق ته‌گرد به ظرف حاوی موم محکم شد. پس از کالبدشکافی و نمایان شدن قلب با استفاده از سرنگ۵ سی‌سی آغشته به ماده ضدانعقاد هپارین، خون‌گیری از بطن چپ انجام شد. خون در لوله‌های آزمایش ریخته و جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی به آزمایشگاه منتقل شد. پس از یک روز، خون جمع‌آوری شده با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم آنها جدا شد. اندازه‌گیری عوامل سرمی نظیر گلوکز، کلسترول تام، تری‌گلیسرید و HDL و LDL به روش آنزیماتیک با کمک دستگاه اتوانالیزور مدل Roch/Hitachi 912 انجام شد.

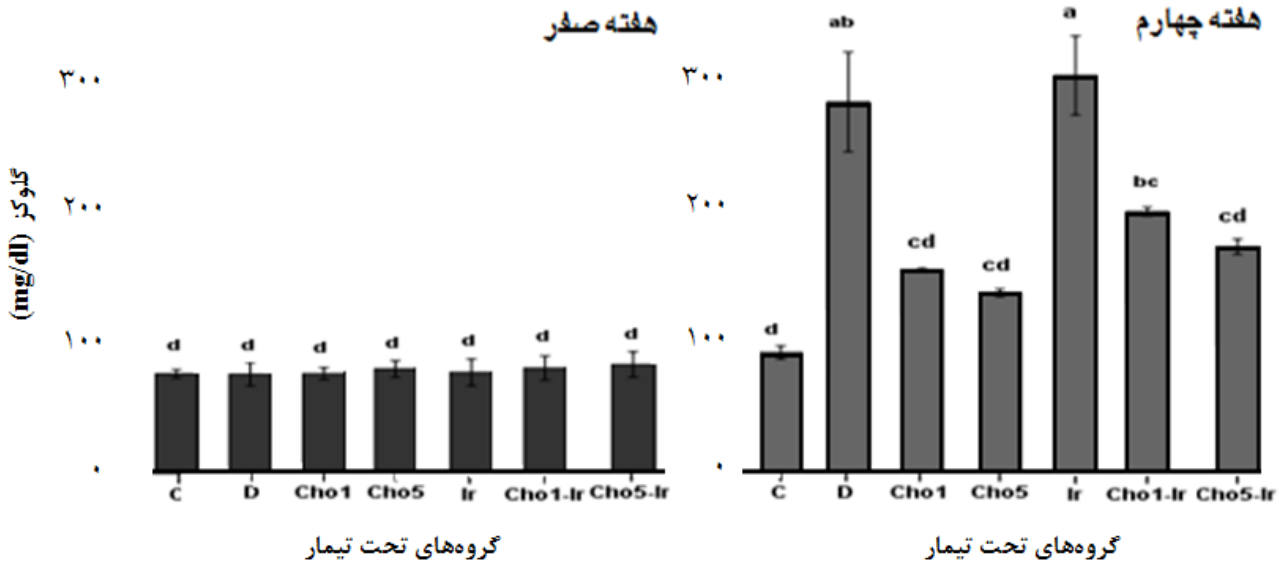
تجزیه و تحلیل آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ انجام و داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شدند. واریانس یک‌طرفه(One-Way

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

ANOVA) و آزمون توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری کمتر از p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

طبق نتایج به دست آمده در نمودار ۱، در ابتدای دوره(هفته صفر) میزان گلوکز خون در همه گروه‌ها مشابه بوده و اختلاف معنی‌داری دیده نشد. در حالی که در هفته چهارم، میزان گلوکز خون در گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری را نسبت به هفته صفر نشان داد. تیمار رت‌ها با مخمر غنی‌شده با کروم و ترکیب آهن و مخمر غنی‌شده با کروم وابسته به دوز منجر به کاهش معنی‌داری در میزان قند خون نسبت به گروه کنترل دیابتی شده‌است. همچنین نمودار ۱ نشان می‌دهد که تیمار با آهن منجر به افزایش معنی‌دار گلوکز خون نسبت به ابتدای دوره(هفته صفر) شده است(p<۰/۰۵).

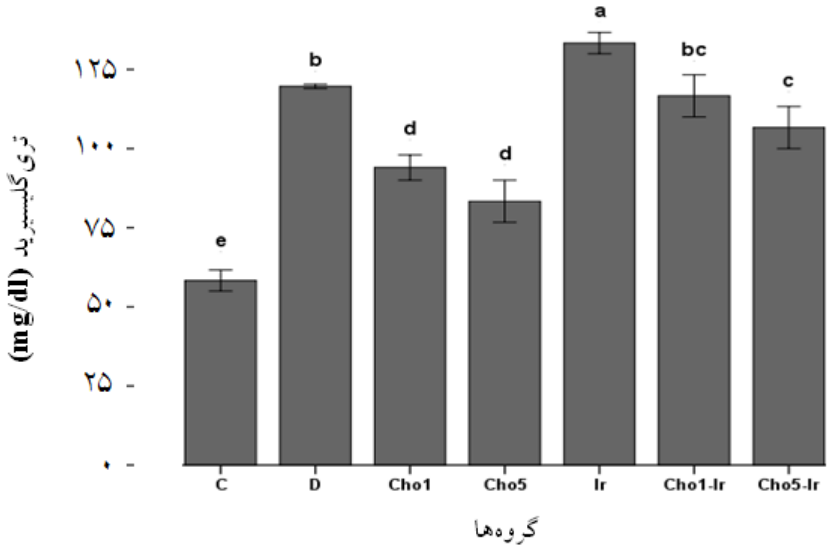


نمودار ۱: تأثیر آهن و مخمر غنی‌شده با کروم برمیزان گلوکز خون.

C : گروه Normal control یا کنترل سالم، D : گروه کنترل دیابتی، Cho1: گروه دیابتی تیمار شده با کروم در غلظت ۱ میکروگرم کروم، Cho5 : گروه دیابتی تیمار شده با کروم در غلظت ۵ میکروگرم کروم، Ir : گروه دیابتی تیمار شده با ۲۰۰ میکروگرم آهن، Cho1-Ir : گروه دیابتی تیمار شده با ترکیب ۱ میکروگرم کروم و ۲۰۰ میکروگرم آهن، Cho5-Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ترکیب ۵ میکروگرم کروم و ۲۰۰ میکروگرم آهن. (حروف غیرمشابه لاتین در بالای ستون‌ها نشانگر اختلاف معنی‌دار است(p< ۰/۰۵).

القای دیابت در موش‌های رت سبب افزایش معنی‌دار مقدار تری‌گلیسیرید سرم در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم می‌شود. در گروهای تحت تیمار با مخمر غنی‌شده با کروم و ترکیب آهن با مخمر غنی‌شده با کروم وابسته به دوز، سطح تری‌گلیسیرید سرم کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داد. در گروه تحت تیمار با آهن، میزان تری‌گلیسیرید نسبت به گروه کنترل سالم و همچنین گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری را نشان داد(۰/۰۵ >p). (نمودار۲)

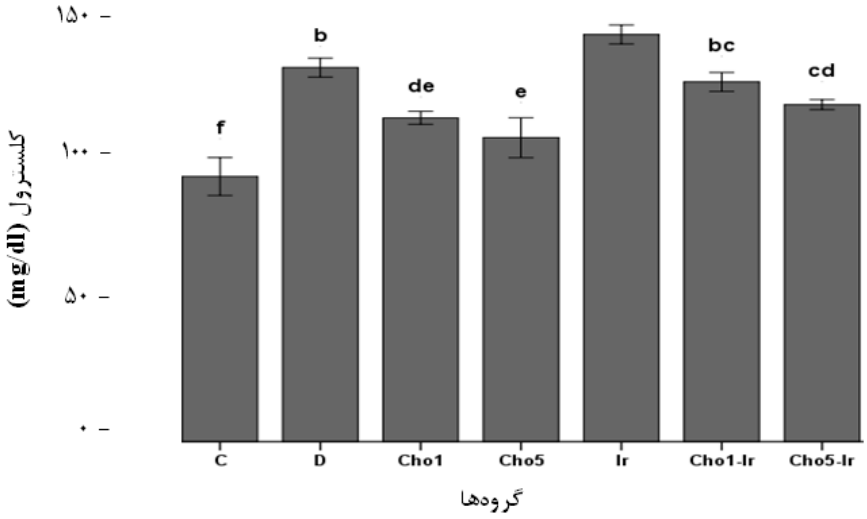
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]



نمودار ۲: تأثیر آهن و مخمر غنی‌شده با کروم بر میزان تری‌گلیسیرید سرم خون.

C: گروه Normal control یا کنترل سالم، D: گروه کنترل دیابتی،Cho1 : گروه دیابتی تیمار شده با کروم در غلظت ۱ میکروگرم کروم(۰/۱ گرم مخمر در روز برای هر رت)، Cho5 : گروه دیابتی تیمار شده با کروم در غلظت میکروگرم کروم(۰/۵ گرم مخمر در روز برای هر رت)، Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ۲۰۰ میکروگرم آهن، Cho1-Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ترکیب ۱ میکروگرم کروم(۰/۱ گرم مخمر در روز برای هر رت) و ۲۰۰ میکروگرم آهن، Cho5-Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ترکیب ۵ میکروگرم کروم (۰/۵ گرم مخمر در روز برای هر رت) و ۲۰۰ میکروگرم آهن. (حروف غیرمشابه لاتین در بالای ستون‌ها نشانگر اختلاف معنی‌دار است($p<۰/۰۵$)).

سطح کلسترول تام سرم در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری نشان داد. تیمار با مخمر غنی‌شده با کروم و ترکیب آهن و مخمر غنی‌شده با کروم وابسته به دوز سبب کاهش معنی‌دار در سطح کلسترول تام در گروه‌های تحت تیمار نسبت به گروه کنترل دیابتی شدند. همچنین نمودار ۳ نشان می‌دهد تیمار با آهن منجر به افزایش معنی‌دار کلسترول سرم خون نسبت به گروه کنترل سالم و گروه کنترل دیابتی شده است($p<۰/۰۵$).

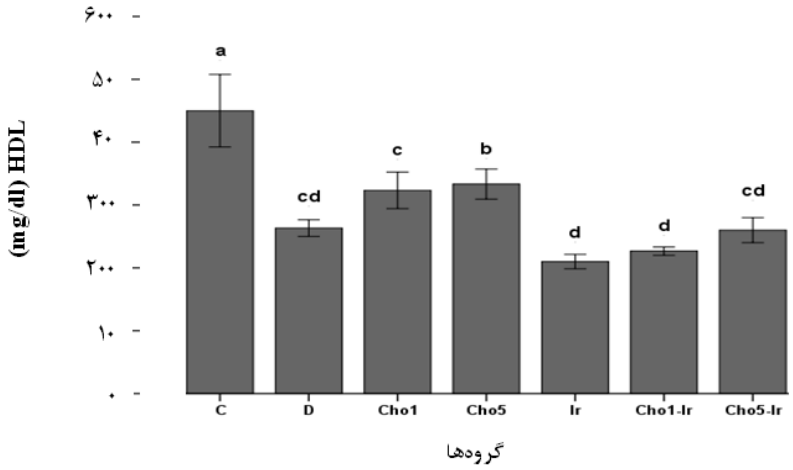


نمودار ۳: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان کلسترول تام سرم

C: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان کلسترول تام سرم خون.C: گروه Normal control یا کنترل سالم،D: گروه کنترل دیابتی، Cho1: گروه دیابتی تیمار شده با کروم در غلظت ۱ میکروگرم کروم، Cho5: گروه دیابتی تیمار شده با کروم در غلظت ۵ میکروگرم کروم، Ir گروه دیابتی تیمار شده با ۲۰۰ میکروگرم آهن، Cho1-Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ترکیب ۱ میکروگرم کروم و ۲۰۰ میکروگرم آهن، Cho5-Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ترکیب ۵ میکروگرم کروم و ۲۰۰ میکروگرم آهن(حروف غیرمشابه لاتین در بالای ستون‌ها نشانگر اختلاف معنی‌دار است($p<۰/۰۵$)).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

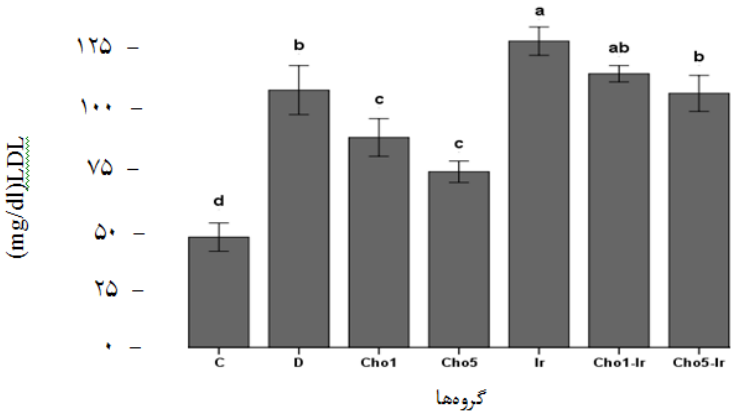
دیابت منجر به کاهش در میزان HDL در مقایسه با گروه کنترل سالم می‌شود. میزان HDL در گروه‌های تحت تیمار با مخمر غنی‌شده با کروم در غلظت ۵ میکروگرم(۰/۵ گرم مخمر) نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری نشان داد. همچنین نمودار۴ نشان می‌دهد گروه تحت تیمار با آهن میزان HDL را نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش داد، ولی این کاهش به‌صورت معنی‌دار نبوده است($p<۰/۰۵$).



نمودار ۴: تأثیر آهن و مخمر غنی‌شده با کروم بر میزان HDL سرم خون.C

گروه Normal control یا کنترل سالم، D: گروه کنترل دیابتی، Cho1: گروه دیابتی تیمار شده با کروم در غلظت ۱ میکروگرم کروم(۰/۱ گرم مخمر در روز برای هر رت)،Cho5: گروه دیابتی تیمار شده با کروم در غلظت میکروگرم کروم(۰/۵ گرم مخمر در روز برای هر رت)، Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ۲۰۰ میکروگرم آهن، Cho1-Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ترکیب ۱ میکروگرم کروم(۰/۱ گرم مخمر در روز برای هر رت) و ۲۰۰ میکروگرم آهن، Cho5-Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ترکیب ۵ میکروگرم کروم(۰/۵ گرم مخمر در روز برای هر رت) و ۲۰۰ میکروگرم آهن(حروف غیرمشابه لاتین در بالای ستون‌ها نشانگر اختلاف معنی‌دار است($p<۰/۰۵$)).

دیابت باعث افزایش میزان LDL سرم در مقایسه با گروه کنترل سالم می‌شود. نتایج نشان دادند که میزان LDL در گروه-های تحت تیمار با مخمر غنی‌شده با کروم ۱ و ۵ میکروگرم در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌دار پیدا کرده است. همچنین میزان LDL در گروه تحت تیمار با آهن نسبت به گروه کنترل سالم و کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری پیدا کرده است. گروهای تحت تیمار ترکیبی از آهن و مخمر غنی شده با کروم هیچ تفاوت معنی‌داری وجود نداشت($p<۰/۰۵$) (نمودار ۵).



شکل۵: تأثیر آهن و مخمر غنی شده با کروم بر میزان LDL سرم خون.C

گروه Normal control یا کنترل سالم، D: گروه کنترل دیابتی،Cho1: گروه دیابتی تیمار شده با کروم در غلظت ۱ میکروگرم کروم(۰/۱ گرم مخمر در روز برای هر رت)،Cho5: گروه دیابتی تیمار شده با کروم در غلظت میکروگرم کروم، Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ۲۰۰ میکروگرم آهن، Cho1-Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ترکیب ۱ میکروگرم و ۲۰۰ میکروگرم آهن، Cho5-Ir: گروه دیابتی تیمار شده با ترکیب ۵ میکروگرم کروم و ۲۰۰ میکروگرم آهن(حروف غیرمشابه لاتین در بالای ستون‌ها نشانگر اختلاف معنی‌دار است($p<۰/۰۵$)).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

بحث

با توجه به یافته‌های به‌دست آمده در این بررسی، میزان گلوکز خون در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معنی‌دار داشت. استرپتوزوتوسین با وارد نمودن آسیب به غشای سلول‌های بتای پانکراس، قطعه قطعه نمودنDNA و واکنش با آنزیم‌هایی مانند گلوکوکیناز موجب افزایش میزان گلوکز در حیوانات می‌گردد. استرپتوزوتوسین بیان mRNA مربوط به آنزیم گلوکز-۶-فسفاتاز کبدی را افزایش داده و لذا از این طریق، موجب افزایش گلوکز خون می‌شود(۲۶). در مطالعات انجام شده توسط Cefalu و همکاران را نشان داده شد که تغذیه با کروم پیکولینات به مدت ۳ ماه در رت‌ها، فرآیند انتقال گلوکز توسط ناقل GLUT4 در غشا افزایش می‌یابد. همچنین در این بررسی‌ها مشخص شد که این ترکیب می‌تواند با کاهش دادن کلسترول غشای پلاسمایی، منجر به افزایش سیالیت غشا و در نتیجه، با ورود گلوکز بیشتر به سلول، گلوکز خون را کاهش دهد(۲۳). لذا بهبود میزان قند خون در گروه‌های تیمار با کروم و ترکیب آهن با مخمر غنی‌شده با کروم در مطالعه حاضر تأییدکننده این مطالب می‌باشد.

Fernandez و همکاران طی تحقیقی نشان دادند، افرادی که در طی ۵ سال دو بار خون اهدا کرده بودند، با کاهش یافتن آهن، حساسیت به انسولین در آنها افزایش می‌یابد(۲۷).

McClain و همکاران ارتباط بین مصرف مقدار زیاد گوشت و خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲ در جمعیت انسانی را به اثبات رساندند و علت آن را به جذب مقدار زیاد آهن از طریق رژیم غذایی با مصرف گوشت تازه دانستند(۲۸). در تحقیق حاضر هم مشاهده گردید که در رت‌های دیابتی تیمار شده با آهن، به دلیل کاهش بیشتر انسولین و ایجاد مقاومت به انسولین، سطح گلوکز خون افزایش یافته است.

براساس مطالعات و یافته‌های قبلی، حالت دیابت القا شده توسط آلوکسان یا استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی منجر به افزایش میزان گلوکز خون می‌شود. این افزایش در سطح گلوکز خون می‌تواند منجر به افزایش سطح کلسترول، تری گلیسیرید، LDL، VLDL و کاهش میزان HDL شود(۲۹). این مسئله تا حدودی توجیه کننده تغییرات نامطلوب سطح لیپیدهای سرم خون در رت‌های دیابتی شده در این مطالعه می‌باشد.

کروم ماده‌ای است که عملکرد انسولین و تحمل گلوکز را تشدید می‌کند. دادن کلرید کروم به بیماران دیابتی، سطح گلوگز خون، و به‌طور غیر مستقیم اسیدهای چرب و همچنین نیاز به تزریق انسولین را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد. بنابراین کاهش سطح تری‌گلیسرید در گروه‌های دیابتی تیمار با مخمر غنی‌شده با کروم را می‌توان به تشدید عمل انسولین برای ذخیره چربی نسبت داد. همچنین نتایج تحقیقات نشان می‌دهد کرومی که به صورت زیستی مصرف شود، به خوبی جذب می‌شود علاوه بر این در ساختار مخمر اسید پیکولینات وجود دارد که می‌تواند موجب کاهش کلسترول سرم شود(۳۰). تحقیقات Zima و همکاران نشان داد که فلز کروم، آنزیم ۳-هیدروکسی ۳-متیل گلوتاریل-کوآنزیم A که اولین مرحله بیوسنتز کلسترول را کاتالیز می‌کند، مهار کرده، در نتیجه غلظت پلاسمایی کلسترول را کاهش می‌دهد(۳۱). در تحقیق حاضر هم مشاهده شد که در رت‌های دیابتی تیمار شده با عصاره مخمر غنی‌شده با کروم و ترکیب آن با آهن، میزان کلسترول سرم کاهش یافت.

آهن در سیستم‌های زیستی می‌تواند تاثیرات گسترده‌ای داشته باشد که یکی از موارد آن، کاهش دادن انسولین و مقاومت به انسولین می‌باشد که در این شرایط اسیدهای چرب خون برای تأمین انرژی افزایش می‌یابد و مازاد آن به کلسترول و فسفولیپید تبدیل می‌شود. در مطالعه‌ای که بر روی موش‌ها با رژیم غذایی ۲ درصد آهن کربونیل به مدت زمان ۳ هفته انجام شد، رابطه مثبتی بین آهن و بیان ژن‌های مربوط به آنزیم‌های مسیر بیوسنتز کلسترول نشان دادند. از جمله این ژن‌ها می‌توان به Hmgcr اشاره کرد که به تبع آن کلسترول تام افزایش می‌یابد(۳۲). در این تحقیق نیز مشاهده شد که آهن، کلسترول خون را نسبت به کنترل دیابتی و کنترل سالم افزایش داده است.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

در مطالعه دیگرگزارش شد مکمل کروم پیکولینات عاملی مؤثر برای درمان اختلالات لیپیدی سرم است و همچنین سطح کلسترول تام و آپولیپوپروتئین B که در ارتباط با حمل LDLاست را کاهش داده و سطح آپولیپوپروتئین A-I که در ارتباط با حمل کلسترول HDL است را افزایش می‌دهد. متعاقب با آن، LDL کاهش و HDL سرم افزایش می‌یابد(۳۳). در ضمن، با بهبود مسیر متابولیسمی گلوکز با مصرف عنصر کروم، متابولیسم پروتئین‌ها نیز بجای گرایش به سمت اثرات کاتابولیک، مسیرهای آنابولیک را خواهند پیمود که در نتیجه، سنتزپروتئین‌هایی نظیر $APo\text{-}A_1$ که ۷۰٪ ساختمان HDL را می‌سازند، افزایش می‌یابد و به نوبه خود منجر به افزایش غلظت HDL می‌گردد(۳۴). لذا کاهش سطح LDL و افزایش سطح HDL در گروه‌های تیمار با کروم و ترکیب آهن با مخمر غنی‌شده با کروم با ویژگی پروبیوتیکی در مطالعه حاضر تأییدکننده این مطالب می‌باشد.

Brunet و همکاران طی تحقیقی که بر روی رت‌ها به مدت ۱۲ هفته انجام شد، نشان داد، استفاده از رژیم غذایی حاوی مقدار زیاد آهن موجب افزایش فعالیت آسیل ترانسفراز کلسترول آسیل کوآ می‌شود. در نتیجه سنتز VLDL افزایش یافته و فعالیت ۷ آلفا- هیدروکسیلاز به‌عنوان آنزیم محدودکننده سرعت در سنتز اسیدهای صفراوی است را کاهش می‌یابد(۳۵). در تحقیق حاضر هم مشاهده گردید که تیمار با آهن موجب افزایش سطح LDL و کاهش سطح HDL می‌شود.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به تعداد کم نمونه‌ها در هر گروه با توجه به رت‌های دیابتی در گروه‌ها و از بین رفتن تعداد کمی از آنها تا پایان دوره تیمار اشاره کرد. در مطالعات آماری هر چقدر تعداد نمونه(و همچنین تعداد نمونه برابر در هر گروه تا پایان دوره) و تعداد داده‌های حاصله بیشتر باشد، نتایج به‌دست آمده از ارزیابی‌های آماری از ارزش بالاتری برخوردار خواهند بود. همچنین می‌توان به مدت زمان ۴ هفته‌ای مطالعه تجربی – آزمایشگاهی حاضر در مدت اشاره کرد. هر چند در مقالات به چاپ رسیده در مجلات معتبر مدت زمان ۳ هفته‌ای نیز مشاهده می‌شود. این مطالعات را می‌توان در سطح مولکولی برای یافتن اثرات تغذیه‌ای فوق روی مکانیسم‌های مولکولی درون سلولی و ارتباط دادن آنها به فرایندهای فیزیولوژیکی موش دیابتی انجام داد که برای انجام دادن آنها، امکانات آزمایشگاهی پیشرفته مورد نیاز مهیا نیست.

نتیجه‌گیری

اثرات مفید پروبیوتیک‌ها (مخمرها و باکتری‌ها) از جمله کاهش لیپیدها، کلسترول تام و فشار خون و تقویت سیستم ایمنی و ترکیبات موجود در آنها شامل اسیدهای چرب آزاد کوتاه زنجیر، ویتامین‌ها، کوفاکتورهای ضروری، پیش‌سازهای هورمونی و غیره، موجب تغییرات مطلوب و سودمند در سطح گلوکز خون و لیپیدهای سرم ناشی از القای دیابت می‌گردد. مطالعه حاضر این تأثیر را در تبدیل فرم معدنی به آلی کروم و افزایش جذب آن به دلیل اثر سینرژیک این دو ترکیب ضد دیابت(مخمر و کروم) در کنار هم توجیه می‌کنیم.

همچنین نتایج نشان می‌دهد که تیمار با آهن موجب افزایش سطح گلوکز و سبب ایجاد تغییرات نامطلوب در لیپیدهای سرم موش‌های دیابتی شده و در نتیجه باعث افزایش آسیب‌های ناشی از دیابت می‌شود.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه در قالب پایان‌نامه دانشجویی با عنوان" تأثیر تغذیه با آهن و مخمر غنی‌شده با کروم بر برخی فاکتورهای زیستی، میزان انسولین و قند خون در موش‌های دیابتی‌شده در محیط آزمایشگاهی" در گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم این دانشگاه انجام شد که بدین وسیله مراتب تشکر و قدردانی را از آنان اعلام می‌داریم.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

References:

1- Akbarzadeh A, Noruzian D, Mehrabi M.R, Jamshidi S, Farhangi A, Allah Verdi A, et al. ***Induction of diabetes by Stereptozotocin in rats***. IJCB 2007; 22(2): 60-4.

2- Larijani B, Forozandeh F. ***Diabetes foot disorders***.Iran Diabetes Lipid 2003; 2(2): 93-103[Persian].

3- King H, Aubert RE, Herman WH. ***Global burden of diabetes***, ***1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections.*** Diabetes Care 1998; 21(9): 1414-31.

4- Azizi F. ***Diabetes care and prevention in Iran***. DiabetesVoice 2008; 50(4): 7-15.

5- Savickiene N, Dagilyte A, Lukosius A, Zitkevicius V. ***Importance of biologically active component and plants in the prevention of complications of diabetes mellitus.*** medicina(Kaunas) 2002; 38(10): 970-5.

6- Lorenzati B, Zucco Ch, Miglietta S, Lamberti F, Bruno G. ***Oral hypoglycemic drugs: pathophysiological basic of their mechanism of action Pharmaceaticals.*** 2010; 3(9): 3005-20.

7- Ghorbani A, Rakhshandeh H. ***The most effective herbs for diabetes***. Mashhad, Iran: Mashhad University of Medical Sciences 2012. P. 21-31.

8-Buss C, Valle- Tovo C, Miozzo S, Alves de Mattos A. ***Probiotics and synbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease patients*** .Ann Hepatol 2014; 13(5): 482-87.

9- Fuller, R. ***Probiotics in man and animals.*** J. Applied Bacteriology 1989; 66(5): 365-78.

10- Sudhakar Reddy R, Swapna LA, Ramesh T, Rajesh Singh T, Vi-jayalaxmi N, Lavanya R. ***Bacteria in oral health - probiotics and prebiotics: a review.*** Int J Biol Med Res 2011; 2(4): 1226 -33.

11- Andersson H, Asp NG, Bruce A, Roos S, Wadstrom T, Wold AE. ***Health effects of probiotics and prebiotics.Aliterature review on human studies.*** Scandinavian J Nutrition 2001; 45: 58-75.

12- Ooi L G, Liong M T. ***Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in Vivo and in Vitro findings.*** Int J Mol Sci 2010;11(6):2499-2522.

13- Ouwehand AC. ***Antiallergic effects of probiotics.*** J Nutr 2007; 137(3): 794-97.

14- Yeo SK, Liong MT. ***Effect of prebiotics on viability and growth characteristics of probiotics in soymilk.*** J Sci Food Agric 2010; 90(2): 267-75.

15- Mertz W. ***Chromium occurrence and function in Biological systems***. Physiol Rev 1969; 49(2): 163-239.

16- Davis CM, Vincent JB. ***Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity.*** Biochemistry 1997; 36(15): 4382-85.

17- Cefalu WT, Wang ZQ, Zhang XH, Baldor F, Russell JC. ***Oral chromium picolinate improves carbohydrate and lipid metabolism and enhances skeletal Muscle Glut-4 translocation in obese, hyperinsulinemic(JCR-LA Corpulent)*** rats. J Nutr 2002; 132(6): 1107–14.

18- Schroeder HA. ***Serum cholesterol and glucose levels in rats fed refined and less refined sugars and chromium.*** J Nutr 1997; 5(4): 237-42.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

19- Cooksey RC, Jouihan HA, Ajioka RS, Hazel MW, Jones DL, Kushner JP, et al. ***Oxidative stress, beta-cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis.***, Endocrinology 2004; 145(11): 5305–12.

20- Khosravi H, haghighi S, khosravi A. ***CompareIron intakein subjects with IGT and healthy first-degree relativesof diabetic patients***. [Thesis] University of Urmia; 1981: 39-44.

21- Gajdosik A, Gajdosikova A, Stefek M, Navarova J, Hozova R. ***Streptozotocin-Induced Experimental Diabetes in Male Wistar Rats***. Gen Physiol Biophys. 1999 18(5); 54-62.

22- European Food Safety Authority (EFSA**)**. ***Scientific statement of the panel on food additives and nutrient sources added to food on the inability to assess the safety of chromium-enriched yeast added for nutritional purposes as a source of chromium in food supplements and the bioavailability of chromium from this source based on the supporting dossiers following a request from the European Commission.*** EFSA Journal 2009; 8: 1-9.

23- Aoki H, Miyamoto N, Furuya Y, Mankura M, Endo Y, Fujimoto K.***Incorporation and accumulation of docosahexaenoic acid from the medium by Pichiamethanolica HA-32***.Biosci Biotechem Bioch 2002; 66(12): 2632-38.

24- Eaton B, Andrew D, Lenore S, Arnold E, Mary Ann *H.* ***Standard methods for the examination of water and wastewater***. Washington, DC. American Public Health Association 1998; 19(6); 45-50.

25- Krishna Murthy B, Nammi S, Kota MK, Krishna Roa RV, Annpurna AKoteswara Roa N. ***Evaluation of the hyperglycemiceffects of Datura metal(Linn). seeds in normal and alloxan induced diabetic rats***.JEthnopharmacol 2004; 91(1): 95-8.

26- Ikebukuro K, Adachi Y, Yamada Y, Fujimoto S, Seino Y, Oyaizu H, etal. ***Treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus by transplantation of islet cells plus bone marrow cells via portal vein in rats***. Transplantation 2002; 73(4): 512-18.

27- Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. ***Cross-talk between iron metabolism and diabetes***. Diabetes 2002; 51(8): 2348-54.

28- McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, et al**.** ***High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis***. Diabetologia 2006; 49(7): 1661-69.

29- Yanardag R, Bolkent, S, Ozsoy- Sacan O, Karabulut– Bulan O. ***The effacts of chard (Beta vulgaris L. var. cicla) extract on the kidney tissue, serum urea and creatinine levels of diabetic rats***. Phytother Res 2002; 16(8): 758-61.

30- Evans GW. **The** ***role of picolinic acid in metal metabolism***. Life Chem Rep 1982; 1: 57-67.

31- Zima T, Mestek O, Tesar V, Tesarova P, Nemecek K, Zak A etal ***Chromium levels in patients with internal diseases***. Biochem Mol Biol Int 1998; 46(2): 365-74.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

32- Graham RM, chua AC, Carter KW, Delima RD, Iohnstone D, Herbison CE, et al. ***Hepatic iron loading in mice increases cholesterol biosynthesis.*** Hepatology 2010; 52(2): 462-71.

33-Press RI, Geller J, Evans GW. ***The effect of chromium picolinate on serum cholesterol and apolipoprotein fractions in human subjects***.West J Med 1990; 152(1): 41-45.

34- Georg P, Ludvic B***. Lipids and diabetes***.J Clin Basic Cardiology 2000; 3(3): 159-62.

35- Brunet S, Thibault L, Delvin E, Yotov W, Bendayan M, Levy E. ***Dietary iron overload and induced lipid peroxidation are associated with impaired plasma lipid transport and hepatic sterol metabolism in rats***. Hepatology 1999; 29(6): 1809-17.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]

The Effects of Feeding with Ferrous and Unicellular Yeast Enriched with Organic Chromium on the Blood Factors in Streptozotocin-induced Diabetic Male Rats

Amiri B(MSc Student)*[1], Mohammadzade M(PhD)[2]

[1,2], Department of Biology, Urmia University, West Azerbaijan, Iran

Accepted: 25 Jan 2015 ***Received:*** 11 May 2015

Abstract

Background: Chrome is regarded as an essential nutrient required for glucose and lipid metabolism, specifically in diabetic patients. Converting mineral form of chromium to organic as well as increasing its absorption seem to have more fruitful therapeutic effects due to the synergistic effect of these two anti-diabetes compounds(yeast and chromium). Therefore, the present study aimed to evaluate the effects of iron and chromium-enriched yeast with a probiotic nature on blood factors in diabetic male rats.

Methods: In this laboratory experiment, 49 Wistar male rats weighed 30±200 were randomly divided into 7 groups and then were induced with diabetes via an intra-peritoneal injection of streptozotocin. Organic chrome was prepared via chromium enrichment in yeast cells, food treatment by dissolving the yeast and iron of different concentrations in physiological serum, which was sprayed in the rats' food. Furthermore, blood factors such as glucose were measured applying enzymatic method via an auto analyzer. The study data were analyzed utilizing one-way ANOVA and Tukey tests.

Results: The results of the current study revealed a significant reduction in blood glucose, cholesterol, triglycerides, and LDL , though a significant increase was observed in HDL of the male rats treated with iron as well as with iron and organic-chromium combination. Moreover, it was demonstrated that iron diet could significantly increase the blood glucose, cholesterol, triglycerides, LDL, whereas it simultaneously decreased HDL in diabetic male rats($p < 0.05$).

Conclusion: The study findings revealed that yeast enriched with probiotic-derived chromium can lead to appropriate changes in blood glucose, and serum lipids in diabetic rats. Moreover, treatment with iron increases glucose levels and causes undesirable changes in blood serum lipids of diabetic rats.

Keywords: Blood factors; Chromium; Diabetes; Rat; Streptozotocin; Yeast

This Paper should cited as:

Amiri B, Mohammadzadeh M. ***The Effects of Feeding With Ferrous and Unicellular Yeast Enriched With Organic Chromium on the Blood Factors in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 23(5): 476-88.

Corresponding author: Tel: +989148244811 , Email:amiri.behjat@yahoo.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-02-05]