مجله دیابت و متابولیسم ایران. مهر و آبان ۱۴۰۰؛ دوره ۲۱ (شماره ۴) ۲۲۸-۲۱۰

مقاله پژوهشی

اثرات امپاگلیفلوزین بر عملکرد جنسی، هیستولوژی بیضه و پارامترهای بیوشیمیایی در رت‌های جوان و میانسال دیابتی نوع دو

پریسا دانا[۱]، نسیم حیاتی رودباری*[۱]، پریچهره یغمایی[۲]، زهرا حاج ابراهیمی[۳]

چکیده

مقدمه: امپاگلیفلوزین، مهارکننده‌ی انتخابی گلوکز _ سدیم از جدیدترین داروها در درمان دیابت نوع دو است. هیپوگنادیسم ناشی از دیابت موجب اختلال در عملکرد جنسی می‌شود. رابطه‌ی مستقیمی بین کاهش گلوکز خون و کاهش میل جنسی وجود دارد. در این پروژه داروی ضد دیابتی امپاگلیفلوزین علاوه بر درمان از نظر تأثیرگذاری بر عملکرد جنسی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها: دیابت نوع دو با تزریق ٦٠ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین به ازای وزن بدن به‌صورت داخل صفاقی ایجاد شد. درمان دیابت اولیه با دو دوز ۱۰ و ۲۵ امپاگلیفلوزین میلی‌گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن انجام شد. میزان هورمون‌های جنسی، پارامترهای بیوشیمیایی و پروفایل لپیدی اندازه‌گیری شد. ارزیابی پارامترهای اسپرم و نیز مطالعات مورفولوژی بر روی بافت بیضه، پانکرانس و اپیدیدم انجام شد. داده‌ها با روش تحلیل واریانس یک طرفه در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ بررسی شد و $P<0/05$ به‌عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: امپاگلیفلوزین کیفیت، زنده‌مانی و حفظ حالت طبیعی سر و دم اسپرم را به‌طور معناداری افزایش می‌دهد. امپاگلیفلوزین باعث کاهش وزن در رت‌های دیابتی می‌شود. امپاگلیفلوزین بدون افزایش هیپرگلیسمی، با کاهش قند خون بر استروئیدوژنز اثر می‌گذارد و باعث حفظ قدرت باروری در بیضه و افزایش سطح هورمون‌های جنسی می‌شود. امپاگلیفلوزین ترشح انسولین را به‌طور معناداری افزایش می‌دهد. امپاگلیفلوزین موجب حفظ و یکپارچگی سلول‌های بتای پانکرانس می‌شود. امپاگلیفلوزین بر روی پروفایل لپیدی تأثیری ندارد.

نتیجه گیری: امپاگلیفلوزین علاوه بر درمان دیابت در مراحل اولیه، موجب بهبود عملکرد جنسی در رت‌های جوان می‌شود.

واژگان کلیدی: امپاگلیفلوزین، هورمون‌های جنسی، هیستولوژی بیضه، دیابت نوع دو

۱- گروه زیست شناسی جانوری- سلولی و تکوینی، دانشکده‌ی علوم و فناوری‌های همگرا، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۲- گروه زیست شناسی جانوری- فیزیولوژی، دانشکده‌ی علوم و فناوری‌های همگرا، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۳- پژوهشگاه هوافضا، وزارت علوم تحقیقات و فناوری، تهران، ایران

***نشانی**: تهران، انتهای بزرگراه شهید ستاری، میدان دانشگاه، بلوار شهدای حصارک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، کدپستی: ۱٤۷۷۸۹۳۸۵۵، تلفن: ۸۲-۰۲۱٤٤۸٦٥۱۷۹، پست الکترونیک: nasimhayati@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۱۰ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۴۰۰/۰۷/۱۸** **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۲۹**

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

مقدمه

دیابت قندی واژه‌ای یونانی است که از دو جزء چشمه و شیرین گرفته شده است. نشانه‌های بالینی ابتدایی شناخته شده دیابت پُرنوشی و پُرادراری است که منجر به لاغری شدید و نهایتاً مرگ خواهد شد [۱]. دیابت نوع دو یک اپیدمی جهانی است. از سال ۱۹۸۰ میزان دیابت در جهان افزایش یافته است. دیابت نوع دو یک بیماری پیشرفته و پیشرونده است که تا ۸۰ درصد مرگ و میر را در کشورهای کم درآمد افزایش می‌دهد. روند پاتولوژیک در دیابت نوع دو شامل: ترشح غیرطبیعی انسولین سلول بتا، تولید بیش از حد گلوکاگون، اثر غیرطبیعی اینکرتین، مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی، افزایش تولید گلوکز کبدی، افزایش لیپولیز، کلیه‌های غیرطبیعی، اختلال در عملکرد انتقال دهنده‌های عصبی است [۳، ۲]. امپاگلیفلوزین (گلوریپا) دارای سازوکار مهاری ناقل سدیم-گلوکز دو (SGLT2i) مستقل از سطح انسولین در گردش خون یا حساسیت به انسولین است. امپاگلیفلوزین داروی جدیدی است که توانایی درمان دیابت نوع ۱ و ۲ را دارد. وزن و فشارخون سیستولیک را کاهش می‌دهد و با افزایش دفع گلوکز در ادرار همراه است. فرمول مولکولی امپاگلیفلوزین $C_{23}H_{27}Clo_7$ است. وزن مولکولی آن ۴۵۰/۹۱ است. امپاگلیفلوزین یک پودر سفید مایل به زرد، فاقد رطوبت است و در متانول محلولیت کمی دارد [٤]. عارضه‌های جانبی که امپاگلیفلوزین در بدن ایجاد می‌کند شامل: فشار خون پایین، کتواسیدوز، آسیب حاد کلیوی، کاهش قند خون، پیلونفریت، عفونت‌های قارچی دستگاه تناسلی، افزایش کلسترول، لیپوپروتئین و سنکوپ (افت موقتی میزان جریان خون به مغز) است [۵]. مطالعات بالینی و تجربی نشان می‌دهد که هورمون‌های استروئیدی پس از بلوغ تا حد زیادی منجر به تفاوت‌های جنسی در میزان ابتلا به دیابت می‌شوند. شرایط پاتوفیزیولوژیک موجب عدم توازن نسبت آندروژن به استروژن می‌شود، در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم غلظت کم تستوسترون پلاسما با افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی، عروقی همراه است، از این‌رو مکمل تستوسترون به وضوح گلوکز و هموستاز چربی را بهبود می‌بخشد [٦]. بلوغ انسان یک فرآیند پیچیده و مهم است که شامل مجموعه‌ای از وقایع هورمونی است. شروع بلوغ با افزایش ترشح آزاد کننده هورمون‌های گنادوتروپین GnRH از هیپوتالاموس است. ترشح ضربان‌دار GnRH باعث ترشح گنادوتروپین‌ها از جمله هورمون تحریک کننده‌ی فولیکول FSH و هورمون لوتئین ساز LH از غده‌ی هیپوفیز می‌شود که این امر باعث تولید استروئیدهای جنسی توسط غدد جنسی می‌شود [۷]. انسولین محصول سلول‌های بتای پانکرانس در کنترل کربوهیدرات، متابولیسم چربی و همچنین متعادل سازی انرژی در هیپوتالاموس نقشی بسیار حیاتی دارد، علاوه بر این سیگنالینگ انسولین مرکزی باعث افزایش باروری می‌شود و به نظر می‌رسد مانند لپتین نورون‌های GnRH را از طریق یک سازوکار بین نورونی تنظیم می‌کند. پژوهش‌ها نشان داده موش‌هایی که فاقد گیرنده انسولین هستند با تأخیر در بلوغ مواجه هستند. در موش‌های نر ۳۱ روز پس از تولد توده‌ی بیضه کاهش حجم یافته و در موش‌های ماده باز شدن واژن و اولین استروس با تأخیر مواجه شده است. این داده‌ها نشان می‌دهد که نورون‌های کیسپپتین واسطه‌ی تأثیر انسولین بر تولید مثل هستند، با این حال به‌نظر می‌رسد موش‌های فاقد گیرنده‌ی انسولین در شروع بلوغ، دوران بزرگسالی و باروری در سطح LH, FSH و استروئیدهای جنسی دارای نوسان و اختلال باشند [۸]. جنسیت و بیولوژی جنسی در تشدید اختلالات متابولیکی دیابت مؤثر است. شیوع دیابت در مردان میانسال بیشتر از زنان است. تعادل میان انرژی و متابولیسم گلوکز در مردان و زنان به‌طور متفاوتی تنظیم می‌شود و بر استعداد ابتلای آنها به دیابت نوع دو تأثیر گذار است. زنان در طول دوران باروری‌شان از انرژی ذخیره‌ای بافت چربی زیرجلدی و امعا و احشاء انباشته شده به‌عنوان منابع سوخت و ساز استفاده می‌کنند. حساسیت به انسولین در زنان بالاتر از مردان است و ظرفیت بالاتری برای ترشح انسولین و واکنش‌های اینکرتین نسبت به مردان دارند. این مزیت‌ها هنگامی که تحمل گلوکز خون فرد کاهش یافته و به سمت دیابتی شدن پیش می‌رود، بی‌اثر می‌شود [۹]. دیابت یکی از دلایل ناباروری مردان و از برجسته‌ترین مشکلات بهداشت عمومی در جوامع مدرن است. دیابت بر عملکردهای فیزیولوژیکی اسپرماتوژنز و همچنین استروئیدوژنز بیضه و باروری مردان تأثیر منفی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

می‌گذارد. این تأثیرات باعث کاهش کیفیت اسپرم از جمله تحرک، زنده ماندن، غلظت و مورفولوژی طبیعی می‌شود. دیابت با برگشت مایع انزالی، انزال زودرس، تاخیر بلوغ جنسی و کاهش مایع منی مرتبط است. رت‌های دیابتی ناشی از دوز پایین استرپتوزوتوسین دچار ناهنجاری و آسیب‌های شدید در بیضه و اپیدیدیم هستند و دیابتی شدن می‌تواند الگوی بیان پروتئین‌های تیروزین فسفریله شده در بافت بیضه را تغییر دهد [۱۰]. داروی امپاگلیفلوزین به‌دلیل ساوزکار عملکردی مستقل از انسولین، کمترین تولید هیپوگلیسمی را نسبت به سایر داروهای ضد دیابتی دارد، امپاگلیفلوزین آنزیم‌های مختلفی که در تکثیر DNA، رونویسی دو سنتز پروتئین نقش دارند را تنظیم می‌کند که این امر برای اسپرماتوژنز بسیار حیاتی است، امپاگلیفلوزین آنزیم‌هایی دارد که در بهبود تولید انرژی توسط میتوکندری‌ها و مهار آسیب DNA نقش مهمی ایفا می‌کنند [۱۱]. هدف این پروژه بررسی داروی ضد دیابتی امپاگلیفلوزین مهار کننده‌ی SGLT2 بر عملکرد بیضه و میزان هورمون‌های جنسی است، اهمیت این مطالعه بررسی کیفیت و توانایی ارگان تولیدمثلی افراد دیابتی درمان شده با امپاگلیفلوزین است. هدف بالا بردن توان جنسی و امید به زندگی در افراد دیابتی جوان و میانسال است.

روش‌ها

در این مطالعه از موش صحرایی نر جوان ٦ هفته‌ای و میانسال ۱۲ هفته‌ای استفاده شد. تعداد ٦٤ سر موش صحرایی نر (جوان و میانسال) نژاد ویستار از مرکز پرورش حیوانات انستیتو پاستور تهیه و به آزمایشگاه رازی دانشگاه علوم تحقیقات انتقال داده شد. همه‌ی حیوانات در شرایط یکسان و مناسب آب و غذا، دمای ۲۳-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد اتاق و تاریکی ۱۲ ساعته نگه داری شدند. پس از گذشت یک هفته و سازگاری با محیط، موش‌های صحرایی به دو دسته‌ی رت‌های جوان و میانسال (هر دسته شامل ٤ گروه ۸ تایی) تقسیم شدند (به همه‌ی رت‌ها آب و غذای معمولی داده شد). پس از توزین، جهت القای دیابت ٦۰mg/kg استرپتوزوتوسین (شرکت سیگما آلدریچ) در ۱۰mM بافر سیترات با pH ٤/٥ حل و بلافاصله به‌صورت داخل صفاقی به حیوان تزریق شد، در نهایت قند خون حیوانات اندازه‌گیری شد. حیواناتی که قند خونشان بیش از ۲۱۰mg/dl بود، به‌عنوان حیوان دیابتیک مورد مطالعه قرار داده شد. درمان با دو دوز ۱۰ و ۲۵ امپاگلیفلوزین به‌صورت گاواژ به میزان ٥ سی‌سی روزانه و به‌مدت ۸ هفته انجام شد. خون‌گیری پس از بیهوشی با اتر از قلب موش‌ها انجام شد. نمونه‌ها پس از ۳۰ دقیقه به‌منظور لخته شدن خون در دمای ۳۷°C سانتریفوژ و سرم آنها سریعاً جدا و در فریز ٤- نگه‌داری شد. کیت‌های الایزای هورمون‌های جنسی از شرکت Zell Bio، کیت‌های پروفایل لیپیدی از شرکت زیست شیمی، کیت‌های بیوشیمیایی از شرکت پارس آزمون و پارس توس خریداری شد. میزان انسولین، آدیپونکتین، هورمون‌های لوتئینیزه (LH) ، محرک فولیکول (FSH) و تستوسترون به روش الایزا و با استفاده از دستگاه الایزا ریدر و کیت سنجشی اندازه گیری شد. کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی بالا (LDL) و لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) و تری‌گلیسرید با اتوآنالیزر و دستگاه سینوا (ساخت چین) سنجش شد و میزان لپتین به روش ایمنواسی از نوع ساندویچی و رقابتی اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیم سوپر اکساید دیسموتاز (SOD) از روش فعالیت آنزیم بر حسب واحد بر میلی‌گرم پروتئین استفاده شد. اندازه‌گیری فعالیت آنزیم مالون دی آلدئید (MDA) با استفاده از روش تیوباربیتوریک اسید بود. برای بررسی‌های هیستولوژیکی بافت پانکراس، بیضه و اپیدیدم هر رت را خارج نموده، نمونه‌های بافت جهت مطالعات بافت‌شناسی در فرمالین ۱۰ درصد (بافت پانکراس در زایلین) قرار داده شد، بعد از فیکس شدن بافت، مقاطع بافتی ٥-٦ میکرونی تهیه شد و پس از رنگ آمیزی با استفاده از میکروسکوپ المپیوس مدل CX31 ساخت کشور فیلیپین مطالعات هیستوپاتولوژی و میکروسکوپی انجام شد. مقاطع بافتی بیضه از نظر تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید، اسپرماتوزویید، سلول‌های سرتولی و میانگین قطر لوله‌های سمینیفر بیضه مورد بررسی قرار گرفت. اسپرم‌ها از نظر کیفیت و میزان زنده‌مانی ارزیابی شدند. برای بررسی موتیلیتی اسپرم، دم اپیدیدیم (جهت خروج اسپرم‌ها) سه برش زده شد. اسپرم‌های خارج شده در سرم فیزیولوژی به‌مدت ده دقیقه داخل انکوباتور قرار داده شد.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

سپس با استفاده از لام نئوبار، در زیر میکروسکوپ نوری شمارش اسپرم‌ها انجام شد. از رابطه‌ی زیر موتیلیتی اسپرم‌ها محاسبه گردید:

$$\text{موتیلیتی اسپرم} = \frac{\text{تعداد کل اسپرم‌ها-تعداد اسپرم‌های بی‌حرکت}}{\text{تعداد کل اسپرم‌ها}} \times ۱۰۰$$

برای بررسی مورفولوژی اسپرم‌ها از همان نمونه‌ای که برای بررسی موتیلیتی اسپرم تهیه شده بود، استفاده گردید، بدین صورت که گستره‌ای بر روی لام تهیه شد و بعد در مجاورت هوا خشک گردید. سپس یک‌بار به آرامی با آب مقطر شستشو داده شد و دوباره در مجاورت هوا خشک گردید. سپس زیر میکروسکوپ نوری با دید ۴۰ مورد بررسی قرار گرفت. در هر نمونه تعداد ۱۰۰ عدد اسپرم به‌طور دقیق بررسی شده است.

بافت بیضه و اپیدیدم با هماتوکسین و ائوزین رنگ آمیزی شد. بافت پانکرانس با دو روش گومری و هماتوکسین و ائوزین رنگ آمیزی شد. در هر گروه با استفاده از میکروسکوپ نوری و نرم افزار تجزیه و تحلیل تصاویر Image j تعداد جزایر، مساحت جزایر و تعداد سلول‌های بتا ارزیابی شد. میزان گلوکز موجود در ادرار، وزن بدن، وزن بیضه، قطر و حجم بیضه ۲ دسته رت آزمایشی اندازه‌گیری شد و داده‌های به‌دست آمده مورد بررسی آماری قرار گرفت. همه داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPPS نسخه ی ۲۲ و آزمون واریانس یک طرفه ANOVA و تست Tukey انجام شد. داده‌های به‌دست آمده به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارایه شده است.

یافته‌ها

پارامترهای هورمونی، آنزیمی و بیوشیمیایی در دو دسته‌ی رت‌های جوان و میانسال مورد سنجش قرار گرفت. دسته‌ی رت‌های میانسال در ٤ گروه ۸ تایی که به‌ترتیب شامل گروه کنترل سالم میانسال، گروه دیابتی میانسال، گروه تیمار میانسال با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین، گروه تیمار میانسال با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین، دسته‌ی رت‌های جوان در ٤ گروه ۸ تایی که به ترتیب شامل گروه کنترل سالم جوان، گروه دیابتی جوان، گروه تیمار جوان با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین، گروه تیمار جوان با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج پارامترهای بیوشیمیایی: ۷ پارامتر بیوشیمیایی که شامل کاتالاز، گلوکز، انسولین، مالون دی آلدهید، سوپر اکسید دیسموتاز، لپتین و آدیپونکتین است در دو دسته رت‌های جوان و میانسال در ٤ گروه ۸ تایی مقایسه و در جدول ۲ و ۱ ارایه شد (داده‌های جدول به‌صورت میانگین ± انحراف معیار است). میانگین آدیپونکتین در هر دو دسته‌ی رت‌های جوان و میانسال، در گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین تفاوت معنادار نداشت ولی با گروه دیابتی و کنترل سالم تفاوت معنادار داشت. میانگین لپتین، انسولین، کاتالاز، SOD، MDA و گلوکز در هر دو دسته رت‌های جوان و میانسال در گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین و با گروه دیابتی و کنترل سالم تفاوت معنادار داشت.

جدول۱- مقایسه‌ی ۷ پارامتر بیوشیمیایی در دسته‌ی رت‌های جوان

دسته‌ی رت‌های جوان	MDA (µm)	کاتالاز (U/ml/mg)	انسولین (nmol/L)	گلوکز (nmol/L)	لپتین (ng/ml)	آدیپونکتین (µg/ml)	SOD (U/ml)
گروه کنترل جوان	۱/۰±۰	٥٦/۰±۷/٥	٦/۰±٤	٤/۰±۹	۲۳۷/٤±۹/٦	٦/۰±٥/۱	۲۰/۰±۸/٦
گروه دیابتی جوان	۱۳/۰±٤/٤	۱۷/۲±٦/۲	۳/۰±۲/۱	۱۹/۰±۲/٦	۹۸/۱±۲/۰	٥/۰±۰/۱	٤/۰±۹
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین جوان	۷/۰±۱/٥$^{■¤*}$	۳۹/۰±٤/٥$^{■¤*}$	٤/۰±۷$^{■¤*}$	۱۲/۰±۲/۳$^{■¤*}$	۱۷۱/۳±۰/٥	٥/۰±۷	۱۰/۰±٥/۲$^{■¤*}$
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین جوان	۲/۰±٥/۱$^{◉¤*}$	٤۷/۰±۹/٤$^{◉¤*}$	٥/۰±۷/۱$^{◉¤*}$	۷/۱±۷/٤$^{◉¤*}$	۲۱۳/۲±۳/۰	٥/۰±۷$^{¤*}$	۱٥/۰±۲/۱$^{◉¤*}$

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*) P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤) P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (◉) P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■) P<0.05

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

جدول۲- مقایسه‌ی ۷ پارامتر بیوشیمیایی در دسته‌ی رت‌های میانسال

دسته‌ی رت‌های میانسال	MDA (µm)	کاتالاز (U/ml/mg)	انسولین (nmol/L)	گلوکز (nmol/L)	لپتین (ng/ml)	آدیپونکتین (µg/ml)	SOD (U/ml)
گروه کنترل میانسال	۱/۰±۰	۵٦/۰±۹/۵	٦/۰±۸/۲	٤/۰±۹/۱	۲۱/۰±۹/٦	٦/۰±۵/۱	۲۵۳/٦±۷/٤
گروه دیابتی میانسال	۱۳/۰±۱/٦	۱٦/۰±۱/۳	۳/۰±٤	۲۰/۱±۷/۲	۵/۰±۳/۱	٤/۰±۹/۱	۱۰۲/۱±٦
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین میانسال	۱۱/۰±۰/۸■¤*	۳۷/۰±۰/٦■¤*	٤/۰±۳■¤*	۱٤/۰±٤/۳■¤*	۸/۰±٤/۱■¤*	۵/۰±٤*¤	۱۳۰/۲±۵/۸■¤*
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین میانسال	٤/۰±۲/۲@¤*	٤٤/۰±۸/۲@¤*	٤/۰±۹@¤*	۱۰/۰±۵/۲@¤*	۱۲/۰±۱/۱@*	۵/۰±۵/۱*¤	۲۰۰/۰±۰/۹@*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*) P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (@)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

نتایج پروفایل لیپیدی: پروفایل لیپیدی (شامل کلسترول، تری گلیسرید، HDL و LDL) در دو دسته رت‌های جوان و میانسال در ٤ گروه ۸ تایی مقایسه و در جدول ۳ و ٤ ارایه شده است (داده‌های جدول به‌صورت میانگین ± انحراف معیار است). میانگین کلسترول در دسته‌ی رت‌های جوان، میانگین HDL و تری‌گلیسرید در دسته‌ی رت‌های میانسال و میانگین LDL در هر دو دسته‌ی رت‌های جوان و میانسال، در گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین و گروه دیابتی تفاوت معنادار نداشت، ولی با گروه کنترل سالم تفاوت معنادار داشت. میانگین تری‌گلیسرید و HDL در دسته‌ی رت‌های جوان و میانگین کلسترول در دسته رت‌های میانسال در گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین تفاوت معنادار نداشت، ولی با گروه کنترل سالم و گروه دیابتی تفاوت معنادار داشت.

جدول ۳- مقایسه‌ی پروفایل لیپیدی در دسته‌ی رت‌های جوان

دسته‌ی رت‌های جوان	HDL (mg/dl)	تری‌گلیسرید (mg/dl)	کلسترول (mg/dl)	LDL (mg/dl)
گروه کنترل جوان	۳۰/۰±۷/۸	۰±۸۲/۵	۸۹/۰±۱/۷	٤۲/۰±۵/۸
گروه دیابتی جوان	۸۳/۱±۷/٤	۵۵٤/۱±۲/۳	۱±۲۵۳/۳	۷۳/۱±۱۲
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین جوان	۷٦/۱±۱/۳*¤	۵۳۵/٦±۱/۱*¤	۲٤۹/٦±٤/۳*	۷۰/۰±٦/۵*
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین جوان	۷۵/۱±۷/۲*¤	۳±۵۲۲/۷*¤	۲۵۳/٤±۱/۱*	۷۰/۰±۳/۱*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (@)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

جدول ۴- مقایسه‌ی پروفایل لیپیدی در دسته‌ی رت‌های میانسال

دسته‌ی رت‌های میانسال	HDL (mg/dl)	تری‌گلیسرید (mg/dl)	کلسترول (mg/dl)	LDL (mg/dl)
گروه کنترل میانسال	۳۲/۰±۸/۹	۸٤/۱±۵/۱	۹۰/۰±۷/۹	٤۵/۱±۲/۰
گروه دیابتی میانسال	۸۰/۰±۲/۹	۵٦٦/۱±۷/۷	۲٤۹/۰±۳/۹	۷۲/۰±۲/۸
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین میانسال	۸۳/۱±۷/٤*	۵۵٦/۵±۳/٦*	۲٦۲/۱±۱/۱*¤	۷۷۱/۰±۵/۵*
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین میانسال	۱±۸۱/۲*	٤±۵۵۵/۵*	۲۵۹/۱±٦/۵*¤	۷۰/۰±٦/۸۵*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (@)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

نتایج سنجش هورمون‌های جنسی: مقایسه‌ی هورمون‌های جنسی مورد سنجش (LH, FSH و تستوسترون) در دو دسته رت‌های جوان و میانسال در ٤ گروه ٨ تایی مقایسه و در جدول ٥ و ٦ ارایه شده است. (داده‌های جدول به‌صورت میانگین ± انحراف معیار است). در هر دو دسته‌ی رت‌های جوان و میانسال میانگین LH ,FSH و تستوسترون در گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین با گروه کنترل سالم، دیابتی و تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین تفاوت معنادار داشت.

جدول ٥- مقایسه‌ی هورمون‌های جنسی در دسته‌ی رت‌های جوان

دسته‌ی رت‌های جوان	LH (mlU/ml)	تستوسترون(ng/ml)	FSH (mlU/ml)
گروه کنترل جوان	٦/٠±٧/٥	٣/٠±٢	٤/٠±٧
گروه دیابتی جوان	١/٠±٦/٥	٠/٠±١	٠/٠±١
گروه دوز ١٠ امپاگلیفلوزین جوان	٤/٠±٣/١■¤*	٠/٠±٦■¤*	٢/٠±١/١■¤*
گروه دوز ٢٥ امپاگلیفلوزین جوان	٤/٠±٩/٥◉¤*	١/٠±٤◉¤*	٤/٠±٣◉¤*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*) P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤) P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ١٠ امپاگلیفلوزین: (◉) P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ٢٥ امپاگلیفلوزین: (■) P<0.05

جدول ۶- مقایسه‌ی هورمون‌های جنسی در دسته‌ی رت‌های میانسال

دسته‌ی رت‌های میانسال	LH (mlU/ml)	تستوسترون (ng/ml)	FSH (mlU/ml)
گروه کنترل میانسال	٦/٠±٩/٢	٣/٠±٥	٤/٠±٨
گروه دیابتی میانسال	١/٠±٧/١	٠/٠±٣	٠/٠±٣
گروه دوز ١٠ امپاگلیفلوزین میانسال	٢/٠±٣/٢■*	٠/٠±٢■*	٠/٠±٧■¤*
گروه دوز ٢٥ امپاگلیفلوزین میانسال	٤/٠±٩◉¤*	١/٠±٠◉¤*	٣/٠±٩◉¤*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ١٠ امپاگلیفلوزین: (◉)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ٢٥ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

نتایج آنالیز اسپرم: پارامترهای آنالیز اسپرم شامل بررسی طبیعی بودن اسپرم، موتیلیتی اسپرم، سر و دم غیر طبیعی اسپرم است. داده‌های ۲ دسته رت آزمایشی در جدول ۷ و ۸ جمع‌آوری شد. (داده‌های جدول به‌صورت میانگین ± انحراف معیار است). میانگین تعداد اسپرم‌های طبیعی، اسپرم‌هایی که دارای سر و دم غیرطبیعی هستند و میانگین موتیلیتی اسپرم در هر دو دسته‌ی رت‌های جوان و میانسال در گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین، گروه دیابتی و گروه کنترل تفاوت معنادار داشت.

جدول ٧- بررسی مورفولوژی اسپرم در دسته‌ی رت‌های جوان

دسته‌ی رت‌های جوان	موتیلیتی اسپرم٪	دم اسپرم غیرطبیعی (n)	سر اسپرم غیرطبیعی (n)	مورفولوژی طبیعی (n)
گروه کنترل جوان	٦٦/١±٥/٩	٨/٠±٨/٨	٨/٠±٨/٨	٠±٩٥/٨
گروه دیابتی جوان	٢٨/٠±٧/٧	٢±٩١/٠	١±٧١/٨	٣١/٠±٨٧٥/٧
گروه دوز ١٠ امپاگلیفلوزین جوان	١٧/٠±٤/٦■¤*	٧٧/١±١/٧■¤*	٢±٥٩/٥■¤*	١٦/٠±٣٧٥/٩■¤*
گروه دوز ٢٥ امپاگلیفلوزین جوان	٤٠/١±٠/٨◉¤*	٣٧/١±٣/٤◉¤*	٣٧/١±٣/٤◉¤*	٤٢/١±٣٧٥/٣◉¤*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ١٠ امپاگلیفلوزین: (◉)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ٢٥ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

جدول ۸- بررسی مورفولوژی اسپرم در دسته‌ی رت‌های میانسال

دسته‌ی رت‌های میانسال	موتیلیتی اسپرم٪	دم اسپرم غیرطبیعی (n)	سر اسپرم غیرطبیعی (n)	مورفولوژی طبیعی (n)
گروه کنترل میانسال	٦٥/١±٧/٧	٩/١±١/٠	٩/٠±٣/٩	٩٥/٠±٢/٩
گروه دیابتی میانسال	٢٩/٠±٩/٥	٦٧/١±٣/٥	٧٥/٢±٣/٧	٠±٣٠/٧
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین میانسال	١٧/٠±٩/٧■¤*	٣٦/١±٢/٥■¤*	٦٦/١±٣/٩■¤*	١٤/٠±١/٦■¤*
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین میانسال	٣٦/٠±٢/٧◉¤*	٣١/٠±١/٧◉¤*	١±٣٢/٦◉¤*	٣٥/٠±٧/٧◉¤*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (◉)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

نتایج مورفولوژی بافت بیضه: سلول‌های بافت بیضه (اسپرماتوگونیا، اسپرماتوسیت، اسپرماتید) و نیز پارامترهای مورفومتریک بیضه در دو دسته رت‌های جوان و میانسال در ٤ گروه ۸ تایی مقایسه و در جدول‌های ۹ تا ۱۲ ارایه شد. (داده‌های جدول به صورت میانگین ± انحراف معیار است). در هر دو دسته رت‌های جوان و میانسال میانگین اسپرماتوگونیا، اسپرماتوسیت، اسپرماتید، سلول‌های سرتولی، قطر لوله‌ی سمینیفر، قطر، وزن، حجم و طول بیضه در گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین با گروه کنترل سالم، گروه دیابتی و گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین تفاوت معنادار داشت.

جدول ۹- مقایسه پارامترهای مورفومتریک بیضه در دسته‌ی رت‌های جوان

دسته‌ی رت‌های جوان	طول بیضه (میلی‌متر)	حجم بیضه (سانتی متر مکعب)	وزن بیضه (گرم)	قطر بیضه (میلی متر)
گروه کنترل جوان	١٩/٠±٢/١	١/٠±٨	١/٠±٤	١/٠±٠
گروه دیابتی جوان	١٦/٠±٠/٢	٠/٠±٨	٠/٠±٨	٠/٠±٨
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین جوان	١٦/٠±٥/١ ■*	١/٠±١■¤*	١/٠±٠■¤*	٠/٠±٨■*
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین جوان	١٨/٠±١/١ ◉¤*	١/٠±٦◉¤*	١/٠±٢ ◉¤*	٠/٠±٩ ◉¤*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (◉)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

جدول ۱۰- مقایسه پارامترهای مورفومتریک بیضه در دسته‌ی رت‌های میانسال

دسته‌ی رت‌های میانسال	طول بیضه (میلی‌متر)	حجم بیضه (سانتی متر مکعب)	وزن بیضه (گرم)	قطر بیضه (میلی متر)
گروه کنترل میانسال	٢٠/٠±٠/٣	٢/٠±٠	١/٠±٥	١/٠±١
گروه دیابتی میانسال	١٥/٠±٩/١	١/٠±٠	٠/٠±٨	٠/٠±٨
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین میانسال	١٥/٠±٨/١■*	٠/٠±٩■¤*	٠/٠±٩■*	٠/٠±٧■¤*
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین میانسال	١٧/٠±٧/٢ ◉*	١/٠±٥◉*	١/٠±٢ ◉*	٠/٠±٩ ◉*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (◉)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

جدول ۱۱- مقایسه‌ی پارامترهای سلول‌های بیضه در دسته‌ی رت‌های جوان

دسته‌ی رت‌های جوان	قطر لوله سمینیفر (میکرومتر)	سلول‌های سرتولی (n)	اسپرماتید (n)	اسپرماتوسیت (n)
گروه کنترل جوان	۱±۲۵۳/۲	۰±۲۲/۷	۲۱٤/۱±۳/۱	۵۲/۰±۸/۸
گروه دیابتی جوان	۱۱۹/۰±۲/۷	۱۱/۰±٦/٤	۳۱/۰±۷/۷	۱۹/۰±۱/۷
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین جوان	۱۲۵/۱±۸/۵ ■¤*	۱۳/۰±۲/٤■*	٤۰/۱±۳/۲ ■¤*	۲۲/۰±۳/٦■¤*
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین جوان	۱±۱۳۵/۵ ◉¤*	۱۸/۰±۳/٤ ◉¤*	۹٦/۱±۸/۵ ◉¤*	۳۲/۱±۲/۰ ◉¤*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (◉)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

جدول ۱۲- مقایسه‌ی پارامترهای سلول‌های بیضه در دسته‌ی رت‌های میانسال

دسته‌ی رت‌های میانسال	قطر لوله سمینیفر (میکرومتر)	سلول‌های سرتولی (n)	اسپرماتید (n)	اسپرماتوسیت (n)	اسپرماتوگونیا (n)
گروه کنترل میانسال	۲۵۳/۱±٦/۳	۲۲/۰±٦/۸	۲۱٤/۱±۷/۱	۱.۰±۵۴	۵۰/۰±۸/۷
گروه دیابتی میانسال	۱±۱۲۵/۳	۱۲/۰±۱/٦	۳۵/۱±۸/۱	۲۱/۰±۵/۸	۲۲/۰±۷/۹
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین میانسال	۹۵/۱±۳/۳■¤*	۱۰/۰±۷/٤■*	۳٤/۱±٦/۰■*	۱۸/۱±۳/۰■*	۱۳/۰±۵/۸■¤*
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین میانسال	۱۳۲/۱±۱/۰◉*	۱٦/۰±۸/۵◉*	۹۲/۲±۲/۷◉*	۳۲/۰±۷/۸◉*	۲۸/۰±۲/٦◉*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (◉)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

نتایج مورفولوژی بافت پانکرانس: سلول‌های بتا بافت پانکرانس و نیز پارامترهای مورفومتریک پانکرانس شامل سایز و تعداد جزایر لانگرهانس در دو دسته رت‌های جوان و میانسال در ٤ گروه ۸ تایی مقایسه و مورد بررسی و تجزیه تحلیل آماری قرار گرفت. داده‌ها در جدول ۱۳ و ۱٤ جمع آوری شده است. (اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است). در هر دو دسته رت‌های جوان و میانسال میانگین تعداد جزایر و سلول‌های بتا در گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین با گروه کنترل سالم، دیابتی و گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین تفاوت معنادار داشت. سایز جزایر در هر دو دسته رت‌های جوان و میانسال در دو گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین تفاوت معنادار نداشت ولی با گروه کنترل و دیابتی تفاوت معنادار داشت.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

جدول ۱۳- مقایسه‌ی مورفولوژی بافت پانکرانس در دسته‌ی رت‌های جوان

دسته‌ی رت‌های جوان	تعداد سلول‌های بتا(n)	سایز جزایر (μ_2)	تعداد جزایر(n)
گروه کنترل جوان	۱۴/۰±۱۲۵/۷	۸۴/۱±۸/۸	۸/۰±۸/۴
گروه دیابتی جوان	۵/۰±۵/۳	۳۳/۱±۲/۰	۲/۰±۸/۲
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین جوان	۰±۶/۴■*	۵۵/۱±۱/۰*¤	۴/۰±۳/۲■¤*
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین جوان	۹/۰±۲۵/۳@*	۵۸/۰±۶/۹*¤	۷/۰±۲/۳@*

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (@)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

جدول ۱۴- مقایسه‌ی مورفولوژی بافت پانکرانس در دسته‌ی رت‌های میانسال

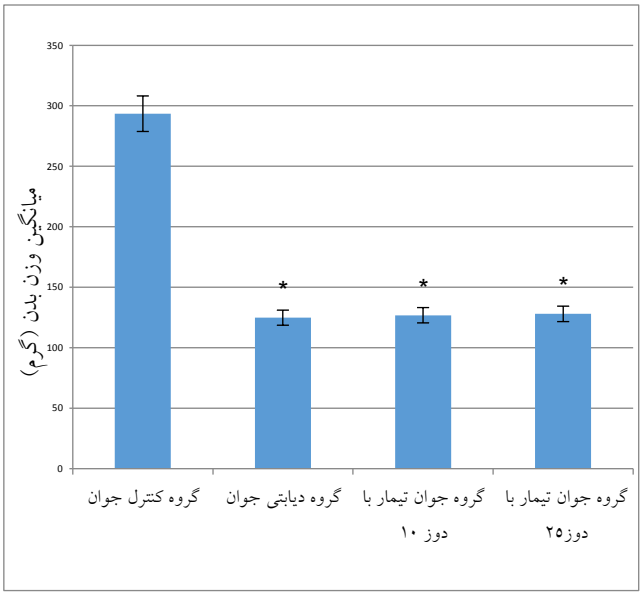
دسته‌ی رت‌های میانسال	تعداد سلول‌های بتا (n)	سایز جزایر (μ_2)	تعداد جزایر (n)
گروه کنترل میانسال	۱۴/۷۵± ۰/۵	۸۶±۱/۹	۸/۵±۰/۳
گروه دیابتی میانسال	۵/۸۷± ۰/۲	۳۹/۳± ۰/۹	۳/۵± ۰/۳
گروه دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین میانسال	۵/۳۷±۰/۳*■	۵۸/۲± ۱/۲¤*	۴/۰±۱/۲*■
گروه دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین میانسال	۸/۵±۰/۳ *¤@	۵۹/۷±۱/۱¤*	۷±۰/۲ *¤@

تفاوت معنادار با گروه کنترل: (*)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه دیابتی: (¤)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین: (@)P<0.05، تفاوت معنادار با گروه تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین: (■)P<0.05

بررسی میانگین وزن رت‌ها: میانگین وزن بدن دو دسته‌ی رت‌های جوان و میانسال در نمودار ۱ و ۲ نشان داده شده است. در هر دو دسته‌ی رت‌های میانسال و جوان میانگین وزن بدن گروه تیمار شده با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین با گروه تیمار شده با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین و گروه دیابتی تفاوت معنادار نداشت ولی با گروه کنترل تفاوت معنادار دارد.

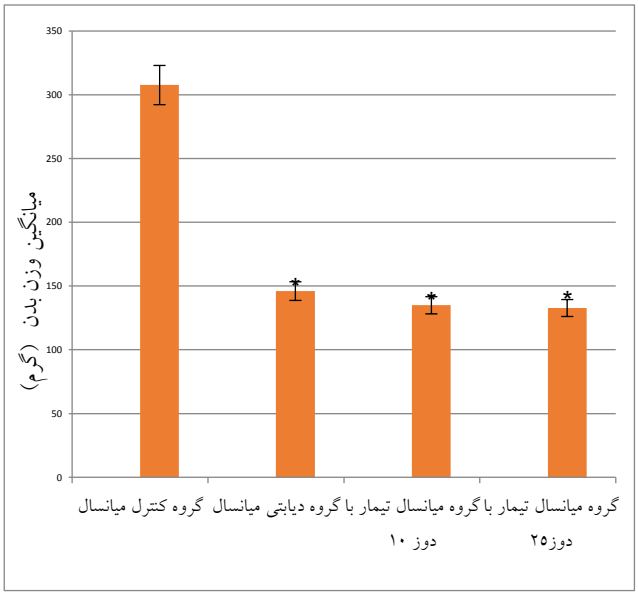
میزان دفع گلوکز در ادرار: میانگین میزان دفع گلوکز در ادرار در دو دسته رت‌های جوان و میانسال در نمودار ۳ و ٤ آمده است. میانگین گلوکز دفعی در ادرار در هر دو دسته‌ی رت‌های جوان و میانسال در گروه تیمار شده با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین با گروه تیمار شده با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین تفاوت معنادار نداشت. ولی با دو گروه کنترل و دیابتی تفاوت معنادار داشت. وزن رت‌ها در روز پایان درمان اندازه‌گیری شد و میزان گلوکز دفعی در ادرار طی ۸ هفته درمان اندازه‌گیری شد و گلوکز دفعی در ادرار طی ۸ هفته در هر دسته به‌صورت میانگین ارایه شد.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]



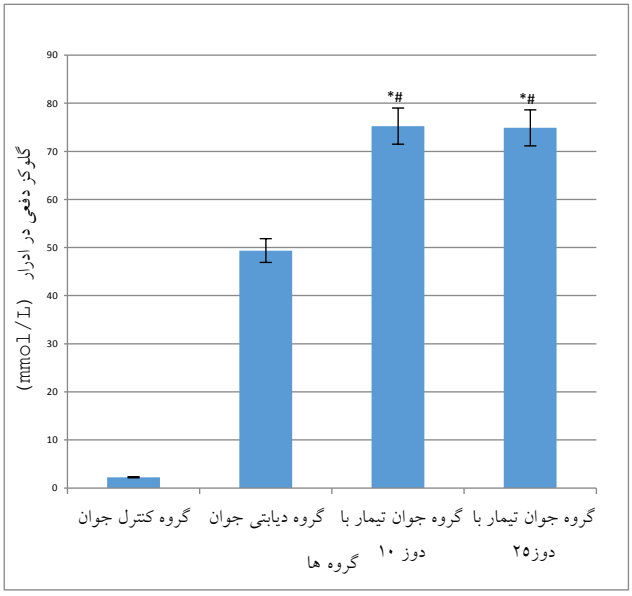
نمودار ۱- بررسی وزن بدن در دسته‌ی رت‌های جوان

جامعه‌ی آماری ٦٤ رت نر ویستار در هر دسته ٤ گروه ۸ تایی مورد بررسی قرار گرفته است.



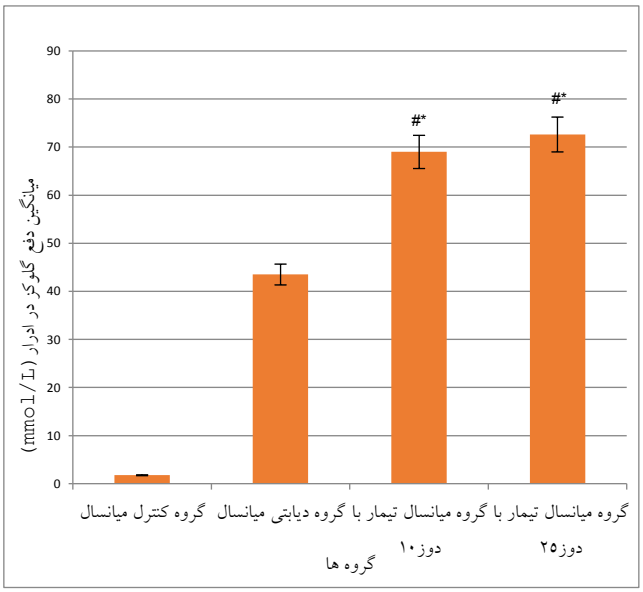
نمودار ۲- بررسی وزن بدن در دسته‌ی رت‌های میانسال

جامعه‌ی آماری ٦٤ رت نر ویستار در هر دسته ٤ گروه ۸ تایی مورد بررسی قرار گرفته است.



نمودار۳- بررسی میزان دفع گلوکز در ادرار در دسته‌ی رت‌های جوان

جامعه آماری ٦٤ رت نر ویستار در هر دسته ٤ گروه ۸ تایی مورد بررسی قرار گرفته است.



نمودار۴- بررسی میزان دفع گلوکز در ادرار در دسته‌ی رت‌های میانسال

جامعه آماری ٦٤ رت نر ویستار در هر دسته ٤ گروه ۸ تایی مورد بررسی قرار گرفته است.

بررسی تصاویر اسپرم: در تصویر ۱ اسپرم‌های ۸ گروه آزمایشی با هم مقایسه شده است. گروه کنترل میانسال و جوان (A, B) اسپرم‌ها دارای مورفولوژی سالم و سر و دم طبیعی هستند، گروه دیابتی میانسال و جوان (C, D) تعداد اسپرم‌های سالم به‌طور چشم‌گیری کاهش یافته و اسپرم‌ها دارای مورفولوژی غیرطبیعی هستند. در گروه میانسال تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین (E)

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

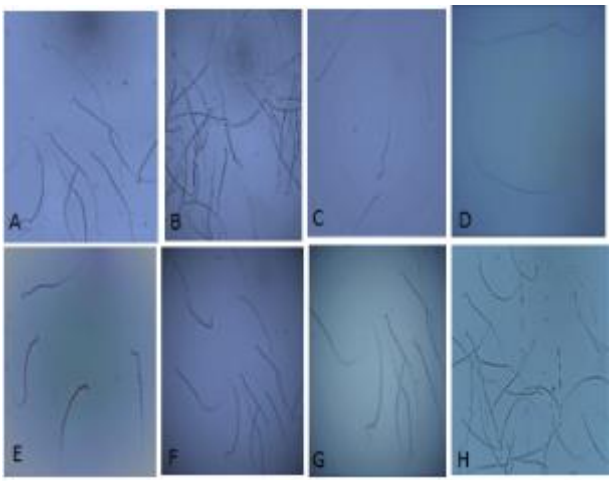
تعداد اسپرم‌ها اندک هستند و دارای سر غیرطبیعی هستند. گروه جوان تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین (F) اسپرم‌ها دارای دم غیرطبیعی و حرکات دورانی هستند. گروه میانسال تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین (G) تعدادی از اسپرم‌های طبیعی حفظ شده و دارای مورفولوژی سر و دم طبیعی هستند و تعداد اسپرم‌های غیرطبیعی اندک هستند. گروه جوان تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین (H) نیز مشابه (G) تعداد بیشتری از اسپرم‌های سالم حفظ شده است و اسپرم‌ها دارای مورفولوژی طبیعی هستند.

بررسی تصاویر بیضه: در تصویر ۲ بافت بیضه در ۸ گروه آزمایشی مقایسه شده است. در گروه کنترل میانسال و جوان (A, B) بیضه سایز و ابعاد طبیعی دارد و فاقد بافت چربی اضافی است. در گروه دیابتی میانسال و جوان (C, D) بیضه کاهش حجم داشته و بافت چربی زیادی اطراف بیضه را فرا گرفته است. H در گروه میانسال تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین (E) بیضه کاهش حجم چشم‌گیری داشته و میزان زیادی بافت چربی در اطراف بیضه انباشته شده است. بیضه در گروه جوان تیمار با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین (F) مشابه بیضه گروه دیابتی و (E) است. در گروه میانسال تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین (G) ابعاد بیضه طبیعی به‌نظر می‌آید و فاقد بافت چربی در اطراف بیضه است. بیضه در گروه جوان تیمار با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین (H) نیز مشابه (G) است، ابعاد بیضه طبیعی است با این تفاوت که مقدار اندکی بافت چربی اطراف بیضه است.

بررسی تصاویر بافت اپیدیدم: تصویر ۳ بافت اپیدیدم را در دو دسته‌ی رت‌های جوان و میانسال در ٤ گروه ۸ تایی نشان می‌دهد(تصاویر همراه با بزرگنمایی ٤٠ در هر گروه قابل مشاهده است). تصویر (A, B) که مربوط به اپیدیدم گروه کنترل میانسال و جوان است سلول‌ها سالم، منظم، متراکم و فعال است. تصویر (C, D) که مربوط به اپیدیدم گروه دیابتی میانسال و جوان است، اسپرم‌سازی در بسیاری از بخش‌های اپیدیدم متوقف شده و سلول‌ها فاقد نظم و همبستگی هستند. تصویر (E) که مربوط به گروه میانسال تیمار شده با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین است، نسبت به گروه‌های دیگر بی‌نظمی بیشتری دارد. تصویر (F) وضعیت مشابه (E) را نشان می‌دهد. تصویر (G) که مربوط به گروه میانسال تیمار شده با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین است که نظم و تراکم سلول‌ها به میزان بیشتری حفظ شده است. تصویر (H) که مربوط به گروه جوان تیمار شده با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین است وضعیت مشابه (G) را نشان می‌دهد و تعداد زیادی از سلول‌ها حفظ شده و توانایی اسپرم سازی را حفظ کرده‌اند.

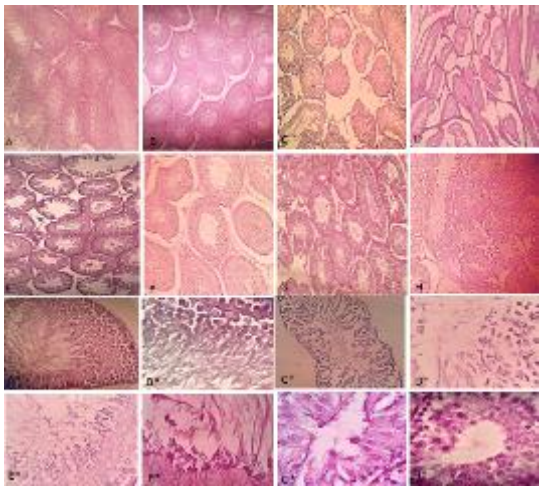
بررسی تصاویر بافت بیضه: تصویر٤ بافت بیضه را در دو دسته‌ی رت‌های جوان و میانسال در ٤ گروه ۸ تایی نشان می‌دهد. (تصاویر همراه با بزرگنمایی ٤٠ در هر گروه قابل مشاهده است). در گروه کنترل میانسال و جوان (A, B) سلول‌های منظم و سالم و دارای توانایی تولید اسپرم در بخش وسط است. گروه دیابتی میانسال و جوان (C, D) بافت بیضه در حال آتروفی شدن است و سلول‌های بافت بیضه نظم خود را از دست داده و در حال کوچک شدن و کاهش تعداد سلول هستند و توانایی تولید اسپرم را از دست داده است. گروه میانسال تیمار شده با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین (E) بافت بیضه دچار گسستگی و کاهش تعداد سلول شده و قابلیت تولید اسپرم به‌طور چشم‌گیری کاهش یافته است. در گروه جوان تیمار شده با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین (F) نیز گسستگی بافت بیضه مشاهده می‌شود. گروه میانسال تیمار شده با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین (G) توانایی تولید اسپرم و نظم سلول‌های بافت بیضه به‌طور چشم‌گیری حفظ شده است. گروه جوان تیمار شده با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین (H) میزان گسستگی بافت بیضه کاهش یافته است.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]



تصویر۱- مقایسه‌ی اسپرم ۸ گروه آزمایشی

A گروه کنترل میانسال، B گروه کنترل جوان، C گروه دیابتی میانسال، D گروه دیابتی جوان، E گروه تیمار میانسال با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین، F گروه تیمار جوان با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین،G گروه تیمار میانسال با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین، H گروه تیمار جوان با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین

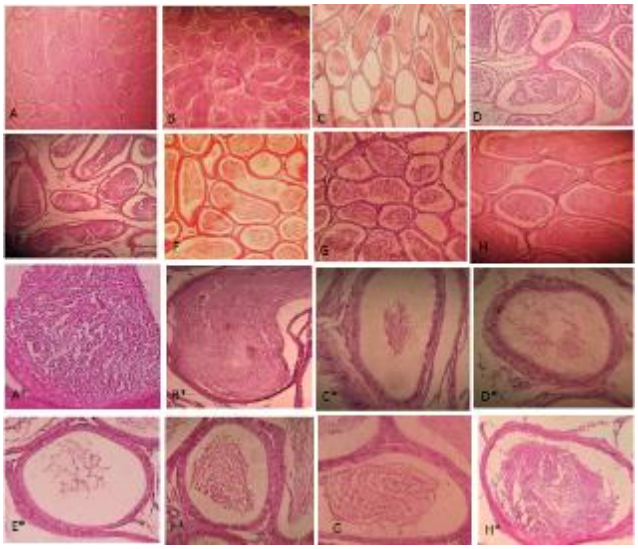


تصویر۲- مقایسه‌ی بیضه ۸ گروه آزمایشی

A گروه کنترل میانسال،B گروه کنترل جوان، C گروه دیابتی میانسال، D گروه دیابتی جوان، E گروه تیمار میانسال با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین، F گروه تیمار جوان با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین،G گروه تیمار میانسال با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین، H گروه تیمار جوان با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین

تصویر۳- مقایسه‌ی بافت اپیدیدم ۸ گروه آزمایشی

A گروه کنترل میانسال، B گروه کنترل جوان، C گروه دیابتی میانسال، D گروه دیابتی جوان، E گروه تیمار میانسال با دوز ۱۰-امپاگلیفلوزین، F گروه تیمار جوان با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین، G گروه تیمار میانسال با دوز ۲۵-امپاگلیفلوزین، H گروه تیمار جوان با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین. تصاویر بزرگنمایی۴۰ با علامت * در هر گروه نشان داده شده است (رنگ آمیزی هماتوکسین آئوزین).



تصویر۴- مقایسه‌ی بافت بیضه ۸ گروه آزمایشی

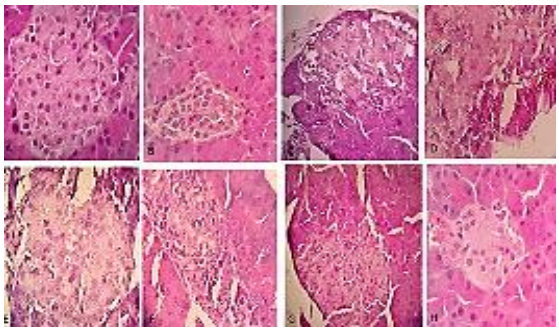
A گروه کنترل میانسال، B گروه کنترل جوان، C گروه دیابتی میانسال، D گروه دیابتی جوان، E گروه تیمار میانسال با دوز ۱۰-امپاگلیفلوزین، F گروه تیمار جوان با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین، G گروه تیمار میانسال با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین، H گروه تیمار جوان با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین. تصاویر بزرگنمایی۴۰ با علامت * در هر گروه نشان داده شده است (رنگ آمیزی هماتوکسین آئوزین).

نتایج هیستولوژی بافت پانکرانس: در تصویر ۵ بافت پانکرانس در گروه کنترل میانسال و جوان (A, B) سلول‌های آلفا و بتا متراکم است. سلول‌های آلفا در بخش حاشیه‌ای و سلول‌های بتا در بخش مرکزی مستقر شده است. در گروه دیابتی میانسال و جوان (C, D) بخش مرکزی بافت پانکرانس که محل تراکم سلول بتا است؛ تعدادی از سلول‌های بتا آترزی شده و تراکم

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

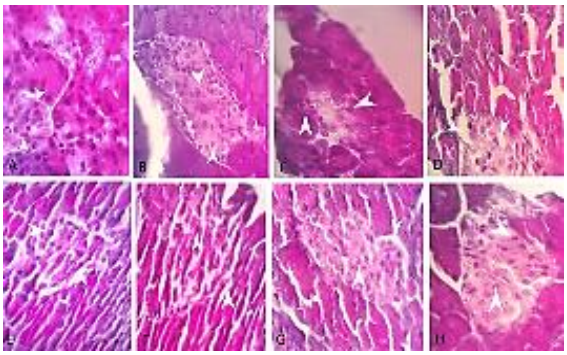
سلول‌ها در بخش مرکزی پانکراس کاهش یافته است. در گروه میانسال تیمار شده با دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین (E) کاهش قابل توجه سلول‌های بتا مشاهده می‌شود. در گروه جوان تیمار شده با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین تعداد بیشتری از سلول‌های بتا و نیز آلفا نسبت به دیگر گروهای تحت درمان مشاهده می‌شود. در تصویر ٦ بافت پانکراس به روش گومری رنگ آمیزی شده است که سلول‌های آلفا که در حاشیه هستند صورتی رنگ و سلول‌های بتا که در بخش مرکزی جزایر هستند به رنگ آبی مشاهده می‌شود.

مشاهدات بالینی و عوارض جانبی مصرف امپاگلیفلوزین بر رت‌های آزمایشی: عوارض میکروآنژیوپاتی ناشی از دیابت پس از یک مرحله هایپرگلایسمی شدید بروز می‌کند که عوارض چشمی به‌عنوان یک شاخص سنجشی مهم در تأیید ایجاد عوارض دیابت است. در تصویر ۷ رتینوپاتی در سه گروه رت (دیابتی، تیمار شده با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین و سالم) مقایسه شده است که مصرف دوز بالای امپاگلیفلوزین موجب کاهش رتینوپاتی شده است. بثورات و عارضه‌ی پوستی از دیگر عوارض جانبی و نادر درمان با امپاگلیفلوزین است که در تصویر ۸ (A) نشان داده شده است. از عوارض جانبی و مهم درمان با امپاگلیفلوزین عفونت‌های مجاری ادراری است که با افزایش میزان دفع گلوکز در ادرار، سبب دفع مکرر ادرار و پرنوشی می‌شود، در تصویر ۸ (B) عفونت‌های مجاری ادراری در رت تیمار شده با امپاگلیفلوزین نشان داده شده است. علاوه بر آن امپاگلیفلوزین حاوی لاکتوز است و در برخی نمونه‌ها عدم تحمل لاکتوز موجب تورم و نفخ می‌شود. تورم سکوم در تصویر ۸ (C) نشان داده شده است.



تصویر۵- مقایسه‌ی بافت پانکراس ۸ گروه آزمایشی

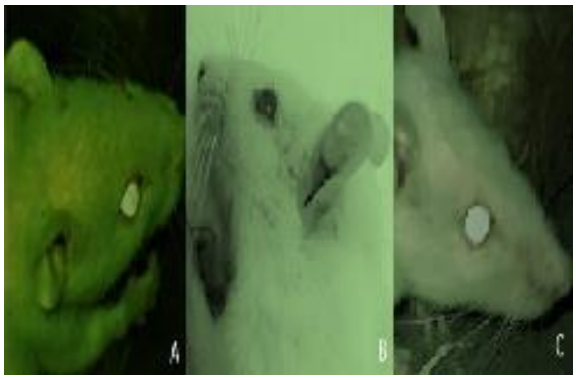
A گروه کنترل میانسال، B گروه کنترل جوان، C گروه دیابتی میانسال، D گروه دیابتی جوان، E گروه تیمار میانسال با دوز ۱۰امپاگلیفلوزین، F گروه تیمار جوان با دوز ۱۰امپاگلیفلوزین، G گروه تیمار میانسال با دوز ۲۵امپاگلیفلوزین، H گروه تیمار جوان با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین. تصاویر بزرگنمایی۴۰ با علامت * در هر گروه نشان داده شده است (رنگ آمیزی هماتوکسین آئوزین).



تصویر۶- مقایسه بافت پانکراس (رنگ آمیزی گومری) ۸ گروه آزمایشی

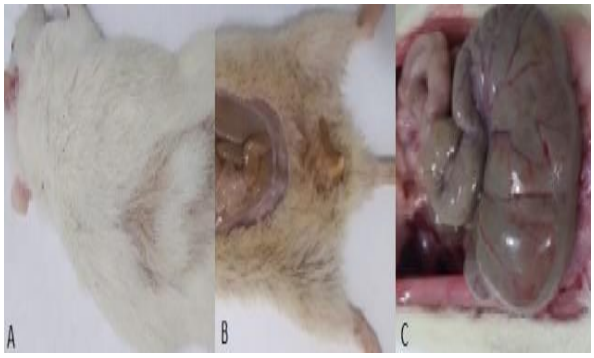
A گروه کنترل میانسال، B گروه کنترل جوان، C گروه دیابتی میانسال، D گروه دیابتی جوان، E گروه تیمار میانسال با دوز ۱۰امپاگلیفلوزین، F گروه تیمار جوان با دوز ۱۰امپاگلیفلوزین، G گروه تیمار میانسال با دوز ۲۵امپاگلیفلوزین، H گروه تیمار جوان با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین. تصاویر بزرگنمایی۴۰ با علامت * در هر گروه نشان داده شده است. فلش‌های سفید سلول‌های آلفا و بتا را نشان می‌دهد. سلول‌های آلفا صورتی رنگ، سلول‌های بتا بنفش است.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]



تصویر۷- بررسی رتینوپاتی دیابتی در سه گروه موش

A) در موش دیابتی، کاتاراکت دیابتی به‌صورت وسیع مشاهده می‌شود. B) بهبود وضعیت چشم رت تحت درمان با دوز ۲۵ امپاگلیفلوزین C) چشم رت کنترل سالم



تصویر۸- عوارض مصرف امپاگلیفلوزین در برخی از رت‌های تیمار شده

A) بثورات پوستی، B) عفونت مجاری ادراری، C) تورم سکوم مشاهده می‌شود.

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که داروی امپاگلیفلوزین علاوه بر کاهندگی قند خون بر عملکرد بیضه، حفظ سلول‌های بیضه و توانایی تولید اسپرم و هورمون‌های جنسی تأثیر مثبت دارد (جدول۳ و ٤) و از آنجایی که بیماری دیابت با تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و کاهش دفاع آنتی اکسیدانی اثرات مخربی بر ارگان‌های جنسی از جمله بیضه دارد. استرس اکسیداتیو باعث آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها، DNA و در نهایت عملکرد سلولی و بافتی می‌شود. استفاده از آنتی اکسیدان‌ها باعث کاهش استرس اکسیداتیو شده و میزان آسیب به بیضه را کاهش می‌دهد. مطالعات و شواهد جدیدی از خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی امپاگلیفلوزین به دست آمده است. امپاگلیفلوزین با مهار SGLT2 در پیشگیری یا کاهش شرایط استرس اکسیداتیو نقش مهمی ایفا می‌کند. از دیگر خواص ضد التهابی امپاگلیفلوزین کاهش وزن، کاهش التهاب بافت چربی، کاهش سطح اسید است [۱۲]. در مراحل اولیه‌ی دیابت مصرف امپاگلیفلوزین نقش به‌سزایی در کاهش قند خون دارد (جدول۱) و از آنجایی که سلول‌های اسپرم بالغ جهت فعالیت، متابولیسم و ظرفیت‌یابی وابسته به گلوکز هستند، که این امر نقش مهم گلوکز را در عملکرد باروری جنس نر نشان می‌دهد. جذب و متابولیسم گلوکز از سوی ناقلین گلوکز (که در افراد دیابتی نقش کلیدی در حفظ باروری مردان را دارد) دچار اختلال می‌شوند [۱۳]. همان‌طور که در این پژوهش نشان داده شد، دیابت موجب آتروفی بیضه و کاهش چشم‌گیر تولید اسپرم می‌شود (تصویر٤) و میزان هورمون‌های FSH, LH و تستوسترون کاهش می‌یابد و ناباروری را به‌دنبال دارد. مصرف دوز بالای امپاگلیفلوزین موجب بهبود توانایی جنسی و تولید اسپرم می‌شود. هیپوگنادیسم یکی از ویژگی‌های مشترک دیابت کنترل نشده است. عملکرد تولیدمثلی موجود زنده نسبت به تغییر وضعیت متابولیسم و ذخیره انرژی بسیار حساس است و شرایط متابولیکی نامطلوب معمولاً با ظرفیت تولیدمثل ناپایدار مرتبط است. بنابراین، هیپوگنادوتروپیسم و هیپوگنادیسم (در اثر نارسایی بیضه‌ای یا در اثر اختلال و بی‌نظمی در یک یا سطوح متعددِ محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد ایجاد می‌شود) از ویژگی‌های رایج دیابت تجربی است. در مردان دیابتی، کاهش ترشح هورمون LH، تغییر حساسیت به اثرات فیدبک منفی آندروژن‌ها، کاهش پاسخ‌های LH به گنادکتومی و ترشح ناکافی تستوسترون رایج است [١٤]. این پژوهش نشان داد رت‌های درمان شده با هر دو دوز امپاگلیفلوزین میزان زیادی گلوکز را از طریق ادرار دفع می‌کنند (نمودار۳ و ٤) و مسؤول این امر SGLT2 است که موجب جذب مجدد گلوکز در کلیه خواهد شد و کمتر از ۹۰ درصد گلوکز از طریق ادرار اولیه دفع می‌شود، توسعه‌ی بالینی مهار کننده‌های SGLT2 تحت عنوان کنترل

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

کننده‌ی هیپرگلیسمی نشان دهنده‌ی یک افزودنی مهم و قابل توجه برای طیف وسیعی از درمان‌های دیابت کنونی است [۱۵]. همه‌ی دوزهای امپاگلیفلوزین مانع از جذب مجدد گلوکز در ادرار می‌شود. دوز ۱۰ امپاگلیفلوزین مانع از جذب گلوکز فیلتر شده تا میزان ٤٠ درصد می‌شوند. درحالی‌که دوزهای بالاتر حداکثر ٦٠ درصد گلوکز فیلتر شده را مهار می‌کنند [١٦]. مهار کننده‌های SGLT2 عوامل درمانی جدید دیابت نوع دو هستند که باعث دفع گلوکز از طریق ادرار می‌شوند و از فشارخون بالا در حیوانات دیابتی و سمیت گلوکز جلوگیری می‌کنند و از آنجایی که مستقل از ترشح انسولین عمل می‌کنند، تحت تأثیر کاهش عملکرد سلول بتا یا حساسیت به سیگنالینگ انسولین قرار نمی‌گیرند [۱۸، ۱۷]. همان‌طور که نتایج این پژوهش نشان داد مصرف دوز بالای امپاگلیفلوزین موجب حفظ یکپارچگی سلول‌های بتا می‌شود (تصویر ٥، جدول ٦) و سطح انسولین ترشحی را بالا می‌برد (جدول ۱)، درمان با SGLT2i موجب حفظ عملکرد و یکپارچگی سلول‌های بتا و آلفا جزایر لانگرهانس پانکرانس و نیز حفظ گلوکاگون می‌شود. این شواهد نشان می‌دهد که درمان با ایمپاگلیفلوزین دو سازوکار اصلی دخیل در هموستاز گلوکز را حفظ می‌کند [۲۰، ۱۹]. هر دو دوز امپاگلیفلوزین اثری بر کاهش پروفایل لیپیدی رت‌های تیمار شده نداشت (جدول ۲). یک نکته‌ی مهم و محدود کننده ی درمان با SGLT2i هیپرکلسترولمی مشاهده شده در رت‌های صحرایی که توسط درمان با امپاگلیفلوزین بهبود نیافته است و پیشنهاد شده برای درمان سندرم متابولیک دیابت نوع دو از دارویی ترکیبی که حاوی SGLT2i و داروی کاهنده‌ی چربی استفاده شود [۲۱]. در نمودار ۱ و ۲ نشان داده شد مصرف هر دو دوز امپاگلیفلوزین موجب کاهش نسبی وزن در گروهای تیمار نسبت به گروه کنترل می‌شود. درحالی‌که برخی از داروهای ضد قندخون منجر به افزایش وزن می‌شوند، درمان با امپاگلیفلوزین با کاهش وزن بدن در حیوانات چاق و غیر چاق می‌شود [۲۲]. همان‌طور که (در جدول ٥) نشان داده شد سلول‌های بافت بیضه گروهای دیابتی دچار آپپتوز و مرگ سلولی شده‌اند و فرآیند اسپرم‌زایی و تولید سلول‌های زایا مختل شده است. بسیاری از عوامل کاهش دهنده‌ی باروری مردان رشد نامناسب اندام‌های تولیدمثلی، کاهش تعداد اسپرم‌های طبیعی، تحرک اسپرم‌های آسیب دیده، حرکت غیر طبیعی اسپرم و کاهش واکنش آکروزوم است. همچنین تنظیم کاهشی هورمون‌های دخیل در اسپرماتوژنز، ممکن است مرگ آپوپتوتیک سلول‌های زایا را القاء کند [۲۳]. نتایج (جدول ۳) نشان داد مصرف امپاگلیفلوزین موجب افزایش هورمون‌های جنسی در رت‌های تحت درمان می‌شود. پژوهشگران در سال ۲۰۲۰ اثر ترکیبی داروی امپاگلیفلوزین و کلسیپوتریول بر مسمومیت ناشی از کادمیوم در بیضه موش صحرایی را مورد بررسی قرار دادند. به این نتیجه رسیدند که درمان با امپاگلیفلوزین باعث افزایش قابل توجه تستوسترون سرم، FSH و LH در مقایسه با گروه تحت درمان با کلسیپوتریول می‌شود، که به‌دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی امپاگلیفلوزین است که باعث کاهش اثرات سمی کادمیوم در سنتز آندروژن می‌شود [٢٤]. با توجه به (جدول‌های ۱ و ۲) عدم درمان امپاگلیفلوزین بر روی کلسترول و چربی خون بالا سطح لپتین و آدیپونکتین با درمان امپاگلیفلوزین بهبود نیافت. سباستین استیون و همکاران در سال ۲۰۱۷ در پژوهش خود به این نتیجه رسیدند که سطح کلسترول، LDL، HDL و تری‌گلیسرید رت‌های درمان شده با امپاگلیفلوزین بالاتر از رت‌های دیابتی لاغر درمان نشده بود و هایپرکلسترولمی شدید در گروهای آزمایشی مشاهده شد [۲۵].

(تصویر ۸) مشاهدات بالینی در گروهای تحت درمان با امپاگلیفلوزین نشان می‌دهد، دفع گلوکز بالا در ادرار با افزایش عفونت‌های ادراری همراه است. شایع‌ترین عوارض جانبی امپاگلیفلوزین عفونت‌های دستگاه ادراری و قارچی در دستگاه تناسلی مردان و بخصوص در زنان است. گلیکوزوری باعث از دست دادن بیش از حد آب بدن به‌وسیله ادرار و در نتیجه منجر به کم آبی بدن می‌شود که دیورز اسموتیک را ایجاد می‌کند و در افراد مسن با کاهش فشار خون همراه است [۲۷، ۲٦]. امپاگلیفلوزین در بیماران مبتلا به دیابت به‌دلیل محافظت از قلب و عروق به‌صورت فزاینده‌ای محبوب است، ولی در برخی از گروه بیماران دارای اثرات سوء است که از فواید آن بیشتر است. کتواسیدوز دیابتی (DKA) که در اثر کمبود انسولین ایجاد

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

می‌شود از عوارض جانبی نادر و تهدید کننده‌ی دیابتی‌های نوع ۱ و ۲ ناشی از مصرف امپاگلیفلوزین است و با افزایش تعداد آنیون‌ها به نسبت کاتیون‌ها (که نشان دهنده‌ی اسیدوز است) تشخیص داده می‌شود. نکته‌ی مهم در زمان ارایه‌ی داروهای جدید علاوه بر آگاهی دادن از مزایا بیان مضرات و عوارض جانبی دارو لازم و ضروری است [۲۹، ۲۸]. در تصویر ۸ تورم سکوم در رت تیمار شده با امپاگلیفلوزین مشاهده می‌شود. هر قرص ۱۰ میلی‌گرم امپاگلیفلوزین حاوی ۱۵٤/۳ میلی‌گرم لاکتوز مونوهیدرات است. در افرادی که عدم تحمل لاکتوز شیرین دارند، باید از مصرف این دارو اجتناب کنند، زیرا موجب نفخ، تجمع گاز در معده و روده، گرفتگی شکم و اسهال می‌شود [۳۰].

افراد جوان مبتلا به دیابت نوع دو، کنترل متابولیک ضعیف‌تری دارند و در معرض فاکتورهای خطر بیشتری برای ایجاد رتینوپاتی در مقایسه با همتایان مبتلا به دیابت در سنین بالاتر هستند، بنابراین دیابت در افراد جوان باید زود تشخیص داده شود و از آن جا که دیابت نوع دو زود هنگام به صورت تهاجمی است. درمان زود هنگام بیماری از بروز عوارض دیابت جلوگیری می‌کند. سنی که در آن بافت‌ها در معرض هیپرگلیسمی قرار می‌گیرند در نتایج حاصل تأثیرگذار است. هیپرگلیسمی تولید عوامل رگ‌زا مانند VEGF و IGF-I را در افراد جوان کمتر از افراد مسن تحریک می‌کند و عاملی است که افراد جوان را مستعد ابتلا به رتینوپاتی دیابتی در مقایسه با افراد مسن می‌کند. شیوع بیشتر نوروپاتی و بیماری‌های عروقی در افراد دیابتی مسن را می‌توان با افزایش سن توضیح داد، زیرا کهنسالی خود عامل خطری برای این دو عارضه است. بیماران دیابتی مسن دارای فشار خون غیرقابل کنترل شبانه هستند که خطرات بالاتر قلبی عروقی و نارسایی قلبی ایجاد می‌کند [۳۱]. در این پژوهش اثر دوز بالای امپاگلیفلوزین بر بیضه‌ی رت‌های جوان دیابتی حفاظتی است و باعث حفظ عملکرد اسپرم‌زایی بیضه می‌شود. کاهش وزن ناشی از مصرف امپاگلیفلوزین با از دست دادن چربی و کاهش گلوکز خون موجب افزایش هورمون تستوسترون و به دنبال آن FSH و LH می‌شود و عملکرد اسپرم‌زایی در بیضه بازسازی می‌شود. درمان دیابت در سنین پایین‌تر و جوانی با افزایش بهبود کیفیت زندگی جنسی همراه است. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که متابولیسم گلوکز برای سلول‌های اسپرم بسیار مهم است و دیابت نوع ۱ یا نوع ۲ می‌تواند تأثیرات مضری بر باروری مردان، به‌ویژه کیفیت اسپرم، تحرک اسپرم، یکپارچگی DNA اسپرم و ترکیبات آن داشته باشد. پلاسمای منی افراد دیابتی ممکن است بر فرآیند اپی ژنتیکی در طول اسپرماتوژنز تأثیر بگذارد و این اختلال در تنظیم اپی ژنتیکی از طریق سلول‌های زایای جنس نر به بیش از یک نسل منتقل شود که به نوبه خود خطر ابتلا به دیابت را در فرزندان افزایش می‌دهد. در افزایش چشمگیر دیابت (یکی از اختلالات متابولیک انسان) تأثیر عوامل محیطی بر روی سلول‌های زایا موضوعی مهم است. تغذیه و میزان متابولیسم والدین، عوامل تعیین کننده‌ای برسلامت فرزندان تا بزرگسالی است. اثرات دیابت مادری یا پدری، اهمیت تحقیقات پیرامون تأثیرات دیابت بر باروری مردان و سلامت فرزندان را برجسته کرده است. اگرچه توجه زیادی به پیامدهای بالقوه وراثت نسلی برای سلامتی انسان شده است، اما تاکنون به میزان کمی به این موضوع پرداخته شده است، در مطالعات آینده مدل‌های حیوانی که طی چند نسل دیابت را از پدر یا مادر به ارث برده یا از وراثت اپی ژنتیکی بین نسلی به‌دست آمده است، قابل توجه است [۳۲].

دیابت با اختلال در اسپرماتوژنز و ناباروری در مردان همراه است. بنابراین امپاگلیفلوزین علاوه بر کاهندگی قندخون و افزایش سطح انسولین به‌عنوان درمان ناباروری در افراد دیابتی استفاده شود. استرس اکسیداتیو علت مهم بسیاری از عوارض شناخته شده و ناشناخته منجر به ناباروری در مردان محسوب می‌شود. استرس اکسیداتیو زمانی روی می‌دهد که تعادل میان اکسیژن فعال و آنتی اکسیدان‌ها به نفع اکسیژن فعال از بین برود. به همین علت تجویز آنتی اکسیدان‌ها برای کنترل عوارض منجر به ناباروری در مردان بسیار مرسوم است. همچنین بررسی دقیق و گسترده اثرات استفاده از آنتی اکسیدان‌ها در درمان ناباروری مردان ضروری است. (سینوریپا) داروی ترکیبی خوراکی متشکل از امپاگلیفلوزین و متفورمین برای درمان دیابت نوع دو است. بنابراین مطالعات آینده درباره تأثیرات این دارو بر

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

عملکرد جنسی که علاوه بر دارا بودن فواید امپاگلیفلوزین، به واسطه‌ی ترکیبی بودن با متفورمین روند درمان را بهبود می‌بخشد، بسیار پرطرفدار و با اهمیت خواهد بود.

نتیجه‌گیری

افرادی که مصرف امپاگلیفلوزین را در سنین پایین و مراحل ابتدایی دیابت شروع می‌کنند، از مزایای و فواید بیشتری برخوردار خواهند شد. دوز بالای امپاگلیفلوزین تاثیرات بیشتری را بر کاهش قند خون، حفظ مورفولوژی بیضه و افزایش سطح هورمون‌های جنسی و حفظ توانایی باروری دارد. درمان با امپاگلیفلوزین بر کیفیت، زنده‌مانی، حفظ حالت طبیعی سر و دم اسپرم تأثیر دارد. امپاگلیفلوزین با دفع گلوکز از طریق ادرار موجب کاهش قند خون و کاهش وزن می‌شود. در حفظ و یکپارچگی سلول‌های بتا و نیز ترشح انسولین نقش به‌سزایی دارد. امپاگلیفلوزین بر پروفایل لیپیدی و کاهش کلسترول نقشی ندارد. با داشتن خاصیت آنتی اکسیدانی، میزان آسیب به بیضه را کاهش می‌دهد.

منبع تأمین هزینه انجام طرح: کلیه‌ی بخش‌های پایان‌نامه دکترای اینجانب در آزمایشگاه رازی دانشگاه علوم تحقیقات با هزینه‌ی گرنت پژوهشی و هزینه‌های شخصی بوده است.

سپاسگزاری

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه دکترای اینجانب است. تمامی آزمایش‌ها در آزمایشگاه رازی دانشگاه علوم تحقیقات با یاری استادان و کارشناسان آزمایشگاه صورت گرفته است. از تمامی افرادی که مرا در این امر مهم یاری نموده‌اند تشکر می‌نمایم.

مآخذ

1. Saul M, Genuth Jerry P. Palmer David M. *Nathan. classification and diagnosis of diabetes*, National Diabetes Data Group. 3rd Edition, chapter1. Diabetes in America 2015; 1-39.
2. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Banting Lecture Diabetes* 2009; 58: 773-795.
3. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1127e33.
4. Bekele BB, Manzar D, Alqahtani M, Pandi Perumal SR. Diabetes mellitus, metabolic syndrome and physical activity among Ethiopians: A systematic review. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2021; 15: 257-265.
5. Schorling OK, Clark D, Zwiener I, Kaspers S, et al. Pooled Safety and Tolerability Analysis of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Ther* 2020; 37:3463-3484.
6. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, et al. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia* 2019; 63:453–461.
7. Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, Keogh EJ, Knobil E. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypopthalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1978; 202:631-3.
8. Divall SA, Divall SA, Williams TR, Carver SE, Koch L, Bruning JC, et al. Divergent roles of growth factors in the GnRH regulation of puberty in mice. *Clinical Investigation* 2010; 120:2900–2909.
9. Abbasi Z, Tabatabaei F, Mazaheri Y, Barati F, Morovvati H. Effects of sesame oil on the reproductive parameters of diabetes mellitus-induced male rats. *The world journal of men's health* 2013; 31: 141-149.
10. Apichakan S, Supatcharee A, Jaturon B, Wannisa S. Testicular histopathology and phosphorylated protein changes in mice with diabetes induced by multiple-low doses of streptozotocin: An experimental study. *IntJ Reprod* 2018; 16: 235-246.
11. Ahmed KM, Hany BM, Remon ES, Maaly A. Effect of the combination between empagliflozin and calcipotriol on cadmium-induced testicular toxicity in rats. fficial *Journal of Egyptian Society for Physiological Sciences* 2020; 40: 15-31.
12. Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, Marañón AMD, Iannantuoni F, Escribano-López I, López-Domènech S, et al. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress and Inflammation in Type 2 Diabetes : The Battle Continues. *Journal Clin Med* 2019; 8: 1385.
13. Perez-Crespo M, Pintado B, Gutierrez-Adan A. Scrotal heat stress effects on sperm viability, sperm DNA integrity, and the offspring sex ratio in mice. *Mol Reprod Dev* 2008; 75: 40-7.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

expression in the male reproductive organs of rats. *Toxicological Sciences* 2004;85: 675_682.
24. Wen Yu, Zhipeng Xu, Qingqiang Gao, Yang Xu, Bing Wang, Yutian Dai. Protective role of wogonin against cadmium induced testicular toxicity: Involvement of antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways. *Life Sci* 2020; 258:118192.
25. Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, Kashani F, Roohani S, et al. The SGLT2 inhibitor Empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats. *Redox Biology* 2017; 13: 370–385.
26. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Hass M D S. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin. *Nutr Diabetes* 2014; 4:e143.
27. Xiang-Yang Liu, Ning Zhang , Rui Chen , Jia-Guo Zhao, Pei Yu. Efficacy and safety of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials for 1 to 2 years. *Meta-Analysis J Diabetes Complications* 2015; 29: 1295 -303.
28. Pearce B, Slaten A, Mitchell M. Euglycemic diabetic ketoacidosis caused by Empagliflozin. American College of Chest Physicians. *Published by Elsevier Inc* 2020; 158: 907A.
29. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, John B Buse, Samuel S Engel, Jyotsna Garg, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type2 diabetes. *Randomized Controlled Trial N Engl J Med* 2015; 373: 232_42.
30. Sizar O, Podder V, Talati R. Empagliflozin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021; Bookshelf ID: NBK532925.
31. Unnikrishnan R, Anjana RM, Amutha A, Ranjani H, Jebarani S, Ali MK, et al. Younger-onset versus older-onset type 2 diabetes: Clinical profile and complications. *Journal of Diabetes and its Complications* 2017; 31: 971-975.
32. Guo-Lian Ding YL, Miao-E Liu, Jie-Xue Pan, Meng-Xi Guo, Jian-Zhong Sheng, He-Feng Huang. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl* 2015; 17: 948–953
14. Castellano Juan M, Navarro Victor M, Ferna ́ ndez Rafael, Roa Juan, Vigo Eva, Rafael Pineda et al. Expression of Hypothalamic KiSS-1 System and Rescue of Defective Gonadotropic Responses by Kisspeptin in Streptozotocin-Induced Diabetic Male. *Diabetes* 2006; (55): 2602-10.
15. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, Mayoux E, Platt K, Powell DR, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306:F188–F93.
16. Vivian EM. Dapagliflozin: A new sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2015; 72:361-72.
17. Oelze M, Kröller-Schön S, Welschof P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS One* 2014; 9: e112394.
18. Scheen AJ, Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence. *Diabetes Metabolism* 2014; 40: S4–S11.
19. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes, *Journal Clin Invest* 2006; 116:1802–1812.
20. Tokuyama Y, Sturis J, DePaoli AM, Takeda J, Stoffel M, Tang J, et al. Evolution of beta-cell dysfunction in the male Zucker diabetic fatty rat. *Diabetes* 1995; 44: 1447–1457.
21. Jufvas A, Sjödin S, Lundqvist K, Amin R, Vener AV, Strålfors P. Global differences in specific histone H3 methylation are associated with overweight and type 2 diabetes. *Clin Epigenetics* 2013; 5:15.
22. Michel MC, Mayoux E, Vallon V. A comprehensive review of the pharmaco dynamics of the SGLT2 inhibitor Empagliflozin in animals and humans. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2015; 388: 801-16.
23. Fukushima T, Kato M, Adachi T, Hamada Y, Horimoto M, Komiyama M, et al. Effects of sulfasalazine on sperm acrosome reaction and gene.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]

Effects of Empagliflozin on Sexual Function, Testicular Histology and Biochemical Parameters in Young and Middle-Aged Diabetic Rats of Type2

Parisa Dana[1], Nasim Hayati Rodbari[1*], Parichehreh Yaghmaei[2], Zahra Haj Ebrahimi[3]

1. *Department of Cellular and Developmental Animal Biology, college of convergent sciences and Technologies, Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*
2. *Department of Physiology Animal Biology, college of convergent sciences and Technologies, Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*
3. *A&S Research Institute, Ministry of Science Research and Technology, Tehran, Iran*

ABSTRACT

Background: Empagliflozin, selective glucose-sodium inhibitor of the latest drugs in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes induced hypogonadism disrupts sexual function. There is a direct relationship between reducing blood glucose and reduced libido. In this project, the anti-diabetic drug Empagliflozin in addition to treatment has been studied, in terms of effect on sexual function.
Methods: Type 2 diabetes with injection of 60 mg/kg streptozotocin per body weight was create intraperitoneally. The primary diabetes was treated with two doses of 10 and 25 mg/kg Empagliflozin per body weight. Sexual hormones, biochemical parameters and lipid profile were measured. Evaluation of Sperm parameters and morphological studies were performed on testicular tissue, pancreas and epididymis. Data were analyzed by one-way ANOVA in SPSS software version 22 and $P<0.05$ was considered as a significant level.
Results: Empagliflozin significantly increases the quality, survival and natural state of sperm head and tail. Empagliflozin reduces weight in diabetic rats. Empagliflozin Without increasing hyperglycemia by reducing blood glucose affects steroidogenesis, maintains fertility strength in testicles, and increases the level of sex hormones. Empagliflozin significantly increases insulin secretion. Empagliflozin maintains and integrity of pancreatic beta cells. Empagliflozin has no effect on lipid profile.
Conclusion: Empagliflozin in addition positive effects on the treatment of diabetes in the early stage improves sexual function in adult rats.

Keywords: Empagliflozin, sex hormones, histology, testis, diabetic of type2

* Shohadaye Hesarak blvd, Daneshgah Square, The end of Sattari Highway, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. Postal Code: 1477893855. Phone:+9844865179-82, Email: nasimhayati@yahoo.com

Copyright © 2021 Iranian Journal of Diabetes and Metabolism and Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-06-13]