

Original Article

The effect of exercise and Spirulina supplementation on serum sex hormones, oxidative stress, and Bax and Bcl-2 expression in testicular tissue of diabetic rats

Asma Rezaeeian¹ , Zeinab Rezaee^{2*} 

¹Msc Student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

²Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 14 Jul 2026

Revised: 23 Aug 2026

Accepted: 26 Aug 2026

ePublished: 21 Oct 2026

Keywords:

- Fasting blood glucose
- Malondialdehyde
- Streptozotocin
- Testosterone

Abstract

Background. Sexual dysfunction is a common complication in men with diabetes. This study aimed to investigate the effect of exercise and spirulina supplementation on the expression of Bax and Bcl-2 genes, oxidative stress indices in testicular tissue, and serum sex hormone levels in diabetic rats.

Methods. A total of 35 male Wistar rats were selected and divided into 5 groups: (1) Control group, (2) Diabetes group (streptozotocin at a dose of 50 mg/kg), (3) Diabetes+Exercise group (streptozotocin+treadmill running for 6 weeks), (4) Diabetes+Spirulina group (streptozotocin+500 mg/kg Spirulina daily), and (5) Diabetes+Exercise+Spirulina group. Serum hormone levels were assessed using ELISA, oxidative stress indices in testicular tissue were measured by spectrophotometry, and the expression of Bax and Bcl-2 genes was evaluated using RT-PCR.

Results. The results of the present study demonstrated that diabetes induction led to a significant decrease in serum levels of testosterone, follicle-stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH), as well as a significant reduction in body weight and testicular index. Additionally, a significant decrease in antioxidant activity (SOD, CAT, and GPx), an increase in MDA levels, and an upregulation in Bax expression were observed, while Bcl-2 expression was significantly downregulated ($P < 0.001$). In contrast, therapeutic interventions, especially exercise +Spirulina, significantly ameliorated diabetes-induced disturbances compared to the diabetes group ($P \leq 0.05$).

Conclusion. The combination of exercise and Spirulina supplementation, through improvement in sex hormone secretion, control of oxidative stress, and modulation of apoptotic pathways in testicular tissue, may be effective in attenuating reproductive disorders in diabetic subjects.

Practical Implications. The findings of this study support the combined effects of exercise and Spirulina as a non-pharmacological strategy for managing diabetes-related reproductive disorders. This interventional approach may be beneficial in the clinical management of fertility impairments in diabetic patients by improving hormonal balance, reducing oxidative stress, and inhibiting testicular tissue apoptosis.

How to cite this article: Rezaeeian A, Rezaee Z. The effect of exercise and Spirulina supplementation on serum sex hormones, oxidative stress, and Bax and Bcl-2 expression in testicular tissue of diabetic rats. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*.2026; 48(5): doi:10.34172/mj.026.35447. Persian.

*Corresponding author; Email: z.rezaee2009@yahoo.com , z.rezaee@spr.ui.ac.ir

© 2026 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

Diabetes mellitus often leads to male reproductive complications, including sexual dysfunction and infertility, driven by persistent hyperglycemia-induced oxidative stress. The testes are highly vulnerable to this damage due to their metabolic activity and membrane composition rich in polyunsaturated fatty acids, making them susceptible to lipid peroxidation. This oxidative stress reduces the production of testosterone and triggers the apoptosis of germ cells through disruption of the pro-apoptotic and anti-apoptotic protein family balance. Given the rising global prevalence of diabetes, effective therapeutic strategies are urgently needed. This study aimed to investigate the effects of aerobic exercise and Spirulina supplementation on diabetes-induced changes in sex hormone levels and apoptotic gene expression in testicular tissue in a rat model of diabetes.

Methods

This experimental study was conducted using 35 adult male Wistar rats, weighing approximately 200-220 g. The animals were randomly allocated into 5 equal groups (n=7 per group): (1) Control group, which received a single i.p. injection of saline, (2) Diabetes (D) group, which received a single i.p. injection of streptozotocin (STZ) at a dose of 50 mg/kg body weight, (3) Diabetes+Exercise (D+E) group, which underwent 6-week treadmill running, 14 cm/s for 20 minutes up to 20 cm/s and 40 minutes, (4) Diabetes+Spirulina (D+S) group, which received a daily oral gavage of spirulina at a dose of 500 mg/kg body weight, and (5) Diabetes+Exercise+Spirulina (D+E+S) group, which underwent the treadmill exercise and received the daily oral Spirulina supplementation. At the end of the 6-week intervention, all animals were deeply anesthetized, and their blood samples were collected from the tail vein. Then, the animals were sacrificed, and the testes were immediately excised.

The testicular index was calculated as the ratio of testicular weight to body weight. Serum levels of testosterone, follicle-stimulating hormone (FSH), and

luteinizing hormone (LH) were quantitatively determined using commercially available rat-specific Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kits, following the manufacturer's instructions. For the assessment of oxidative stress, testicular tissue homogenates were prepared. The activities of the key antioxidant enzymes, Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT), and Glutathione Peroxidase (GPx), were measured using spectrophotometric methods.

The level of lipid peroxidation was assessed by measuring Malondialdehyde (MDA) levels, using the thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay. Finally, total RNA was extracted from testicular tissue samples, and the expression of the pro-apoptotic Bax and anti-apoptotic Bcl-2 genes was quantified using RT-PCR. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to analyze the data, followed by Tukey's post-hoc test for multiple group comparisons. A *P* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A highly significant ($P<0.001$) decrease in body weight and a significant decrease in the testicular index were observed in the diabetic group compared to the healthy control group. Serum levels of testosterone, FSH, and LH were all significantly reduced in the diabetic group compared to the control group. The activities of the enzymatic antioxidants SOD, CAT, and GPx were significantly lower in the diabetic group. Concurrently, the level of MDA was markedly elevated, indicating extensive oxidative damage to the cell membranes.

At the molecular level, the expression of the Bax gene was significantly upregulated, while the expression of the anti-apoptotic Bcl-2 gene was significantly downregulated in the diabetic group ($P<0.05$). The administration of the therapeutic interventions resulted in significant amelioration of these diabetic complications. While the individual interventions (exercise or Spirulina) led to modest but significant improvements, the most compelling and consistent results were observed in the combined treatment group. In the D+E+S group, the body

weight and testicular index were significantly restored towards normal levels. The hormonal profile was also significantly improved, with the combined intervention leading to significant increases in serum testosterone, FSH, and LH levels compared to the diabetic group.

In the testicular tissue, the combination of exercise and Spirulina regimen was most effective in reducing oxidative stress, as demonstrated by a significant increase in SOD, CAT, and GPx activities and a significant decrease in MDA levels compared to the untreated diabetic group. Critically, the combined strategy was the most effective in modulating apoptosis, as it led to a significant downregulation of Bax gene and a significant upregulation of Bcl-2 gene expression compared to the diabetic group.

Conclusion

The findings of this study provide compelling evidence that the combination of aerobic exercise

and oral Spirulina supplementation can serve as an effective intervention to mitigate the detrimental effects of diabetes on male testicular function. The diabetes-induced disturbances in sex hormone secretion, oxidative stress, and apoptotic signaling were significantly counteracted by the combined group. The synergistic effect observed can be attributed to the complementary mechanisms of action of each intervention. In other words, exercise enhances the antioxidant capacity of the body and improves glucose homeostasis, while Spirulina, rich in phycocyanins and other antioxidants, provides potent direct scavenging of free radicals. This combined approach appears to be crucial for creating favorable testicular function by reducing oxidative stress, which in turn preserves steroidogenic function and protects germ cells from apoptosis. Consequently, this intervention may be a promising non-pharmacological strategy to treat reproductive disorders in diabetic patients.

تأثیر ورزش و مکمل اسپیرولینا بر هورمون‌های جنسی سرمی، استرس اکسیداتیو و بیان Bax و Bcl-2 در بافت بیضه موش‌های دیابتی

رضائیان، اسما^۱، رضایی، زینب^{۲*} .id

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه اصفهان، اصفهان. ایران
^۲ گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه اصفهان، اصفهان. ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۵/۴/۲۲
اصلاح نهایی: ۱۴۰۵/۶/۱
پذیرش: ۱۴۰۵/۶/۴
انتشار برخط: ۱۴۰۵/۷/۲۹

کلیدواژه‌ها:

- گلوکز خون ناشتا،
- استرپتوزوتوسین
- مالون‌دی‌آلدئید
- تستوسترون

چکیده

زمینه. اختلال در عملکرد جنسی، از عوارض شایع هایپرگلیسمی در مردان مبتلا به دیابت است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر ورزش و مکمل‌گیری اسپیرولینا بر بیان ژن‌های Bax و Bcl-2 و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت بیضه و هورمون‌های جنسی سرمی در موش‌های دیابتی می‌باشد.

روش کار. سی و پنج سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۵ گروه تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل، (۲) گروه دیابت (دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، (۳) گروه دیابتی+ورزش (استرپتوزوتوسین+دویدن روی تردمیل به مدت ۶ هفته)، (۴) گروه دیابتی+اسپیرولینا (استرپتوزوتوسین+۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسپیرولینا در روز)، و (۵) گروه دیابتی+ورزش+اسپیرولینا. هورمون‌های سرمی به روش الایزا، شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت بیضه به روش اسپکتروفتومتری و بیان ژن‌های Bax و Bcl-2 به روش RT-PCR ارزیابی شد.

یافته‌ها. نتایج نشان داد که القای دیابت منجر به کاهش معنادار سطح سرمی هورمون‌های تستوسترون، محرک فولیکول و لوتئینه‌کننده، کاهش معنادار وزن بدن و شاخص بیضه، کاهش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی (CAT، SOD و GPx) و افزایش سطح MDA و بیان Bax شد، در حالی که بیان Bcl-2 کاهش یافت ($P<0.001$). در مقابل، مداخلات درمانی به‌ویژه روش ترکیبی ورزش+اسپیرولینا، به‌طور معناداری در بهبود اختلالات ناشی از دیابت نسبت به گروه دیابت اثر داشت ($P\leq 0.05$).

نتیجه‌گیری. ترکیب ورزش و مکمل‌گیری اسپیرولینا با بهبود ترشح هورمون‌های جنسی، کنترل استرس اکسیداتیو و مسیرهای منجر به آپوپتوز در بافت بیضه، می‌تواند در کاهش اختلالات تولید مثلی در نمونه‌های دیابتی مؤثر باشد.

پیامدهای عملی. نتایج این مطالعه از اثر ترکیبی ورزش و اسپیرولینا به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی برای کنترل اختلالات تولیدمثلی مرتبط با دیابت حمایت می‌کند. این روش مداخله‌ای می‌تواند از طریق بهبود تعادل هورمونی، کنترل استرس اکسیداتیو و آپوپتوز بافت بیضه، در مدیریت بالینی اختلالات باروری نمونه‌های دیابتی مفید باشد.

مقدمه

کمبود انسولین و افزایش قند خون در بیماری دیابت، باعث آسیب به ساختارهای مختلف دستگاه تولیدمثل مردان نظیر بیضه‌ها می‌شود، که می‌تواند عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد را مختل کند.^۱ هیپوگنادیسم، سندرم بالینی مرتبط با ترشح پایین تستوسترون در مردان است که با کاهش در قدرت بدنی، میل جنسی، کیفیت مایع منی و عملکرد تولیدمثلی، حدود ۳۷ تا ۵۷ درصد مردان مبتلا به دیابت ملیتوس را تحت تأثیر قرار

می‌دهد.^۲ هورمون تستوسترون و متابولیت‌های آن به‌عنوان تنظیم‌کننده کلیدی عملکرد نعوظ و رفتار جنسی مردان مطرح است و هورمون محرک فولیکول، از طریق سلول‌های سرتولی در اسپرماتوژنز تأثیر دارد.^۳

هورمون لوتئینه‌کننده نیز با تأثیر بر عملکرد سلول‌های لیدیگ بیضه، شاخص مهمی از عملکرد جنسی و تولیدمثل مردان می‌باشد. با این حال، عدم اختلاف معنادار در مراحل اولیه ابتلا به دیابت (کمتر از ۲ ماه)، در سطوح سرمی شاخص‌های مؤثر در

* نویسنده مسؤول: ایمیل: z.rezaee@spr.ui.ac.ir, z.rezaee2009@yahoo.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

عملکرد جنسی موش‌های دیابتی نسبت به موش‌های سالم نیز گزارش شده است.^۱

فرآیند مداوم اسپرماتوژنز در جنس نر، نشان‌دهنده نیازمندی‌های بالا به انرژی و فعالیت متابولیک منحصر به فرد در سلول‌های زایا است، که بافت بیضه را به یک اندام بسیار حساس نسبت به هر گونه عدم تعادل در محیط داخلی یا محرک‌های خارجی تبدیل می‌کند.^۲ بنابراین، هایپرگلیسمی با برهم زدن تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در بافت بیضه، می‌تواند کاسپازها و واسطه‌های التهابی را تحریک کرده و با ایجاد اختلال در عملکرد فیزیولوژیک سلول‌های بیضه، روند اسپرماتوژنز را مختل کند.^۳

همچنین، هایپرگلیسمی مزمن ناشی از دیابت با اختلال در تعادل مسیرهای ضدآپوپتوز و پروآپوپتوز مرگ سلولی را در بافت‌های مختلف از جمله اندام تناسلی تحریک می‌کند. در سطح ملکولی، کاهش نسبت Bcl-2/Bax به‌عنوان شاخص تعیین‌کننده حساسیت سلول به مرگ برنامه‌ریزی شده مطرح است.^۴ در واقع، دیابت شیرین و سایر اختلالات متابولیک در مردان، به‌طور عمده از طریق دو مکانیسم اصلی شامل افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-بیضه، سبب تخریب اندام جنسی، افزایش نرخ ناباروری و اختلال در اسپرماتوژنز می‌شود. از آنجا که غلظت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در سیتوپلاسم و سیستم ترمیم DNA در هسته اسپرم‌ها پایین است، نسبت به استرس اکسیداتیو بسیار آسیب‌پذیر هستند.^۵

اسپیروولینا یک ریزجلبک غنی از پروتئین، اسیدهای چرب ضروری، ویتامین‌ها و ترکیبات زیست‌فعال مانند فیکوسیانین و پلی‌ساکاریدها است که دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضددیابتی است.^۶ کاهش گلوکز خون، پروفایل لیپیدی و کنترل وزن پس از مصرف مکمل اسپیرولینا در موش‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل گزارش شده است.^۷ همچنین، در بررسی اثر دوزهای مختلف مصرف اسپیرولینا، بهبود پاسخ‌های ضد التهابی و عملکرد جنسی در دوزهای بالا (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) نسبت به دوزهای پایین (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، مشاهده می‌شود.^۸

به‌علاوه، ورزش هوازی می‌تواند با فعال‌سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد و کاهش گلبولین متصل به هورمون‌های جنسی موجب افزایش سطح تستوسترون شود، ضمن اینکه ویژگی‌های اسپرم و سیستم آنتی‌اکسیدانی را در موش‌های دیابتی بهبود بخشد.^۹ با این حال تمرین شدید می‌تواند با افزایش استرس اکسیداتیو سبب کاهش عملکرد بیضه و اختلال در اسپرماتوژنز شود.^۹

در این میان، علیرغم توجه به اثرات ضد التهابی ورزش و مکمل اسپیرولینا در مطالعات پیشین، به اثر ترکیبی این دو روش کمک درمانی بر استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های مؤثر بر تولید مثل کمتر پرداخته شده است. در نتیجه، این مطالعه، اثر ترکیبی ورزش و مکمل اسپیرولینا بر شاخص‌های عملکرد تولید مثلی سرمی و استرس اکسیداتیو و مسیر آپوپتوز را از طریق بیان ژن‌های Bax و Bcl-2 در بافت بیضه موش‌های دیابتی بررسی می‌کند.

روش کار

تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (با سن ۸ هفته و وزن 20 ± 22 گرم) از انستیتو پاستور ایران تهیه و تحت شرایط استاندارد با چرخه ۱۲ ساعته روشنایی/تاریکی، دسترسی آزاد به غذا و آب و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. تمامی پروتکل‌های مطالعه مطابق با دستورالعمل مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان (IR.U.I.REC.1404.203) اجرا گردید.

موش‌ها پس از وزن‌کشی و کنترل گلوکز خون ناشتا، به‌صورت تصادفی به پنج گروه (۷ سر در هر گروه) تقسیم شدند: (۱) کنترل (C)، (۲) دیابت (D)، (۳) دیابت+اسپیروولینا (DS)، (۴) دیابت+ورزش (DE) و (۵) دیابت+اسپیروولینا+ورزش (DSE). معیارهای خروج از مطالعه مرگ حیوان، کاهش وزن بیش از ۲۰ درصد نسبت به وزن اولیه، عدم تکمیل مداخله آزمایشی و ابتلا به عفونت یا هرگونه اختلال دیگر بود. در این مطالعه، پس از ۴ هفته دو سر موش صحرایی از گروه D خارج شدند. همچنین، یک سر موش در گروه DE برنامه تمرینی را تا پایان ۶ هفته مداخله انجام نداد، بنابراین از مطالعه حذف شد. در نتیجه، تعداد نهایی موش‌های مورد مطالعه در گروه‌های C و DSE برابر با ۷ سر، در گروه D برابر با ۵ سر و در گروه DE برابر با ۶ سر بود.

پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، دیابت از طریق یک دوز تزریقی درون‌صفاقی استریتوزوتوسین (STZ؛ شرکت سیگما، آلمان) با دوز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم محلول در بافر سیترات سدیم (pH=۴/۵) القا شد.^۳ ۷۲ ساعت پس از تزریق، نمونه‌های خونی از ورید دم جمع‌آوری و مدل دیابت با سطح گلوکز خون ناشتا (Fasting FBG blood glucose)، بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر تأیید گردید. گلوکز خون ناشتا به روشی مشابه در پایان برنامه مداخلاتی نیز قبل از یوتاناز کردن ارزیابی شد. مداخلات به مدت ۶ هفته و هر هفته پنج روز اعمال شد. در گروه مداخله ترکیبی، سالین/اسپیروولینا ۳۰ دقیقه پیش از هر جلسه تمرینی توسط گاوژ تجویز شد. در گروه‌های دریافت‌کننده اسپیرولینا (DS و DSE)، مکمل اسپیرولینا

وزن حیوانات از ابتدا تا انتهای مطالعه از طریق فرمول ۱ محاسبه شد. همچنین، وزن کلی هر دو بیضه در گروه‌های مختلف، با استفاده از ترازوی آنالیتیکال دیجیتال (OHAUS Scout Pro، آمریکا)، با دقت ۰/۰۰۱ گرم اندازه‌گیری شد. شاخص وزن بیضه نیز از فرمول ۲ محاسبه شد.^۷

فرمول ۱:

$$\text{درصد افزایش وزن بدن} = (\text{وزن نهایی (گرم)} - \text{وزن اولیه (گرم)}) \div (\text{وزن اولیه (گرم)}) \times ۱۰۰$$

فرمول ۲:

$$\text{وزن نسبی اندام} = (\text{وزن اندام (گرم)} \div \text{وزن نهایی بدن (گرم)}) \times ۱۰۰$$

سطح پراکسیداسیون لیپیدی از طریق مالون‌دی‌آلدئید (MDA) اندازه‌گیری شد. محلول TBA-TCA-HCL (۳۷۵ میلی‌گرم تیوباربتوریک اسید، ۲ میلی‌لیتر اسید کلریدریک و ۱۰۰ میلی‌لیتر ۱۵ درصد) تهیه شد. حل کامل رسوب، در آب با دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد انجام شد. پس از ارزیابی وزن بافت و هموزن کردن با محلول کلرید پتاسیم (۱/۵٪)، ۱ میلی‌لیتر از مخلوط هموزنه با ۲ میلی‌لیتر از محلول TBA-TCA-HCL مخلوط شد و به مدت ۴۵ دقیقه در آب در حال جوش حرارت داده شد.

پس از خنک شدن، به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ انجام شد. محتوای MDA به صورت نانومول بر میلی‌گرم پروتئین، با استفاده از اسپکتروفتومتر و جذب نوری در طول موج ۵۳۵ نانومتر گزارش شد. فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلووتاتیون پراکسیداز (GPx) نیز در بیضه مطابق با دستورالعمل کیت‌ها (Zellbio GmbH، آلمان) اندازه‌گیری شد.^{۱۳}

بافت بیضه از طریق هموژنیزه کردن (۱۱۰۰۰rpm، ۴۰ دقیقه) برای استخراج RNA، از معرف Trizol (ساخت شرکت Invitrogen، Paisley، انگلیس) استفاده شد و طبق دستورالعمل کیت RNA-Plus (شرکت سیناژن)، جداسازی RNA انجام شد. به منظور پاکسازی محلول RNA استخراج شده، از هر گونه آلودگی به DNA و آنزیم‌های مخرب RNA از کیت DNaseI (فرمنتاز، آلمان) استفاده شد.

از هر نمونه، به میزان ۰/۵ میکروگرم mRNA برای سنتز اولین رشته cDNA با استفاده از کیت c سنتتاز (فرمنتاز) استفاده شد. سرانجام، cDNA ها از روی RNA کل با حجم کل ۲۰ میکرولیتر حاوی ۵ میکروگرم RNA کل استخراج شده، با استفاده از کیت تجاری (Thermo Scientific، والتام، MA، آمریکا) به روش رونویسی

روزانه با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن (۱۰ میلی‌گرم در ۲ میلی‌لیتر سالین) به صورت روزانه از طریق گاواژ تجویز شد. اسپیرولینا از شرکت اسپرو (بوشهر، ایران) خریداری شد. ترکیبات این پودر شامل پروتئین (۶۰ درصد)، کربوهیدرات (۱۵ درصد)، چربی (۵ درصد) و فیبر (۵ درصد) بود.

همچنین، حاوی مقادیر قابل توجهی از ترکیبات زیست‌فعال مانند فیکوسیانین، ویتامین‌ها به‌ویژه گروه B، مواد معدنی (آهن و کلسیم) و ترکیبات فنلی می‌باشد. گروه کنترل، نرمال سالین (۹/۰ درصد) را به عنوان دارونما با روشی مشابه دریافت کردند. برای تعیین میزان گاواژ (سالین/STZ)، وزن بدن به صورت هفتگی با استفاده از ترازوی دیجیتال (AND EK-6100i، ژاپن) با دقت ۰/۱ اندازه‌گیری شد.

گروه‌های تحت تمرین ورزشی (DE و DSE)، پروتکل تمرین هوازی شامل دویدن روی نوارگردان با شیب صفر درجه و سرعت ۱۴ سانتی‌متر/ثانیه را انجام دادند. این تمرین به مدت ۲۰ دقیقه در هفته اول (تا ۲۰ سانتی‌متر/ثانیه) و برای ۴۰ دقیقه در هفته چهارم به صورت تدریجی افزایش یافت و در هفته‌های پنجم و ششم برنامه تمرینی بدون تغییر ادامه یافت. هر جلسه شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۱۰ سانتی‌متر بر ثانیه در ابتدا و انتهای هر جلسه بود.^{۱۴}

کنترل دویدن حیوانات از طریق ضربه ضعیف با خطکش به دم حیوان انجام شد، هر چند، انتهای دستگاه نوارگردان مجهز به شوک الکتریکی خفیف ۰/۵ میلی‌آمپر نیز بود. گروه‌های بدون مداخله ورزشی در مدتی مشابه روی نوارگردان خاموش قرار گرفتند. ۷۲ ساعت پس از پایان دوره مداخله و در پایان هفته ششم مطالعه، نمونه‌ها با تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰ mg/kg) و زایلازین (۱۰۰) و زایلازین (۱۰۰ mg/kg) پس از خون‌گیری از ورید دمی، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ و تا زمان استفاده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.^{۱۱}

بیضه‌ها، پس از خارج‌سازی از کیسه بیضه با دقت از بافت اپیدیدیم جدا شدند. سپس، بیضه راست برای ارزیابی‌های مورد نظر بلافاصله در فریزر ۸۰- نگهداری شد.^۴ غلظت سرمی تستوسترون به روش الایزا (شرکت ALPCO Diagnostics، آمریکا) تعیین گردید. سطوح سرمی هورمون FSH و هورمون LH، با استفاده از کیت‌های الایزا (شرکت LifeSpan Biosciences Inc، آمریکا) کمی‌سازی شدند.^{۱۲}

همانطور که ذکر شد، اندازه‌گیری وزن حیوانات به صورت هفتگی برای تعیین میزان گاواژ انجام شد. به علاوه، درصد افزایش

تزریق STZ/سالین، سطوح گلوکز خون ناشتا در تمام گروه‌های دیابتی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود ($F(4,27)=293/1$) و ($P<0/001$). با این‌حال، مداخلات درمانی منجر به کاهش معنی‌دار سطوح گلوکز خون ناشتا در گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابت شد.

در میان روش‌های درمانی، گروه دیابتی که مداخله ترکیبی تمرین و مکمل اسپیرولینا را دریافت کرده بود، کمترین سطح گلوکز خون ناشتا را نشان داد ($P<0/001$) (جدول ۲). تستوسترون، LH و FSH سرمی به‌عنوان شاخص‌های عملکرد تولید مثلی مورد ارزیابی قرار گرفتند. موش‌های دیابتی مدل STZ سطوح معنی‌دار پایین‌تری از تستوسترون سرمی را در مقایسه با سایر گروه‌ها نشان دادند ($F(4,27)=261/6$ و $P<0/001$). در مقابل، گروه‌های دیابتی تحت مداخله ورزشی افزایش معنی‌داری در سطح تستوسترون در مقایسه با گروه دیابتی (D) داشتند ($P<0/001$ ، در حالی که تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل سالم (C) مشاهده نشد (جدول ۲).

غلظت سرمی LH و FSH در گروه دیابتی (D) به‌طور معنی‌داری در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش یافت (به ترتیب ۱۴۵/۷ و $F(4,27)=137/9$ و $P<0/001$). در مقابل، گروه دیابتی تحت مداخله ترکیبی افزایش معنی‌داری در سطوح سرمی LH و FSH را در مقایسه با سایر گروه‌های دیابتی نشان داد. به‌طور جالب، در مقایسه LH و FSH بین گروه مداخله ترکیبی و گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱).

معکوس سنتز شدند. واکنش‌های Real-time PCR با استفاده از دستگاه Roche Light Cyclor 480 (تایوان)، با حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر (۱ میکرولیتر cDNA، ۲ میکرولیتر پرایمرهای رفت و برگشت، ۷ میکرولیتر آب دیونیزه و ۱۰ میکرولیتر محلول مسترمیکس SYBR GREEN PCR) انجام شد. توالی پرایمر Bcl-2 شامل R: F:GGGGAGGATTGTGGCCTTC و CAGGGCGATGTTGTCCACC بود و برای Bax از پرایمر با توالی R: F: GATGCGTCCACCAAGAAGC و CCAGTTGAAGTTGCCGTCAG استفاده شد. پس از پایان واکنش سیکل آستانه CT برای هر نمونه مشخص گردید و با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ سطح بیان mRNA ژن‌های مورد نظر نسبت به بیان ژن خانه‌دار (Gapdh) محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل یافته‌ها در پایان طرح آزمایشی با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ صورت گرفت. در تحلیل آماری، فقط حیواناتی وارد شدند که تا پایان دوره مداخله زنده مانده و پروتکل مطالعه را به‌طور کامل اجرا کردند. در واقع، تحلیل بر اساس داده‌های کامل حیوانات باقی‌مانده انجام شد. از روش ANOVA یک‌طرفه برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. همچنین، تحلیل‌های مربوط به وزن با استفاده از روش ANOVA با اندازه‌گیری‌های تکراری انجام شد. معناداری اختلاف بین گروه‌ها با استفاده از آزمون تعقیبی توکی و در سطح معناداری ($P\leq 0/05$) بررسی شد. داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شده است.

یافته‌ها

در ابتدای مطالعه و قبل از القای دیابت، میانگین گلوکز خون ناشتا در سطح طبیعی ($89/3 \pm 0/7$) بود. پس از ۶ هفته مداخله و

جدول ۱. گلوکز خون ناشتا و شاخص‌های سرمی عملکرد تولید مثلی

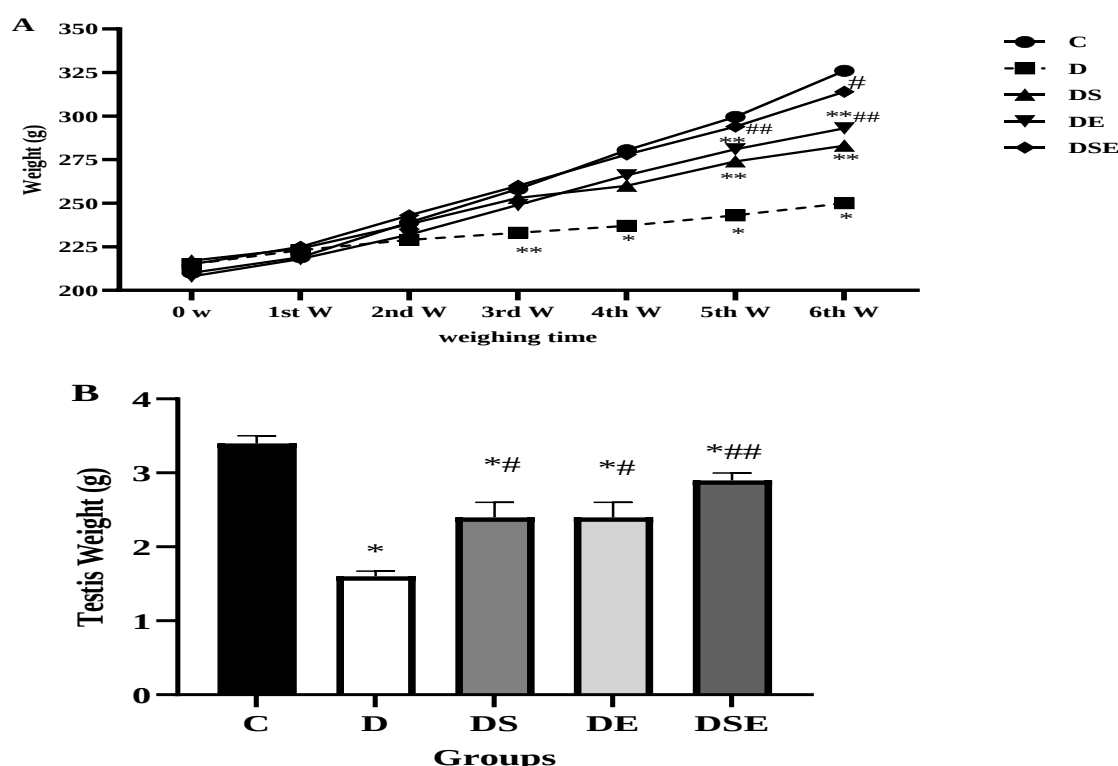
متغیر	کنترل	دیابت	دیابت+اسپیرولینا	دیابت+ورزش	دیابت+اسپیرولینا+ورزش
گلوکز خون ناشتا (mg/dl)	۸۶/۴ $\pm$ ۹/۸	* ۳۹۷/۲ $\pm$ ۲۶	* ۲۳۵/۵ $\pm$ ۱۴/۹	* ۲۴۸/۴ $\pm$ ۱۷/۸	*# ۲۱۲/۲ $\pm$ ۲۰/۷
هورمون لوتئینه‌کننده (mIU/ml)	۱/۳ $\pm$ ۰/۱	* ۰/۸ $\pm$ ۰/۰۷	*# ۱/۱ $\pm$ ۰/۰۹	# ۱/۲ $\pm$ ۰/۰۹	# ۱/۳ $\pm$ ۰/۰۹
هورمون محرک فولیکول (mIU/ml)	۰/۵ $\pm$ ۰/۰۸	* ۰/۱ $\pm$ ۰/۰۶	*# ۰/۳ $\pm$ ۰/۰۹	*# ۰/۳ $\pm$ ۰/۰۷	# ۰/۶ $\pm$ ۰/۰۴
تستوسترون (nmol)	۰/۶ $\pm$ ۱۵/۷	* ۵/۵ $\pm$ ۰/۴	*# ۱۱/۲ $\pm$ ۰/۹	# ۱۴/۸ $\pm$ ۰/۹	# ۱۵/۲ $\pm$ ۱/۵

* $P<0/001$ در مقایسه با گروه کنترل

$P<0/001$ در مقایسه با گروه دیابت

هیچ‌یک از روش‌های درمانی در گروه‌های دیابتی سبب بازیابی وزن حیوانات به شرایط نرمال نشد. اندازه‌گیری‌های وزن کلی بیضه‌ها نیز کاهش معنادار در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل را نشان داد. با این حال، روش‌های درمانی در گروه‌های دیابتی، به‌ویژه روش مداخله ترکیبی سبب افزایش معنادار وزن بیضه نسبت به گروه دیابت شد ($P < 0.001$) (شکل ۱B).

وزن‌کشی‌های هفتگی حیوانات، عدم اختلاف معنادار در وزن کلی بدن از زمان قبل از شروع مداخله تا هفته دوم پس از مداخله را نشان می‌دهد. اما، از هفته سوم تا آخر مداخله کاهش معنادار وزن بدن در گروه D نسبت به سایر گروه‌ها قابل مشاهده است ($P < 0.001$) (شکل ۱A). روش‌های درمانی در گروه‌های دیابتی، سبب افزایش معنادار وزن بدن نسبت به گروه کنترل دیابتی شد. در واقع، میزان افزایش وزن بدن در گروه کنترل ۵۵ درصد بود، در حالی که در گروه دیابتی ۱۶ درصد، در گروه دیابت+اسپیروولینا ۳۰ درصد، در گروه دیابت+ورزش ۴۰ درصد و در گروه دیابت+اسپیروولینا+ورزش ۴۶ درصد بود. با این حال



شکل ۱. تأثیر ورزش و/یا اسپیرولینا بر (A): وزن بدن و (B): وزن بیضه گروه‌های مختلف. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و با استفاده از روش آنوا با اندازه‌گیری‌های مکرر و آزمون تعقیبی توکی گزارش گردید. *: $P < 0.05$ و **: $P < 0.01$ در مقایسه با گروه C. #: $P < 0.001$ و ##: $P < 0.05$ در مقایسه با گروه D. زمان‌های وزن‌کشی: 0W: قبل از مداخله، 1st W: هفته اول، 2nd W: هفته دوم، 3rd W: هفته سوم، 4th W: هفته چهارم، 5th W: هفته پنجم و 6th W: هفته ششم پس از مداخله. گروه‌ها: C: کنترل، D: دیابت، DS: دیابت + اسپیرولینا، DE: دیابت + ورزش، DSE: دیابت + اسپیرولینا + ورزش

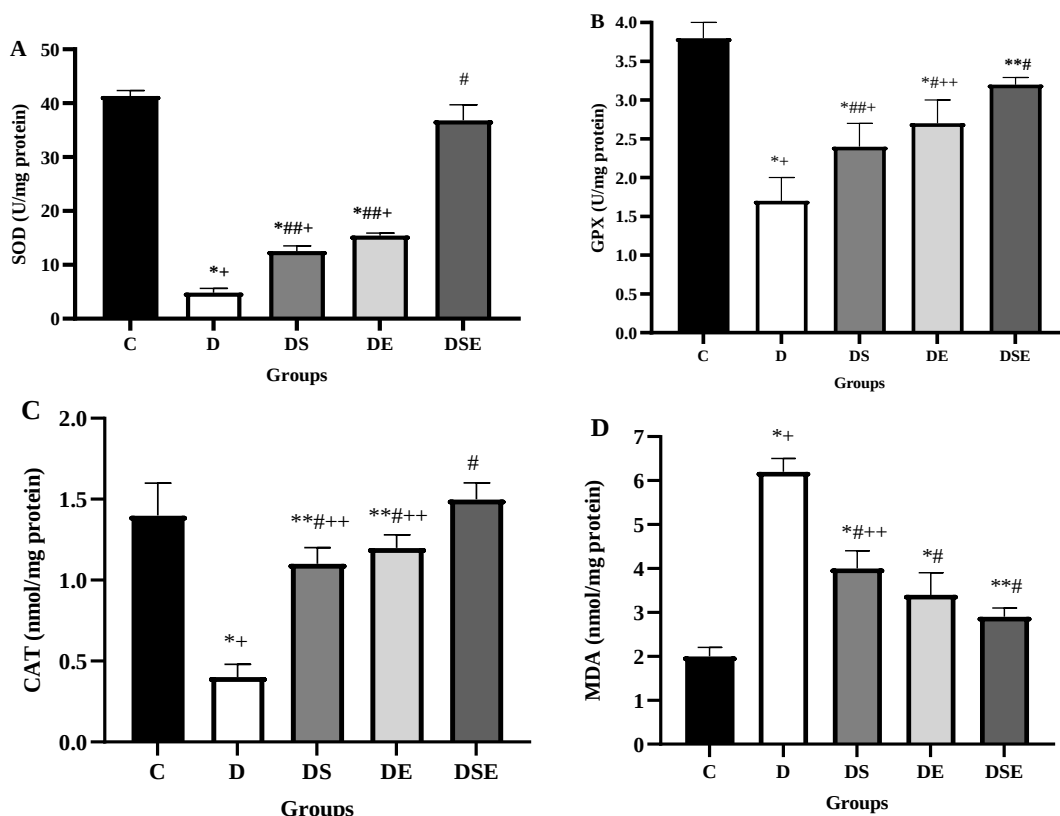
از لحاظ آماری نداشت. یافته‌ها نشان داد که سطح فعالیت آنزیم‌های SOD، GPx و CAT در بافت بیضه گروه D به‌طور چشمگیری کمتر از سایر گروه‌ها بود ($F = (4.27) = 231/1$) و ($P < 0.001$). در گروه‌های دیابتی تحت مداخله درمانی نسبت به گروه کنترل دیابتی افزایش معنادار در فعالیت فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی مورد بررسی مشاهده شد ($P < 0.05$). بالاترین میزان فعالیت در

ارزیابی‌های مربوط به شاخص وزن بیضه نیز نشان می‌دهد کمترین میزان این شاخص در گروه دیابت (۰/۶٪) وجود دارد. با این حال، شاخص وزن بیضه در گروه‌های دیابت+اسپیروولینا و دیابت+ورزش ۰/۸ درصد بود که نسبت به گروه دیابت افزایش معنادار نشان داد ($P < 0.001$). میزان این شاخص بین گروه کنترل (۱٪) و گروه دیابت+اسپیروولینا+ورزش (۹٪) اختلاف معناداری

سبب کاهش معنادار غلظت MDA نسبت به گروه کنترل دیابتی شد. هر چند، کمترین میزان غلظت MDA در گروه‌های دیابتی در گروه DSE مشاهده شد، اما نسبت به گروه کنترل همچنان افزایش معنادار وجود داشت ($P=0.04$) (شکل ۲D).

موش‌های دیابتی در گروه مداخله ترکیبی مشاهده شد. به‌نحوی که بین گروه C و DSE در تحلیل‌های مربوط به SOD و CAT اختلاف معناداری وجود نداشت (شکل C و B، ۲A).

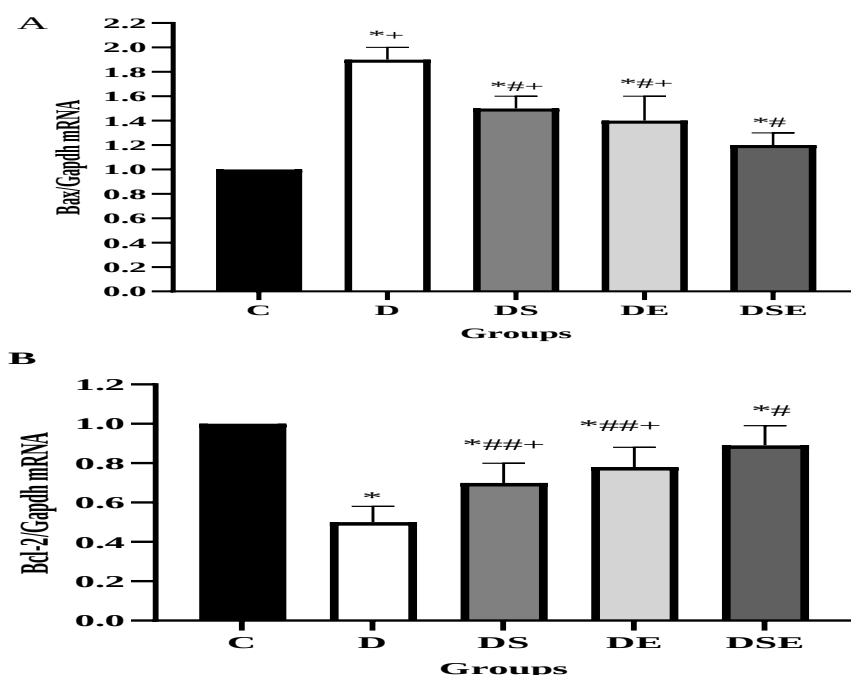
همچنین، شاخص اکسیداتیو MDA در بافت بیضه گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری افزایش یافت ($F(4,27)=191/7$ و $P<0.001$). با این حال مداخلات درمانی،



شکل ۲. تأثیر ورزش و/یا اسپیرولینا بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت بیضه گروه‌های مختلف. تحلیل‌های بیوشیمیایی با استفاده از روش اسپکتروفتومتری انجام شد و داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و با استفاده از روش آنوای یک‌طرفه با آزمون تعقیبی توکی گزارش گردید. فعالیت آنزیم‌های (A): سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، (B): گلوکاتین پراکسیداز (GPX)، (C): کاتالاز (CAT) و محتوای مالون‌دی‌آلدئید (MDA). *: $P<0.001$ و **: $P<0.05$ در مقایسه با گروه C. #: دیابت+ورزش، DSE: دیابت+اسپیرولینا، DE: دیابت+اسپیرولینا، DS: دیابت، D: کنترل، C: گروه‌ها. در مقایسه با گروه DSE. گروه‌ها: C: کنترل، D: دیابت، DS: دیابت+اسپیرولینا، DE: دیابت+ورزش، DSE: دیابت+ورزش+اسپیرولینا

در مقابل، بیان فاکتور Bcl-2 در گروه‌های دیابتی به‌ویژه در گروه D به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود ($F(4,27)=54$ و $P<0.001$). به‌طور قابل توجه، مداخلات درمانی به ویژه مداخله ترکیبی در گروه DSE سبب افزایش معنادار بیان Bcl-2 نسبت به سایر گروه‌های دیابتی شد ($P<0.001$), با این حال، هیچ‌یک از مداخلات سبب افزایش بیان ژن به سطوح نرمال نشد (شکل ۳B).

در بافت بیضه موش‌های دیابتی بیان ژن Bax در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری بالاتر بود و بالاترین میزان بیان این فاکتور در گروه D مشاهده شد ($F(4,27)=47$ و $P<0.001$). با این حال، گروه‌های دیابتی تحت مداخله نسبت به گروه کنترل دیابت کاهش معنادار نشان دادند و کمترین میزان در گروه مداخله ترکیبی (DSE) مشاهده شد، هر چند همچنان، نسبت به شرایط نرمال در گروه کنترل افزایش معنادار وجود داشت (شکل ۳A).



شکل ۳. تأثیر ورزش و/یا اسپیرولینا بر بیان ژن‌های Bax و Bcl-2: در بافت بیضه گروه‌های مختلف. بیان ژن‌ها در سطح mRNA با استفاده از روش RT-PCR انجام شد و داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و با استفاده از روش آنوای یک طرفه با آزمون تعقیبی توکی گزارش گردید. *: $P < 0.001$ در مقایسه با گروه C. #: $P < 0.01$ و ##: $P < 0.05$ در مقایسه با گروه D. +: $P < 0.001$ در مقایسه با گروه DSE. گروه‌ها: C: کنترل، D: دیابت، DS: دیابت + اسپیرولینا، DE: دیابت + ورزش، DSE: دیابت + اسپیرولینا + ورزش

بحث

ورزش^{۱۰} و همچنین اثرات محافظتی ترکیبات مکمل اسپیرولینا بر بقای سلول‌های بتای پانکراس باشد.^{۱۱}

همچنین، در این مطالعه بهبود قابل توجهی در سطح هورمون‌های جنسی سرم (تستوسترون، LH و FSH)، در تمام گروه‌های درمانی دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی مشاهده شد. به‌طوری که گروه‌های تحت مداخله ورزشی- به ویژه گروه مداخله ترکیبی- بازگشتی به سطوح نزدیک نرمال قابل مقایسه با گروه کنترل نشان دادند. ژو و همکاران، گزارش کردند که تمرین با شدت متوسط، سطح هورمون‌های جنسی را در موش‌های دیابتی افزایش داد، در حالی که تمرین با شدت بالا به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی، سبب اختلال در ترشح هورمون‌های جنسی می‌شود.^{۱۲} در واقع، هاپیرگلیسمی با افزایش استرس اکسیداتیو در مغز، عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد و باروری اسپرم را مختل می‌کند.^{۱۸} با کاهش تحریک بر این محور، ترشح هورمون‌های جنسی، عملکرد نعوظ، تعداد، تحرک و کیفیت اسپرم دچار اختلال می‌شود.^{۱۹}

همچنین، در این مطالعه کاهش وزن بدن و شاخص وزن بیضه در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد، که

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، هاپیرگلیسمی ناشی از تزریق استریتوزوتوسین پس از دوره شش هفته‌ای مداخله، به طور کامل به سطح نرمال بازنگشت؛ با این حال، بهبود قابل توجهی در گروه‌های دیابتی تحت مداخله ورزشی و/یا مکمل نسبت به گروه دیابتی بدون درمان مشاهده شد. بر اساس مطالعات، تجویز استریتوزوتوسین با دوزهای بیش از ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، باعث تخریب قابل توجه سلول‌های بتای پانکراس می‌شود؛ در نتیجه، بازیابی گلوکز به سطح نرمال معمولاً فقط از طریق تجویز انسولین قابل دستیابی است^۳ و عدم نرمال‌سازی گلوکز خون پس از تمرین ورزشی یا مکمل‌گیری اسپیرولینا در مداخلات کمتر از ۸ هفته نیز گزارش شده است.^{۱۴} با توجه به دوز بالای استریتوزوتوسین تجویز شده در مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد شش هفته ورزش و/یا حمایت تغذیه‌ای برای نرمال‌سازی کامل قند خون ناکافی است؛ با این حال، کاهش قند خون ناشتا در اثر مداخلات کمک درمانی نسبت به گروه دیابتی، از نظر فیزیولوژیکی حائز اهمیت است. این بهبود می‌تواند ناشی از افزایش توده عضلانی، افزایش ظرفیت جذب گلوکز پس از

ورزش می‌تواند با بهبود جریان خون بافتی، افزایش حساسیت به انسولین و ارتقاء سوخت‌وساز سلولی، محیط متابولیک مناسب‌تری برای بقا و عملکرد سلول‌های زایا فراهم کند.^{۳۷} با این حال، چنانچه شدت فعالیت ورزشی زیاد باشد با افزایش تجمع ROS، آسیب اکسیداتیو را افزایش می‌دهد.^{۳۸} مطالعات پیشین نشان می‌دهد تمرین قدرتی باعث افزایش استرس اکسیداتیو در موش‌ها می‌شود، اما مکمل‌دهی با اسپیرولینا، افزایش MDA را مهار کرده و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را بهبود دهد.^{۳۹} در واقع، ترکیب فیکوسیانین موجود در اسپیرولینا با افزایش SOD و کاهش MDA می‌تواند در بهبود کیفیت اسپرم، یکپارچگی DNA و هیستولوژی مؤثر باشد.^{۴۰} با این حال، دوزهای اسپیرولینای کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در بهبود اختلالات جنسی ناشی از دیابت چندان مؤثر نیست.^۸

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، هایپرگلیسمی ناشی از تزریق استرپتوزوتوسین پس از دوره شش هفته‌ای مداخله، به طور کامل به سطح نرمال بازنگشت؛ با این حال، بهبود قابل توجهی در گروه‌های دیابتی تحت مداخله ورزشی و/یا مکمل نسبت به گروه دیابتی بدون درمان مشاهده شد. بر اساس مطالعات، تجویز استرپتوزوتوسین با دوزهای بیش از ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، باعث تخریب قابل توجه سلول‌های بتای پانکراس می‌شود؛ در نتیجه، بازیابی گلوکز به سطح نرمال معمولاً فقط از طریق تجویز انسولین قابل دستیابی است.^۳ و عدم نرمال‌سازی گلوکز خون پس از تمرین ورزشی یا مکمل‌گیری اسپیرولینا در مداخلات کمتر از ۸ هفته نیز گزارش شده است.^۴ با توجه به دوز بالای استرپتوزوتوسین تجویز شده در مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد شش هفته ورزش و/یا حمایت تغذیه‌ای برای نرمال‌سازی کامل قند خون ناکافی است؛ با این حال، کاهش قند خون ناشتا در اثر مداخلات کمک درمانی نسبت به گروه دیابتی، از نظر فیزیولوژیکی حائز اهمیت است. این بهبود می‌تواند ناشی از افزایش توده عضلانی، افزایش ظرفیت جذب گلوکز پس از ورزش^{۱۵} و همچنین اثرات محافظتی ترکیبات مکمل اسپیرولینا بر بقای سلول‌های بتای پانکراس باشد.^{۱۶}

همچنین، در این مطالعه بهبود قابل توجهی در سطح هورمون‌های جنسی سرم (تستوسترون، LH و FSH)، در تمام گروه‌های درمانی دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی مشاهده شد، به‌طوری که گروه‌های تحت مداخله ورزشی- به ویژه گروه مداخله ترکیبی- بازگشتی به سطوح نزدیک نرمال قابل مقایسه با

تحت روش‌های مداخله‌ای کمک درمانی به‌طور قابل توجهی، اختلالات نسبت به گروه کنترل دیابت بهبود یافت. شمعان و همکاران، نیز نشان دادند مکمل‌گیری با اسپیرولینا در تنظیم ترشح انسولین و افزایش وزن موش‌های دیابتی مؤثر است.^۷ شاخص وزن بیضه به‌عنوان معیاری از آسیب ساختاری و عملکردی در بافت تولیدمثلی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا بیضه به‌عنوان یک اندام بسیار فعال از نظر متابولیسمی و اسپرماتوژنیک، نسبت به تغییرات هورمونی و اکسیداتیو حساس است.^{۲۰} در شرایط دیابتی، کاهش وزن بیضه می‌تواند نتیجه مستقیم کاهش تستوسترون، اختلال عملکرد سلول‌های لیدیک، کاهش پشتیبانی متابولیک از سلول‌های زایا و افزایش مرگ سلولی باشد.^{۲۱} در مطالعات پیشین ارتباط بین کاهش وزن بدن و کاهش پاسخ نعوظی در موش‌های دیابتی گزارش شده است.^{۲۲،۱۹}

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، کاهش بیان Bcl-2 و اختلال در شاخص‌های هومئوستاز استرس اکسیداتیو در موش‌های دیابتی، از طریق روش‌های مداخله‌ای، به‌ویژه روش مداخله ترکیبی به‌طور قابل توجهی بهبود یافت. دیابت با افزایش Bax به‌عنوان یک پروتئین پروآپوپتوتیک، با افزایش نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری، آزادسازی سیتوکروم C، فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ کاسپاز، آسیب میتوکندریایی و مرگ سلول‌های زایا را افزایش می‌دهد.^{۲۳} در مقابل، Bcl-2 یک پروتئین ضدآپوپتوز است که با پایدار نگه داشتن غشای میتوکندری و مهار مسیر داخلی آپوپتوز، نقش حفاظتی دارد.^{۲۴} در واقع، استرس اکسیداتیو ناشی از هایپرگلیسمی، خون‌رسانی به بافت بیضه و بیوسنتز تستوسترون را کاهش می‌دهد.^۳ و استرس اکسیداتیو ناشی از آن، بر ترشح هورمون‌های گنادوتروپین و عملکرد بیضه تأثیر می‌گذارد.^{۲۵} در مقابل، آنتی‌اکسیدان‌ها تولید رادیکال‌های آزاد را کنترل، عملکرد سلولی محور هیپوفیز-گناد را افزایش و فعالیت محور هیپوتالاموس را تقویت می‌کنند، و از این نظر مکمل‌های گیاهی مانند اسپیرولینا، عصاره هیدروالکلی پیله ابریشم، عصاره تخم هویج یا عصاره آبی سیر مورد توجه قرار دارند.^{۱۹} آنتی‌اکسیدان‌ها با کاهش آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد، تقویت سد خونی-بیضه‌ای و محافظت و ترمیم DNA اسپرم، می‌توانند در کاهش اختلالات باروری مؤثر باشند.^{۲۵}

ورزش منظم با شدت و مدت مناسب، می‌تواند از طریق ایجاد سازگاری‌های تدریجی در سیستم آنتی‌اکسیدانی، مانند افزایش غلظت و فعالیت SOD، CAT و GPx، کاهش تجمع رادیکال‌های آزاد و محدود شدن پراکسیداسیون لیپیدی ظرفیت سلول برای مقابله با استرس اکسیداتیو را افزایش دهد.^{۲۶} از سوی دیگر،

سلولی محور هیپوفیز-گناد را افزایش و فعالیت محور هیپوتالاموس را تقویت می‌کنند، و از این نظر مکمل‌های گیاهی مانند اسپیرولینا، عصاره هیدروالکلی پبله ابریشم، عصاره تخم هویج یا عصاره آبی سیر مورد توجه قرار دارند.^{۱۹} آنتی‌اکسیدان‌ها با کاهش آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد، تقویت سد خونی-بیضه‌ای و محافظت و ترمیم DNA اسپرم، می‌توانند در کاهش اختلالات باروری مؤثر باشند.^{۲۵}

ورزش منظم با شدت و مدت مناسب، می‌تواند از طریق ایجاد سازگاری‌های تدریجی در سیستم آنتی‌اکسیدانی، مانند افزایش غلظت و فعالیت SOD، CAT و GPx، کاهش تجمع رادیکال‌های آزاد و محدود شدن پراکسیداسیون لیپیدی ظرفیت سلول برای مقابله با استرس اکسیداتیو را افزایش دهد.^{۲۶} از سوی دیگر، ورزش می‌تواند با بهبود جریان خون بافتی، افزایش حساسیت به انسولین و ارتقا سوخت‌وساز سلولی، محیط متابولیک مناسب‌تری برای بقا و عملکرد سلول‌های زایا فراهم کند.^{۲۷}

با این حال، چنانچه شدت فعالیت ورزشی زیاد باشد با افزایش تجمع ROS، آسیب اکسیداتیو را افزایش می‌دهد.^{۲۸} مطالعات پیشین نشان می‌دهد تمرین قدرتی باعث افزایش استرس اکسیداتیو در موش‌ها می‌شود، اما مکمل‌دهی با اسپیرولینا، افزایش MDA را مهار کرده و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را بهبود دهد.^{۲۹} در واقع، ترکیب فیکوسیانیین موجود در اسپیرولینا با افزایش SOD و کاهش MDA می‌تواند در بهبود کیفیت اسپرم، یکپارچگی DNA و هیستولوژی مؤثر باشد.^{۳۰} با این حال، دوزهای اسپیرولینای کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در بهبود اختلالات جنسی ناشی از دیابت چندان مؤثر نیست.^۸

قدردانی

نویسندگان این مقاله از پرسنل آزمایشگاه آوین بنیان ژن، دانشگاه چمران اهواز برای تحلیل‌های سلولی مولکولی و بیوشیمیایی در این مطالعه تشکر می‌نمایند.

مشارکت پدیدآوران

طراحی اولیه و بررسی ایده در ابتدا توسط اسما رضائیان و زینب رضایی انجام شد. اسما رضائیان مجری برنامه تمرینی و مسؤول جمع‌آوری داده‌ها بود. تحلیل‌های آماری داده‌ها توسط زینب رضایی انجام شد. پس از نگارش اولیه مقاله توسط نویسندگان، بازنگری و تأیید نهایی توسط نویسنده مسؤول صورت گرفت.

گروه کنترل نشان دادند. ژو و همکاران، گزارش کردند که تمرین با شدت متوسط، سطح هورمون‌های جنسی را در موش‌های دیابتی افزایش داد، در حالی که تمرین با شدت بالا به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی، سبب اختلال در ترشح هورمون‌های جنسی می‌شود.^{۱۷} در واقع، هایپرگلیسمی با افزایش استرس اکسیداتیو در مغز، عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد و باروری اسپرم را مختل می‌کند.^{۱۸} با کاهش تحریک بر این محور، ترشح هورمون‌های جنسی، عملکرد نعوظ، تعداد، تحرک و کیفیت اسپرم دچار اختلال می‌شود.^{۱۹}

همچنین، در این مطالعه کاهش وزن بدن و شاخص وزن بیضه در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد، که تحت روش‌های مداخله‌ای کمک درمانی به‌طور قابل توجهی، اختلالات نسبت به گروه کنترل دیابت بهبود یافت. شمعان و همکاران، نیز نشان دادند مکمل‌گیری با اسپیرولینا در تنظیم ترشح انسولین و افزایش وزن موش‌های دیابتی مؤثر است.^۷ شاخص وزن بیضه به‌عنوان معیاری از آسیب ساختاری و عملکردی در بافت تولیدمثلی، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا بیضه به‌عنوان یک اندام بسیار فعال از نظر متابولیکی و اسپرماتوزنیک، نسبت به تغییرات هورمونی و اکسیداتیو حساس است.^{۲۰} در شرایط دیابتی، کاهش وزن بیضه می‌تواند نتیجه مستقیم کاهش تستوسترون، اختلال عملکرد سلول‌های لیدیک، کاهش پشتیبانی متابولیک از سلول‌های زایا و افزایش مرگ سلولی باشد.^{۲۱} در مطالعات پیشین ارتباط بین کاهش وزن بدن و کاهش پاسخ نعوظی در موش‌های دیابتی گزارش شده است.^{۲۲،۱۹}

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، کاهش بیان Bcl-2 و اختلال در شاخص‌های هومئوستاز استرس اکسیداتیو در موش‌های دیابتی، از طریق روش‌های مداخله‌ای، به‌ویژه روش مداخله ترکیبی به‌طور قابل توجهی بهبود یافت. دیابت با افزایش Bax به‌عنوان یک پروتئین پروآپتوتیک، با افزایش نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری، آزادسازی سیتوکروم C، فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ کاسپاز، آسیب میتوکندریایی و مرگ سلول‌های زایا را افزایش می‌دهد.^{۲۳}

در مقابل، Bcl-2 یک پروتئین ضدآپتوز است که با پایدار نگه داشتن غشای میتوکندری و مهار مسیر داخلی آپتوز، نقش حفاظتی دارد.^{۲۴} در واقع، استرس اکسیداتیو ناشی از هایپرگلیسمی، خون‌رسانی به بافت بیضه و بیوستنز تستوسترون را کاهش می‌دهد.^۳ و استرس اکسیداتیو ناشی از آن، بر ترشح هورمون‌های گنادوتروپین و عملکرد بیضه تأثیر می‌گذارد.^{۲۵} در مقابل، آنتی‌اکسیدان‌ها تولید رادیکال‌های آزاد را کنترل، عملکرد

منابع مالی

این مطالعه هیچ گونه حامی مالی نداشته است.

تعارض منافع

این اثر مستقل بوده و میان نویسندگان با اشخاص و سازمان های دیگر تعارض منافع وجود ندارد.

دسترسی پذیری داده ها

تمامی داده های مورد استفاده در مقاله و در بخش نتایج گنجانده شده است.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان با کد IR.UI.REC.1404.203 به تصویب رسیده است.

References

- Choi WS, Park K, Paick JS, Kim SW. Time-dependent changes of erectile function in diabetic rats: role of systemic endothelial dysfunction. *World J Mens Health*. 2012;30(2):114-22. doi: 10.5534/wjmh.2012.30.2.114
- Andlib N, Sajad M, Kumar R, Thakur SC. Abnormalities in sex hormones and sexual dysfunction in males with diabetes mellitus: A mechanistic insight. *Acta Histochem*. 2023;125(1):151974. doi: 10.1016/j.acthis.2022.151974
- Saremi A, Yousefvand Z, Parastesh M, Bayat M, Gahreman D. Aerobic training mitigates the negative impact of diabetes on fertility. *Andrologia*. 2022;54(1):e14306. doi: 10.1111/and.14306
- Tvrđá E, Kováč J, Benko F, Ďuračka M, Varga A, Uličná O, et al. Characterization of the structural, oxidative, and immunological features of testis tissue from Zucker diabetic fatty rats. *Open Life Sci*. 2022;17(1):1383-97. doi: 10.1515/biol-2022-0495
- Aladaileh SH, Abukhalil MH, Alfwuaires MA, Algefare AI, Imran MR, Anjum S, et al. Modulation of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis and Restoration of Sirt1/Nrf2/HO-1 Signaling by Diosmin Protect Against Diabetes-Induced Testicular Damage in Rats. *Int J Mol Sci*. 2026;27(3):1268. doi: 10.3390/ijms27031268
- Spínola MP, Mendes AR, Prates JAM. Chemical Composition, Bioactivities, and Applications of *Spirulina* (*Limnospira platensis*) in Food, Feed, and Medicine. *Foods*. 2024;13(22):3656. doi: 10.3390/foods13223656
- Shaman AA, Zidan NS, Alzahrani S, AlBishi L.A, El-Beiltage H, Sakran M.I, et al. Anti-diabetic Activity of *Spirulina* and *Chlorella* in In vivo Experimental Rats. *Biomed Pharmacol J*. 2024;17(2):75. doi: 10.13005/bpj/2911
- Olvera-Roldán EO, Cristóbal-Luna JM, García-Martínez Y, Mojica-Villegas MA, Pérez-Pastén-Borja R, Gutiérrez-Salmeán G, et al. Effects of *Spirulina maxima* on a Model of Sexual Dysfunction in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats. *Plants (Basel)*. 2023;12(4):722. doi: 10.3390/plants12040722
- Nazanin M, Tolouei-Azar J, Razi M. Running exercise training-induced impact on oxidative stress and mitochondria-related apoptosis in rat's testicles. *Andrologia*. 2022;54(9):e14520. doi: 10.1111/and.14520
- Jafarian F, Rezaee Zeinab, Marandi S.M, Radahmadi M. The effect of combining aerobic exercise and spirulina supplementation on the expression of BDNF/p75 signaling pathway genes in male diabetic wistar rats. *Sport Physiology*. 2026;18(69):17-33. doi: 10.22089/spj.2025.18014.2372
- Keyhanmanesh R, Hamidian G, Alipour MR, Ranjbar M, Oghbaei H. Protective effects of sodium nitrate against testicular apoptosis and spermatogenesis impairments in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Life Sci*. 2018;211:63-73. doi: 10.1016/j.lfs.2018.09.019
- Khairy EY, Salama OA. Effect of exercise on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in a rat model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2023;13(1):14300. doi: 10.1038/s41598-023-41415-8
- Gaderpour S, Ghiasi R, Hamidian G, Heydari H, Keyhanmanesh R. Voluntary exercise improves spermatogenesis and testicular apoptosis in type 2 diabetic rats through alteration in oxidative stress and mir-34a/SIRT1/p53 pathway. *Iran J Basic Med Sci*. 2021;24(1):58-65. doi: 10.22038/ijbms.2020.49498
- Lee J, Park A, Kim MJ, Lim HJ, Rha YA, Kang HG. *Spirulina* Extract Enhanced a Protective Effect in Type 1 Diabetes by Anti-Apoptosis and Anti-ROS

- Production. *Nutrients*. 2017;9(12):1363. doi: 10.3390/nu9121363
- 15 Lee JM, Kim TW, Park HS, Park SS, Shin MS, Sung YH, Seo TB, Kim YP. Effects of exercise on sexual function and central mechanism in the streptozotocin-induced diabetic rats. *J Exerc Rehabil*. 2018;14(1):10-15. doi: 10.12965/jer.1836072.036
 - 16 Sadek KM, Lebda MA, Nasr SM, Shoukry M. *Spirulina platensis* prevents hyperglycemia in rats by modulating gluconeogenesis and apoptosis via modification of oxidative stress and MAPK-pathways. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:1085-94. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.023
 - 17 Xu Z, Qin Y, Lv B, Tian Z, Zhang B. Effects of Moderate-Intensity Continuous Training and High-Intensity Interval Training on Testicular Oxidative Stress, Apoptosis and m6A Methylation in Obese Male Mice. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(10):1874. doi: 10.3390/antiox11101874
 - 18 Zhang W, Tong L, Jin B, Sun D. Diabetic testicular dysfunction and spermatogenesis impairment: mechanisms and therapeutic prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1653975. doi: 10.3389/fendo.2025.1653975
 - 19 Ahi S, Ebrahimi F, Abedi HA, Kargar Jahromi H, Zarei S. The Effects of Hydroalcoholic Extract of Silk Cocoon on Hypothalamic-Pituitary -Gonadal Axis in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats. *Autoimmune Dis*. 2022;2022:7916159. doi: 10.1155/2022/7916159
 - 20 Shaman AA, Zidan NS, Atteia HH, Alalawy AI, Alzahrani S, AlBishi LA, et al. *Arthrospira platensis* nanoparticles defeat against diabetes-induced testicular injury in rat targeting, oxidative, apoptotic, and steroidogenesis pathways. *Andrologia*. 2022;54(8):e14456. doi: 10.1111/and.14456
 - 21 Aly HAA. Mitochondria-Mediated Apoptosis Induced Testicular Dysfunction in Diabetic Rats: Ameliorative Effect of Resveratrol. *Endocrinology*. 2021;162(4):bqab018. doi: 10.1210/endo/bqab018
 - 22 Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Adams D, Namara DB, Abdel-Mageed AB, et al. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase partially restores nitric oxide synthesis and erectile function in streptozotocin diabetic rats. *J Urol*. 2003;169(5):1911-7. doi: 10.1097/01.ju.0000051881.14239.4a
 - 23 Ataei G, Rahbarian R, Rajabian Noghondar M. Effect of Crocin on Bax, Bcl-2, and Oxidative Stress Markers in the Testis Tissue of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Intern Med Today* 2019;25(4):340-51. doi: 10.32598/hms.25.4.340
 - 24 Fijak M, Hasan H, Meinhardt A. Galectin-1 and galectin-3 in male reproduction - impact in health and disease. *Semin Immunopathol*. 2025;47(1):6. doi: 10.1007/s00281-024-01032-7
 - 25 Candidate KS, Nemati F, Tabari MG, Ghadikolaii FP, Bishehkolaei R. Protective effects of *Spirulina platensis* and phycocyanin on sperm quality, DNA integrity, and testicular tissue following oxidative stress in rats: An experimental study. *Int J Reprod Biomed*. 2025;23(7):559-68. doi: 10.18502/ijrm.v23i7.19485
 - 26 Abbasi M, Farokhnezhad M, Taheri A, Lotfi A, Arghavanfar H. Effects of Aerobic Training on Sex Hormones in A Cuprizone Rat Model of Multiple Sclerosis. *Int J Fertil Steril*. 2024;18(3):234-9. doi: 10.22074/ijfs.2023.1987670.1427
 - 27 Kharazi U, Keyhanmanesh R, Hamidian GR, Ghaderpour S, Ghiasi R. Voluntary exercise could reduce sperm malformations by improving hypothalamus-hypophysis-gonadal axis and kisspeptin/leptin signaling in type 2 diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2021;24(12):1624-31. doi: 10.22038/ijbms.2021.58740.13048
 - 28 Carcelén-Fraile MDC, Aibar-Almazán A, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Díaz-Mohedo E, Redecillas-Peiró MT, et al. Effects of Physical Exercise on Sexual Function and Quality of Sexual Life Related to Menopausal Symptoms in Peri- and Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2680. doi: 10.3390/ijerph17082680
 - 29 Brito AF, Silva AS, de Oliveira CVC, de Souza AA, Ferreira PB, de Souza ILL, et al. *Spirulina platensis* prevents oxidative stress and inflammation promoted by strength training in rats: dose-response relation study. *Sci Rep*. 2020;10(1):6382. doi: 10.1038/s41598-020-63272-5