

مقایسه تأثیر عصاره ریشه ختمی (*Althea officinalis*) و گلی بنکلامید هیدروآلکلی بر میزان قند خون در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

رامش احمدی^۱، مریم خوش‌سخن^۱، زینب سادات طباطبایی فر^{۲*}

چکیده

زمینه و هدف: دیابت شیرین یک ناهنجاری و اختلال در ترشح انسولین است و با افزایش قند خون تشخیص داده می‌شود. اساس درمان بیماری دیابت، تجویز انسولین و برخی ترکیبات کاهنده قند خون می‌باشد که با توجه به عوارض جانبی آن، استفاده از داروهای گیاهی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. این مطالعه با هدف تعیین اثر عصاره ریشه ختمی بر کاهش قند خون در رت‌های دیابتی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه از ۳۶ سر رت بالغ با وزن متوسط ۱۸۰-۲۵۰ گرم در ۶ گروه ۶ تایی استفاده شد. بیماری دیابت با تزریق داخل صفاقی داروی استرپتوزوتوسین (به میزان ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به حیوانات القا شد. عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به صورت داخل صفاقی به رت‌های دیابتی در طول ۶ هفته تزریق گردید. همچنین اثر داروی گلی بنکلامید با عصاره ختمی در طی ۴۰ روز مورد مقایسه قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه مختلط (اندازه‌گیری‌های مکرر در گروه‌های مستقل) تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در این بررسی، بین میزان قند خون در گروه تحت درمان با عصاره پس از پایان دوره نسبت به گروه درمان با گلی بنکلامید (با دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه، عصاره آبی ریشه ختمی دارای اثر هیپوگلیسمیک در موش‌های صحرایی دیابتی شده می‌باشد که این اثر از طریق ترکیبات مهم موجود در ریشه ختمی از جمله پکتین، آنتوسیانین، سیانیدین و دی‌اکسی بنزوئیک اسید اعمال می‌شود.

کلید واژه‌ها: دیابت ملیتوس؛ ریشه ختمی؛ گلی بنکلامید؛ گلی بورید؛ موش‌ها.

^۱استادیار زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، قم، ایران.

^۲کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، قم، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

زینب سادات طباطبایی فر، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

z.tab25@yahoo.com

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Ahmadi R, khoshokhan M, Tabatabaeifar ZS. Comparison of the effect of hydroalcoholic extract of *Althea officinalis* root and glibenclamide on blood glucose level in streptozotocin-induced diabetic male rats. Qom Univ Med Sci J 2014;8(5):68-73.

تاریخ دریافت: ۹۲/۴/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۲/۶/۱۶

مقدمه

دیابت ملیتوس یک اختلال متابولیکی مخرب بوده که عوارض و مرگ و میر زیادی را در سراسر جهان در پی دارد (۱). امروزه، بیش از ۲۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان به بیماری دیابت مبتلا هستند و انتظار می‌رود این میزان در ۲۰ سال آینده به ۳۸۰ میلیون نفر برسد (۲). دو نوع دیابت وجود دارد: دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲، که دیابت نوع ۱ یک بیماری مزمن اتوایمن بوده و در آن سلول‌های بتا پانکراس، تخریب می‌شوند. Lehen (سال ۲۰۱۰) نشان داد سلول‌های ایمنی طبیعی بدن، سیتوکین‌های التهابی و سلول‌های سیستم ایمنی اکتسابی در آسیب رساندن به سلول‌های بتا نقش مهمی ایفا می‌کنند. دیابت نوع ۲ یا دیابت غیروابسته به انسولین نیز یک اختلال متابولیکی بوده که در آن قند خون به علت مقاومت بدن به انسولین و یا کمبود نسبی انسولین بالا می‌رود (۳). از عوارض دیگر دیابت می‌توان به بیماری‌های قلبی - عروقی، نایبایی، صدمات عصبی و نفروپاتی اشاره کرد (۴). در درمان دیابت هدف آن است که هایپرگلیسمی ایجاد شده کاهش یابد تا از عوارض ناشی از این بیماری جلوگیری شود (۵-۷). لذا شناخت درمان‌های جدید برای دیابت یک امر ضروری به نظر می‌رسد (۸). درمان دیابت با داروهای گیاهی از دیرباز مورد توجه بوده و از حدود ۱۵۵۰ سال قبل از میلاد و ۴۰۰ سال قبل از توسعه صنعتی در قرن، از گیاهان و عصاره آنها برای مقابله با این بیماری و کنترل آن، تحت عنوان ۲۱ روش درمانی استفاده می‌شود (۹). در مطالعه حاضر، گیاه ختمی جهت درمان بیماری دیابت مورد بررسی قرار گرفت. گیاه ختمی به خانواده مالواسه (*Malvaceae*) تعلق دارد. این گیاه یکی از گیاهان دارویی است که به‌منظور درمان از زمانهای باستانی مورد توجه بوده است. قسمت‌های مختلف گیاه ختمی از جمله برگ، گل و ریشه آن به‌عنوان دارو به کار می‌رود. ریشه‌های گیاه ختمی حاوی موسیلاژ (ماده لزج گیاه)، فلاونوئید و گلیکوسایدها بوده و برگ‌های آن نیز حاوی کومارین اسکوپولتین است. همچنین این گیاه به‌علت داشتن متابولیت‌های ثانویه مفید، دارای ارزش بالقوه درمانی است. در بررسی گیاه ختمی مشخص شده است این گیاه علاوه بر خواص ضدسرفه، ضدسوزش سینه، ضدورم معده، ضدتومور و ضدویروس در ارتقای ایمنی بدن نیز نقش دارد.

فعالیت‌های ضدباکتریایی، ضدالتهابی، تأثیر بر انتقال موکوسیاری، جذب پلی‌ساکاریدها به دیواره‌های غشایی و کاهش سرفه از دیگر خواص این گیاه ذکر شده است (۱۰). ریشه ختمی شامل ترکیبات دیگری از جمله آنتوسیانین، آلتین، دی‌اکسی بنزوئیک‌اسید و سیانیدین بوده که سبب کاهش قند خون می‌شوند (۱۱). از آنجا که تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با تأثیر ریشه گیاه ختمی در درمان بیماری دیابت صورت نگرفته است، این مطالعه با هدف تعیین اثر تزریق عصاره ریشه ختمی بر میزان گلوکز خون در مدل تجربی دیابت قندی القا شده بر اثر استرپتوزوتوسین انجام شد.

روش بررسی

برای انجام این تحقیق ریشه گیاه ختمی پس از خشک شدن در سایه، آسیاب و به‌صورت پودر درآمد. پودر گیاه مورد نظر با استفاده از دستگاه سوکسیله به مدت ۹ ساعت عصاره‌گیری شد و حلال مورد نظر (اتانول) طی یک ساعت به‌وسیله دستگاه روتاری از آن جدا گردید. سپس عصاره مورد نظر، در شیشه ساعت ریخته شد، سپس به مدت ۴۸ ساعت در آون قرار گرفت تا تمام حلال آن تبخیر شود. پودر عصاره تا زمان استفاده در دمای ۴ درجه سانتیگراد نگهداری شد. ۳۶ سر موش نر نژاد ویستار با محدوده وزنی بین ۱۸۰ و ۲۵۰ گرم از مؤسسه پاستور کرج تهیه گردید. حیوانات تحت شرایط استاندارد دما و حرارت نگهداری شدند و آب و غذای کافی در اختیار رت‌ها قرار گرفت. در ادامه، حیوانات به ۶ گروه ۶ تایی شامل:

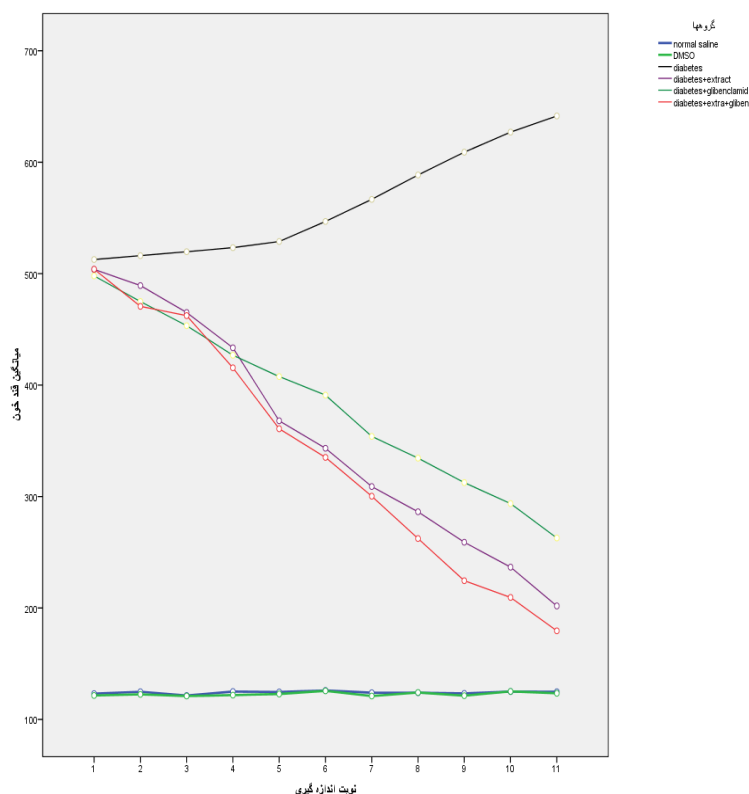
کنترل؛ کنترل DMSO؛ شاهد دیابتی؛ دیابتی تحت درمان با عصاره ریشه ختمی (با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ دیابتی تحت درمان با داروی گلی‌بنکلامید (با دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)؛ گروه دیابتی تحت تیمار با داروی گلی‌بنکلامید و عصاره ریشه ختمی تقسیم شدند. جهت دیابتی کردن رت‌ها، استرپتوزوتوسین (STZ) حل شده در نرمال سالین ۰/۹٪ (با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. ۲-۳ روز پس از تزریق STZ، خونگیری از دم حیوانات به عمل آمد. حیوانات با قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، دیابتی در نظر گرفته شدند. برای اندازه‌گیری غلظت قند خون رت‌ها، از دستگاه گلوکومتر استفاده شد.

میزان قند خون تمام گروه‌های آزمایشی، تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت. تنها در اندازه‌گیری نوبت اول، این تفاوت قابل اغماض بود، ولی با گذشت زمان این تفاوت آشکارتر شد که نشان‌دهنده تأثیر بیشتر مواد آزمایشی در طول زمان بوده است (نمودار). بنابراین، مواد آزمایشی اثر مثبتی در کاهش قند خون داشتند. در بین گروه‌های دیابتی‌شده، گروه دیابتی تحت درمان با عصاره و داروی گلی بنکلامید (Diabetes+Extra+Gliben) از نوبت چهارم اندازه‌گیری به بعد، بیشترین میزان افت قند خون را نشان داد. کاهش قند خون در گروه دیابتی تحت درمان با عصاره (Diabetes+Extra) نیز قابل توجه بود، به طوری که در اندازه‌گیری‌های پایانی، کاهش میزان قند خون در این گروه به (Diabetes+Extra+Gliben) شباهت بیشتری داشت. کمترین میزان افت قند خون در بین گروه‌های آزمایشی، متعلق به گروه دیابتی تحت درمان با داروی گلی بنکلامید (Diabetes+Gliben) گزارش شد. بنابراین، اثربخشی مواد آزمایشی در کاهش میزان قند خون به ترتیب به گروه‌های تحت درمان با عصاره و داروی گلی بنکلامید (Extra+Gliben) و (Gliben + Extra) تعلق داشت.

بعد از اتمام عصاره‌گیری و اطمینان از دیابتی بودن رت‌ها، طی ۴۰ روز، عصاره و داروی موردنظر به صورت داخل صفاقی به آنها تزریق شد. در طی این دوره، هر ۴ روز یک‌بار، قند خون و وزن رت‌های هر گروه اندازه‌گیری و یادداشت گردید. در نهایت، برطبق داده‌های به دست آمده، نمودار تغییرات قند خون و وزن رت‌ها رسم و نتایج مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه مختلط (اندازه‌گیری‌های مکرر در گروه‌های مستقل) تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در بین گروه‌های مختلف مورد مطالعه، چهار گروه دیابتی‌شده و دو گروه دیابتی‌نشده، تنها حلال (نرمال سالین و DMSO) را دریافت کردند. گروه‌هایی که تنها حلال را دریافت کردند، به منظور کنترل اثر حلال در افزایش یا کاهش قند خون انتخاب شدند. حلال‌ها (نرمال سالین و DMSO) تأثیر معنی‌داری در کاهش قند خون نداشتند. بنابراین، نتیجه‌ای که از مقایسه بین گروه‌های دیابتی‌شده (سه گروه آزمایش و یک گروه کنترل) به دست آمد، قابل اعتماد بود (نمودار).



نمودار: میزان قند خون در گروه‌های مورد مطالعه در نوبت‌های مختلف اندازه‌گیری، با فواصل ۴ روزه

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد بین عصاره ختمی در کاهش میزان قند خون و داروی آنتی دیابتیک گلی بنکلامید، تفاوت معنی داری وجود نداشته است. در مطالعه‌ای که توسط Giancarlo و همکاران (سال ۲۰۰۶) انجام شد مشخص گردید عصاره الکلی میوه سماق با مهار آنزیم آلفا آمیلاز باعث کاهش گلوکز خون می‌شود که این اثر به علت وجود فلاوونوئیدهای موجود در سماق است (۱۲). فلاوونوئیدها جزء ترکیبات پلی فنلی بوده و مهم ترین تأثیر آنها، اثرات آنتی اکسیدانی این ترکیبات است. مطالعات زیادی نشان داده اند استفاده از فلاوونوئیدها به عنوان آنتی اکسیدان‌های پلی فنلی سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی از جمله آنزیم کاتالاز می‌شود (۱۳). لذا با توجه به حضور ترکیبات فلاوونوئیدی در ریشه ختمی، احتمالاً این عصاره با بهبود فعالیت آنزیم کاتالاز و مهار آنزیم آلفا آمیلاز می‌تواند در کاهش عوارض دیابت با واسطه تقویت پاسخ آنتی اکسیدانی در رت‌های دیابتی مؤثر باشد. Gotamyh و همکاران (سال ۱۹۹۳) با انجام مطالعه‌ای بر روی پکتین عصاره گل ساقه موز سبز نشان دادند ماده مذکور (پکتین) می‌تواند جذب گلوکز را کاهش دهد که در نتیجه گلوکز خون نیز کاهش می‌یابد. پکتین از سه طریق شامل: افزایش استفاده از گلوکز در کبد برای پیوند گلیکوژن، کاهش گلیکوژن و کاهش گلوکونوژنز سبب کاهش قند خون می‌شود (۱۴). بر این اساس و با توجه به وجود این ماده در ریشه ختمی، یکی دیگر از اثرات عصاره مذکور احتمالاً مهار فسفریلاز کبدی است که از این طریق می‌تواند از تجزیه گلیکوژن ذخیره شده در سلول‌های کبدی جلوگیری کند، همچنین تا حدودی از فعالیت آنزیم‌هایی که موجب پیشبرد سنتز گلیکوژن می‌شوند بکاهد. از دیگر ترکیبات موجود در ریشه ختمی می‌توان به سالیسالات اشاره نمود. سالیسالات یک طبقه میانی در دوپامین بوده که از آن برای پیشگیری از بیماری دیابت استفاده می‌شود. از نظر شیمیایی به عنوان ۲-اکسی بنزوئیک اسید (هیدروکسیل بنزویل) شناخته شده است. در مطالعه‌ای که توسط Goldffine و همکاران (سال ۲۰۰۸) انجام شد گزارش گردید با مصرف داروی ضد دیابت، سالیسالات قند خون ناشتای بیماران حدود ۲۰-۱۰٪ کاهش می‌یابد (۱۵).

Arkan MC و همکاران (سال ۲۰۰۵) طی تحقیقاتی اظهار داشتند که مسیر التهابی داخل سلولی به وسیله داروی ضد التهاب سالیسالات مهار شده که خود باعث کاهش تولید سایتوکاین‌های مداخله گر که در کار انسولین هستند می‌شود و در نتیجه قند خون کاهش می‌یابد (۱۶). طی مطالعه‌ای که توسط Miguel (سال ۲۰۱۱) انجام شد مشخص گردید آنتوسیانین با مهار آنزیم آلفا گلوکوسیداز روده‌ای در فرآیند تبدیل دی ساکارید به مونوساکارید تأخیر انداخته و از این طریق سبب کاهش قند خون می‌شود (۱۱). آنتوسیانین‌ها دسته‌ای از رنگدانه‌های گیاهی بوده که در میوه‌های رنگی یافت می‌شوند، همچنین این مواد آنتی اکسیدان‌های بسیار فعال هستند که بسیاری از خواص مفید میوه‌ها برای حفظ سلامت نظیر محافظت در برابر بیماری‌های قلبی و سرطان به آنها نسبت داده شده است (۱۷). احتمالاً عصاره ریشه ختمی نیز به دلیل داشتن آنتوسیانین سبب مهار آنزیم آلفا گلوکوسیداز روده‌ای شده و از این طریق اثر هیپوگلیسمیک خود را اعمال می‌کند. سیانیدین از دیگر مشتقات آنتوسیانین‌ها بوده که در ریشه ختمی وجود دارد. در این خصوص سیانیدین ۳- گلیکوزیدی در گروه آنتوسیانین‌ها دارای خاصیت کاهش دهنده‌گی استرس اکسیداتیو و حفاظت بافت در برابر آسیب، خاصیت آنتی اکسیدانی قوی، ضد التهابی و ضد دیابتی در دیابت تیپ ۲ می‌باشد. در خصوص اثرات ضد دیابتی آن، مطالعه Sasaki و همکاران (سال ۲۰۰۷) بر روی موش‌های سوری مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داد تجویز خوراکی مشتقات گلیکوزیدی سیانیدین در جهت کاهش قند خون (اثر آنتی هیپر گلیسمیک) عمل نموده و حتی با افزایش حساسیت بافتی نسبت به انسولین در جهت کاهش ذخایر چربی بدن عمل می‌کند (۱۷). همچنین در مطالعه‌ای که توسط ایوانی و همکاران (سال ۲۰۰۶) صورت گرفت مشخص گردید پلی فنل‌های موجود در گیاهان دارویی نظیر سیانیدین - ۳ - گلیکوزید از طریق افزایش مصرف داخل سلولی گلوکز و ذخایر کربوهیدرات در بدن موجب کاهش سطح گلوکز سرم می‌شوند که این خود با فعال نمودن مسیر سنتز اسیدهای چرب در جهت افزایش ذخایر چربی بدن عمل نموده و باعث تغییرات مطلوب سطح برخی چربی‌ها در سرم نیز می‌شود (۱۸).

در مطالعه حاضر تزریق داروی گلی بنکلامید نسبت به عصاره ریشه سبب کاهش قند خون در بازده زمانی کمتری شد. بنابراین، برای مشاهده اثر عصاره نسبت به دارو، زمان بیشتری لازم است. در مصرف همزمان دارو و عصاره نیز در میزان قند خون، کاهش معنی داری مشاهده گردید.

نتیجه گیری

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد عصاره ریشه ختمی دارای اثرات هیپوگلیسمی است و در نتیجه عصاره این گیاه می تواند احتمالاً در پیشگیری و کنترل دیابت مؤثر باشد.

احتمالاً حضور این ماده در عصاره ریشه ختمی از طریق مکانیسم فوق (افزایش دادن مصرف داخل سلولی گلوکز و ذخایر کربوهیدرات) در کاهش قندخون مؤثر بوده است. همچنین با تزریق داروی گلی بنکلامید، قند خون به طور معنی داری کاهش می یابد. این دارو از دسته داروهای آنتی دیابتیک سولفونیل اوره بوده که آزاد شدن انسولین را از سلول های بتای پانکراس افزایش می دهد. این دارو دارای اثرات شبه انسولین بر متابولیسم گلوکز نیز می باشد، به طوری که سبب کاهش گلیکوژنولیز و گلوکونئوزنز می گردد، بدین ترتیب با کاهش دو فرآیند مذکور (گلیکوژنولیز و گلوکونئوزنز) مقدار قند خون به وسیله داروی گلی بنکلامید کاهش می یابد (۲۰، ۱۹).

References

1. Zou MH, Cohen R, Ullrich V. Peroxynitrite and vascular endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Endothelium* 2004;11(2):89-97.
2. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(1):1103-23.
3. Lehuen A, Diana J, Zaccane P, Cooke A. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol* 2010;10(7):501-513.
4. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15(3):318-68.
5. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: Results of the cross-national diabetes attitudes, wishes, and needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005;28(11):2673-79.
6. Ahmed U, Junaidi B, Ali AW, Akhter O, Salahuddin M, Akhter J. Barriers in initiating insulin therapy in a South Asian Muslim community. *Diabet Med* 2010;27(2):169-174.
7. Baruah MP. Insulin pens: The modern delivery devices. *J Assoc Physicians India* 2011;59(Suppl):38-40.
8. Bresson D, von Herrath M. Immunotherapy for the prevention and treatment of type 1 diabetes: Optimizing the path from bench to bedside. *Diabetes Care* 2009;32(10):1753-68.
9. Abdul-Rahim Al-Jamal, Taha Alqadi. Effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) on lipid profile of diabetic rats. *Jordan J Biol Sci* 2011;4(4):199-204.
10. Ali Shah SM, Naveed A, Akram M, Akhtar Shah P, Tariq Saeed, Khalil A, et al. Pharmacological activity of *Althaea officinalis* L. *J Med Plants Res* 2011;5(24):5662-66.
11. Miguel MG. Anthocyanin's: Antioxidant and/or anti-inflammatory activities. *J Appl Pharma Sci* 2011;01(06):07-15.
12. Giancarlo S, Rosa LM, Nadjafi F, Francesco M. Hypoglycaemic activity of two spices extract: *Rhus Coriaria* L. *Bunium Persicum* Boiss. *Nat Prod Res* 2006;20(9):882-6.
13. Jelodar GhA, Nazifi Habibabadi S. Effect of coriander, pomegranate and walnut leaf on serum biochemical parameters of diabetic rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 1999;7(1):82-77. [Full Text in Persian]

14. Gomathy R, Vijayalekshmi NR, Kurup PA. Hypoglycemic action of the pectin present in the juice of the inflorescence stalk of plantain (*Musa sapientum*) mechanism of action. *J Biosc* 1990;15(4):297-303.
15. Goldfine AB, Silver R, Aldhahi W, Cai D, Tatro E, Lee J. Use of salsalate to target inflammation in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Clin Transl Sci* 2008;1(1):36-43.
16. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005;11(2):191-8.
17. Sarinya Akkarachiyasit, Piyawan Charoenlertkul, Sirintorn Yibchok-anun, Sirichai Adisakwattana. Inhibitory activities of cyanidin and Its glycosides and synergistic effect with acarbose against intestinal α -glucosidase and pancreatic α -amylase. *Int J Mol Sci* 2010;11(9):3387-96.
18. Sadighara P, Gharibi S, Moghadam Jafari A, Jahed Khaniki GR, Salari S. The antioxidant and flavonoids contents of *Althaea officinalis* L. Flowers based on their color. *Avicenna J Phytomed* 2012;2(3):113-117.
19. Alavi N, Ghofranipour F, Ahmadi F, Emami A. Developing a culturally valid and reliable quality of life questionnaire for diabetes mellitus. *East Mediterr Health J* 2007;13(1):177-185.
20. Baby J, Jini D. Insight into the hypoglycaemic effect of traditional india herbs used in the treatment diabetes. *Res J Med Plant* 2011;4(5):352-76.