

اثرات هیپوگلاسمیک غیروابسته به انسولین عصاره هیدروالکی ترکیبی گیاهان دارویی برگ خرزهره، ریشه کبر، ژل گیاه صبرزرد، دانه هویج فرنگی و دانه کرفس در موش های صحرائی نر سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

مصطفی کاظمیان منصورآباد^{۱*}، منصور ابراهیمی^۲، مرضیه زمانی^۳، رضا حیدری فر^۴، حدیث روزمه گیر^۵

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از درمان های غیرشیمیایی (گیاهان دارویی)، رویکرد جدیدی در کنترل بیماری دیابت است. این مطالعه با هدف تعیین اثر عصاره هیدروالکی ترکیبی گیاهان دارویی مؤثر جهت درمان دیابت در موش های صحرائی نر سالم و دیابتی شده، و مقایسه این اثر با تأثیر داروی گلی بنکلامید انجام شد.

روش بررسی: ۳۶ سر موش صحرائی نر به صورت تصادفی در شش گروه تقسیم شدند. گروه کنترل سالم (NC) و دیابتی (DC)، گروه دیابتی دریافت کننده گلی بنکلامید (۶۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم)، دیابتی دریافت کننده دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم ($D_{0.2}$) و ۰/۴ گرم بر کیلوگرم ($D_{0.4}$) و گروه سالم دریافت کننده دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم عصاره گیاه ($N_{0.2}$). القای دیابت با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین تک دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم انجام شد. میزان گلوکز و وزن پس از تزریق استرپتوزوتوسین و ۴ هفته گاوژ و سطح انسولین تنها در انتهای هفته پنجم اندازه گیری شد. داده ها با استفاده از آزمون واریانس یک طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری، $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها: سطح گلوکز خون در گروه $D_{0.2}$ از هفته سوم تا پنجم، کاهش معنی داری ($p < 0.005$) نسبت به DC نشان داد، ولی این نسبت کاهشی در گروه $D_{0.4}$ تنها طی هفته آخر، به صورت معنی دار ($p < 0.01$) مشاهده گردید. در گروه DG در مقایسه با DC، طی هفته های سوم ($p < 0.005$)، چهارم و پنجم ($p = 0.001$)، سطح گلوکز کاهش یافت. هیچ تغییری در مورد سطح انسولین در گروه های تحت تیمار با عصاره دیده نشد ($p > 0.05$ در $D_{0.2}$ و $D_{0.4}$ با DC)، اما در گروه DG نسبت به DC، افزایش معنی داری ($p < 0.05$) مشاهده گردید.

نتیجه گیری: عصاره ترکیبی مورد بررسی، دارای اثرات کاهنده قند خون در حیوانات دیابتی شده می باشد که این ترکیب در دوز پایین تر تأثیر بهتری دارد، اما مکانیسم این تأثیرات از طریق افزایش سطح انسولین صورت نمی گیرد.

^۱کارشناس زیست شناسی علوم جانوری، دانشگاه قم، قم، ایران.

^۲دانشیار فیزیولوژی، دانشگاه قم، قم، ایران.

^۳کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

^۴کارشناس هوشبری، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

^۵کارشناس ارشد زیست سلولی و مولکولی، واحد سنج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنج، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

مصطفی کاظمیان منصورآباد،
دانشگاه قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

m.kazemian2@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۰/۵

تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۱۰

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Kazemian Mansurabad M, Ebrahimi M, Zamani M, Heidarifar R, Rozmehgir H. Insulin-independent hypoglycemic effects of combined hydroalcoholic extract of medicinal plants *capparisspinosa* root, *nerium oleander* leaf, *aloe veragel*, *daucuscarotaseed* and *apiumgraveolens* seed in normal and streptozotocin-induced diabetic rats.

Qom Univ Med Sci J 2015;8(5):65-72.

مقدمه

دیابت قندی از نظر بالینی، یکی از مهم‌ترین فاکتورهای خطر برای برخی اختلالات نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری‌های قلبی - عروقی محسوب می‌شود که براساس پیش‌بینی به عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت (۱). کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری با عوارض متابولیکی حاد و مزمن همراه است (۲). اگرچه در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر دیابت قندی استفاده از عوامل هیپوگلاسیسمیک و انسولین است، ولی این ترکیبات خود منجر به عوارض نامطلوب دیگری نظیر تحلیل رفتن بافت چربی در محل تزریق، بروز شوک هیپوگلاسیسمیک و افزایش ذخایر چربی می‌شود که در درازمدت بر روندهای ایجاد عوارض ناتوان‌کننده دیابت تأثیر ندارند (۳).

استفاده از گیاهان دارویی با سابقه‌ای هزاران ساله به‌عنوان آسان‌ترین منبع قابل‌دسترسی و در برخی موارد با عوارض جانبی کمتر، در درمان بیماری‌ها، به‌ویژه امراضی با ماهیت متابولیک مانند دیابت قندی، با رعایت استفاده در محدوده اطمینان و رعایت ضوابط موجود در پزشکی، از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است (۴). با این وجود، میزان اثربخشی و عوارض احتمالی این گیاهان بایستی به روش علمی بررسی و مشخص گردد. در کشورهای غربی غالباً به‌طور استاندارد از یک نوع گیاه برای درمان در یک شرایط مشخص استفاده می‌شود، به‌عنوان مثال والریان (Valerian) و جوشانده گل ابریشم (St. John's wort) به ترتیب در درمان بی‌خوابی و افسردگی ملایم به کار می‌روند (۵). در طب سنتی ایران معمولاً ترکیبی از عصاره‌های گیاهی توصیه می‌شود و غالباً این ترکیب در مورد هر فرد بیمار و با توجه به شرایط وی تعیین می‌گردد (۶،۷).

در صبرزرد (Aloe vera) ترکیبی از آنترانوئید به‌نام باربالوئین موجود است (۸) که سلول‌های β جزایر لانگرهانس را از آسیب ایجادشده به‌وسیله رادیکال آزاد محافظت می‌کند (۹). مصرف صبرزرد؛ ویتامین‌ها و آنزیم‌ها را در بدن افزایش می‌دهد. این گیاه که سرشار از ویتامین E و C می‌باشد مقاومت بدن را در مقابل رادیکال‌های آزاد تقویت کرده و اثر ضدسمی دارد (۱۰). اخیراً طی مطالعاتی، اثرات آنتی‌اکسیدانی (۱۱) و ضددیابتی (۱۲-۱۴)

صبر زرد گزارش شده است. فلاونوئیدها یک رده از ترکیباتی هستند که به مقدار زیادی در خرزهره (*L. Neriumoleander*) وجود دارند و تقریباً دوسوم از ترکیبات فنولیک در رژیم غذایی، همچنین درصد بالایی از متابولیت‌های ثانویه در خرزهره را تشکیل می‌دهند (۱۵). مهاجرانی در سال ۱۳۹۱ نشان داد خرزهره اثر آنتی‌اکسیدانی قوی برای از بین بردن رادیکال‌های آزاد دارد (۱۶). همچنین وی گزارشی از اثر هیپوگلاسیسمیک خرزهره و تأثیر مثبت آن بر کاهش آنزیم‌های کبدی افزایش‌یافته در اثر دیابت ارائه داد (۱۷).

گیاه کرفس (*Apiumgraveolen L.*) نیز یک گیاه دارویی با محتوای بالای پلی‌فنل‌ها با خاصیت آنتی‌اکسیدانت است که دارای خواص کاهش‌دهنده استرس اکسیداتیو و حفاظت بافت‌های متابولیک بدن نظیر کبد در برابر آسیب‌های شیمیایی می‌باشد (۱۸). کرفس غنی از فلاونوئیدها مانند کوئرستین است (۱۹،۲۰). مشخص شده است این گیاه موجب کاهش سطح کلسترول تام، تری‌گلیسرید و افزایش HDL می‌شود (۲۱). به‌علاوه، در کاهش پرکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو نیز مؤثر است (۲۲). در هویج‌فرنگی (*Daucuscarota*) ترکیبات بیوشیمیایی مهمی از جمله فلاونوئیدها موجود است (۲۰،۲۳،۲۴)، که اخیراً گزارش شده تجویز خوراکی عصاره دانه هویج، به‌طور معنی‌داری باعث کاهش سطح گلوکز خون می‌شود (۲۵). گیاه کبر یا کور (*Capparis spinosa L.*) نیز دارای ترکیبات بیوشیمیایی ارزشمند و متعددی نظیر فلاونوئیدها (کوئرستین)، ساپونین‌ها، تانن‌ها، پکتین‌ها، اسانس‌ها، به‌ویژه گلیکوزیدها و گلیکوزینولات‌ها می‌باشد (۲۶-۲۹). مطالعات نشان داده است عصاره آبی میوه این گیاه طی دو هفته تیمار خوراکی، سطح گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسرید موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین را کاهش می‌دهند (۳۰،۳۱). در این مطالعه اثرات هیپوگلاسیسمیک عصاره هیدروالکی ترکیب گیاهان مذکور در موش صحرایی نر سالم و دیابتی شده به‌وسیله استرپتوزوتوسین با سنجش میزان گلوکز، انسولین سرم و وزن حیوانات مورد بررسی قرار گرفت، همچنین مقایسه‌ای بین اثر ضددیابتی عصاره و داروی متداول ضددیابتی گلی‌بنکلامید انجام گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۳۶ رأس موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار تهیه شده از انستیتو پاستور با محدوده وزنی ۲۵۰ - ۲۰۰ استفاده شد. موش ها در حیوانخانه با درجه حرارت کنترل شده 23 ± 2 درجه سانتیگراد، دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با رطوبت نسبی ۶۰-۴۰٪ نگهداری شدند. حیوانات دسترسی بدون محدودیت به آب و غذای استاندارد (خوراک دام چاودانه، اصفهان) داشتند و به مدت حداقل ۲ هفته قبل از القای دیابت، در شرایط محیط قرار گرفتند تا به آن عادت کنند. در تمامی مراحل آزمایش تمامی قوانین بین المللی مراقبت و استفاده از حیوانات رعایت گردید (۳۲). گیاهان مورد مطالعه، از مناطق اطراف قم جمع آوری شدند (بجز گیاه صبر زرد که شرایط بومی اجازه رویش این گیاه را در منطقه نمی داد، از عطاری تهیه گردید)، پس از تأیید جنس و گونه گیاه توسط گیاه شناسان گروه زیست شناسی دانشگاه قم، نمونه ای از این خانواده در هرباریوم این گروه، با شماره ۴۵۶۳۲ ثبت شد. در ابتدا این گیاه با کمک آسیاب الکتریکی به صورت پودر درآمد، سپس ۱۰۰ گرم از آن درون ارلن های یک لیتری ریخته شد و ۴۰۰ میلی لیتر الکل ۹۶٪ به آن اضافه گردید؛ به گونه ای که سطح آن را بپوشاند. ارلن به مدت ۲۴ ساعت بر روی دستگاه تکان دهنده قرار گرفت و سپس از کاغذ صافی گذرانده شد. از تفاله باقیمانده با استفاده از الکل ۷۵٪ مجدداً عصاره گیری شد. در نهایت، محلول به دست آمده از مرحله اول و دوم با هم مخلوط و تحت حرارت ۴۰ درجه سانتیگراد، الکل آن به طور کامل تبخیر گردید. از عصاره غلیظ به دست آمده، غلظت های مختلفی در آب مقطر تهیه و برای استفاده بعدی ذخیره شد. برای القای دیابت نوع یک، استرپتوزوتوسین (Sigma-Aldrich, USA) (با دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در محلول نرمال سالین (pH=7) به صورت درون صفاقی تزریق گردید (۳۳). ۵ روز پس از تزریق استرپتوزوتوسین، علائم دیابت شامل کاهش وزن، پرنوشی و پرادراری آشکار شد. برای تأیید دیابتی شدن موش ها، میزان قند خون با گلوکومتر اندازه گیری و موش هایی که گلوکز بالای ۳۰۰ میلی گرم بر دسی لیتر داشتند، دیابتی در نظر گرفته شدند (۳۳).

در این مطالعه موش ها به ۶ گروه ۶ تایی به شرح زیر تقسیم شدند: گروه ۱: کنترل سالم (NC)، گروه ۲: کنترل دیابتی (DC) که هر دو گروه آب مقطر دریافت کردند؛ گروه های ۳ ($D_{0.2}$) و ۴ ($D_{0.4}$)، موش های دیابتی که با عصاره هیدروالکی به ترتیب با غلظت های ۰/۲ و ۰/۴ گرم بر کیلوگرم تیمار شدند؛ گروه ۵ ($N_{0.2}$)، موش های سالم که عصاره هیدروالکی را با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم دریافت کردند و گروه ۶ یا کنترل - درمان (DG)، موش های دیابتی که داروی گلی بنکلامید (ساخت شرکت داروسازی کیمیدارو) را با دوز ۰/۶ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت کردند (۳۴).

عصاره گیاه و داروی گلی بنکلامید به مدت ۲۸ روز با استفاده از سرنگ گاواژ به حیوانات داده شد. میزان گلوکز خون موش ها پس از القای دیابت با تزریق استرپتوزوتوسین، برای جداسازی موش های دیابتی شده، همچنین طی هفته های اول تا چهارم تیمار با استفاده از دستگاه گلوکومتر (Gluko Dr, Germany) اندازه گیری شد. وزن تمامی گروه ها نیز در پایان هر هفته اندازه گیری شد. پس از ۵ هفته بررسی، حیوانات به وسیله اتر به صورت عمیق بیهوش شدند و نمونه های خون آنها با خونگیری مستقیم از قلب جمع آوری و پس از سانتریفوژ، سرم آنها جدا گردید و تا هنگام اندازه گیری در فریزر ذخیره شد. انسولین با استفاده از تکنیک الایزا (ELISA) و کیت انسولین موشی (ساخت شرکت مرکودیا، سوئد) اندازه گیری شد. تمامی نتایج به صورت میانگین با ارائه خطای استاندارد بیان گردید. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ آنالیز شدند. برای مقایسه نتایج هر پارامتر در هر یک از گروه ها در زمانهای مورد نظر، از آزمون واریانس یک طرفه و برای مقایسه گروه ها در هر یک از دوره های زمانی از آزمون توکی (Tukey's Post-hoc test) استفاده شد.

یافته ها

در این مطالعه طی هفته اول (قبل از شروع تیمار و پس از القای دیابت و گروه بندی موش ها) سطح گلوکز سرم در گروه های دیابتی شده در مقایسه با NC، به طور معنی داری ($p < 0.001$) افزایش یافت.

در گروه $D_{0.2}$ نسبت به DC طی هفته‌های سوم تا پنجم، گلوکز به‌طور معنی‌داری ($p < 0.005$) کاهش یافت، اما در گروه $D_{0.4}$ نسبت به DC تنها طی هفته پنجم، کاهش معنی‌دار ($p < 0.01$) بود. سطح گلوکز در گروه $D_{0.2}$ نسبت به $D_{0.4}$ طی هفته سوم و چهارم، به‌طور معنی‌داری ($p < 0.05$) کاهش نشان داد. سطح گلوکز در گروه DG طی هفته سوم ($p < 0.005$) و طی هفته‌های چهارم

و پنجم ($p < 0.001$) نسبت به DC، کاهش معنی‌داری یافت، همچنین نسبت به گروه $D_{0.4}$ از هفته دوم تا پنجم، کاهش معنی‌دار بود ($p < 0.003$). هیچ تفاوت معنی‌داری در گروه سالم دریافت‌کننده عصاره گیاه (با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با NC مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: نتایج حاصل از سنجش میزان گلوکز تحت تأثیر تیمار خوراکی عصاره هیدروالکی ترکیب گیاهان با مقادیر ۰/۲ و ۰/۴ گرم بر کیلوگرم در موش‌های دیابتی و دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم در موش‌های سالم و داروی گلی‌بنکلامید در موش‌های دیابتی

گروه‌ها گلوکز	کنترل دیابتی (DC)	کنترل سالم (NC)	دیابتی دریافت‌کننده گلی‌بنکلامید (DG)	دیابتی ($D_{0.2}$)	دیابتی ($D_{0.4}$)	سالم ($N_{0.2}$)
هفته اول	۴۷۵/۸۳	۱۰۳/۳۳	۴۵۷/۶۷	۴۷۹	۴۶۷/۳۳	۹۹/۶۷
هفته دوم	۵۲۱/۸۳	۹۸/۸۳	۳۷۸/۱۷	۵۷۲	۶۰۱/۳۱	۱۰۵/۵
هفته سوم	۶۴۱/۸۳	۱۰۰/۶۷	۳۹۷/۵	۴۶۲/۳۳	۶۲۷	۱۰۱/۶۷
هفته چهارم	۶۹۲/۳۳	۱۰۴/۱۷	۳۳۱/۱۷	۴۱۶/۱۷	۵۹۰	۱۰۴/۸۳
هفته پنجم	۷۴۰/۳۳	۹۷	۲۸۰/۵	۴۲۰/۸۳	۵۳۶/۳۳	۹۹/۵
st.dev						
هفته اول	۲۲/۲۴۸	۱۴/۶۷۹	۵۸/۳۶	۳۹/۸۳	۸۳/۹	۸/۰۶
هفته دوم	۹۱/۴۳۲	۸/۶۵۸	۷۳/۵۱	۱۲۲/۲۱	۹۵/۹۲	۱۲/۸۹
هفته سوم	۷۱/۷۲۶	۷/۵۵۴	۵۶/۵۲۲	۸۲/۸۱	۸۳/۸۲	۴/۴۵
هفته چهارم	۸۱/۰۶۵	۷/۰۸۳	۶۱/۵۹	۸۶/۰۵	۹۹/۸	۶/۹۹
هفته پنجم	۹۲/۱۷۳	۱۰/۶۰۲	۷۰/۳۵۸	۷۶/۹۹	۸۴/۸۲	۶/۸۳

DG: گروه دیابتی دریافت‌کننده گلی‌بنکلامید با دوز ۶۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ $D_{0.2}$: گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره گیاه با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ $D_{0.4}$: گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره گیاه با دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ $N_{0.2}$: گروه سالم دریافت‌کننده عصاره گیاه با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن. در تمام گروه‌ها نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{St.dev}$, $n=6$ می‌باشد.

گروه DC در مقایسه با NC، کاهش وزن معنی‌داری را طی هفته‌های اول، دوم و سوم تا پنجم به ترتیب با سطح معنی‌داری $p < 0.001$ ، $p < 0.001$ ، $p < 0.01$ نشان داد، که بیانگر موفقیت در ایجاد مدل دیابت بود. این کاهش تا انتهای دوره تیمار به‌صورت معنی‌دار ادامه یافت. گروه DG طی هفته‌های چهارم و پنجم، افزایش وزن معنی‌داری ($p < 0.05$) نسبت به DC، همچنین

یک افزایش وزن نسبت به $D_{0.4}$ طی هفته‌های سوم تا پنجم نشان داد ($p < 0.05$). در گروه $D_{0.2}$ نسبت به $D_{0.4}$ نیز طی هفته‌های سوم و چهارم، افزایش وزن مشاهده گردید ($p < 0.05$)، که این کاهش وزن در هفته آخر جبران شد و رابطه معنی‌داری دیده نشد. در سایر گروه‌ها، هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر سطح وزن مشاهده نشد (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: نتایج حاصل از سنجش وزن تحت تأثیر تیمار خوراکی عصاره هیدروالکی ترکیب گیاهان با مقادیر ۰/۲ و ۰/۴ گرم بر کیلوگرم در موش‌های دیابتی و دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم در موش‌های سالم و داروی گلی بنکلامید در موش‌های دیابتی (در تمام گروه‌ها n=۶)

وزن	گروه‌ها	کنترل دیابتی (DC)	کنترل سالم (NC)	دیابتی دریافت‌کننده گلی بنکلامید (DG)	دیابتی (D _{0.2})	دیابتی (D _{0.4})	سالم (N _{0.2})
هفته اول	۲۱۴/۵	۲۳۱	۲۱۶/۵	۲۱۳/۵	۲۱۶/۶۷	۲۳۳/۶۷	
هفته دوم	۲۰۳/۶۷	۲۳۶/۳۳	۲۲۰/۱۷	۲۰۴/۵	۲۰۰/۸۳	۲۴۰/۶۷	
هفته سوم	۲۰۰	۲۳۸/۸۳	۲۱۷/۱۷	۲۰۳/۸۳	۱۸۷/۵	۲۴۶/۱۷	
هفته چهارم	۲۰۲/۱۷	۲۴۳/۶۷	۲۲۱/۵	۲۰۶/۳۳	۱۹۰	۲۴۹/۵	
هفته پنجم	۲۰۱/۳۳	۲۵۶/۳۸	۲۲۸/۱۷	۲۰۶/۸۳	۱۹۱/۱۷	۲۵۴/۸۳	
st.dev							
هفته اول	۷/۸۶	۹/۳۵	۱۰/۸	۹/۹۹	۹/۹۷	۷/۲۸	
هفته دوم	۷/۸۴۳	۱۱/۳۷	۱۰/۷۹	۱۱	۹/۲۳	۶/۵۹	
هفته سوم	۶/۳۲	۱۱/۴۷	۱۲/۳۸	۱۱/۸۲	۱۰/۰۷	۶/۶۷	
هفته چهارم	۸/۲۳	۱۲/۵	۱۰/۳۸	۱۱/۷۵	۷/۸۲	۸/۰۴	
هفته پنجم	۱۱/۰۳	۱۳/۷۶	۹/۵۵	۱۴/۹	۸/۸۸	۹/۲۱	

DG: گروه دیابتی دریافت‌کننده گلی بنکلامید با دوز ۶۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ D_{0.2}: گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره گیاه با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ D_{0.4}: گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره گیاه با دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم وزن بدن؛ N_{0.2}: گروه سالم دریافت‌کننده عصاره گیاه با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن.

در کل از نظر وزن و گلوکز، گروه دریافت‌کننده عصاره گیاه با دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم، اثرات ضعیف‌تری را نشان داد (جدول شماره ۱ و ۲). انسولین نیز پس از ایجاد مدل دیابتی، به شدت کاهش یافت (p<۰/۰۵)، که مورد انتظار بود، همچنین با وجود اینکه گلی بنکلامید باعث افزایش معنی‌دار انسولین در گروه تحت تیمار شد (p<۰/۰۵)، اما عصاره گیاه تأثیری در مقدار آن نداشت و حتی سطح کمتری را در هر دو دوز عصاره نسبت به گروه DG نشان داد (p<۰/۰۰۵) (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: نتایج حاصل از سنجش میزان انسولین تحت تأثیر تیمار خوراکی عصاره هیدروالکی ترکیب گیاهان با مقادیر ۰/۲ و ۰/۴ گرم بر کیلوگرم در موش‌های دیابتی و دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم در موش‌های سالم و داروی گلی بنکلامید در موش‌های دیابتی

گروه‌ها	انسولین	st.dev
کنترل دیابتی (DC)	۰/۳۲	۰/۲۲
کنترل سالم (NC)	۱/۹۷	۰/۵۱۲
دیابتی دریافت‌کننده گلی بنکلامید با دوز ۶۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن (DG)	۱/۱۵	۰/۳۰۱
دیابتی دریافت‌کننده عصاره گیاه با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن (D _{0.2})	۰/۴۲	۰/۲۵
دیابتی دریافت‌کننده عصاره گیاه با دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم وزن بدن (D _{0.4})	۰/۲	۰/۲۵
سالم دریافت‌کننده عصاره گیاه با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن (N _{0.2})	۲/۱۵	۰/۷۳

(در تمام گروه‌ها نتایج به صورت Mean± St.dev، n=۶)

بحث

همچنین آنتی‌اکسیدان‌ها با تأثیر بر سلول‌های β جزایر لانگرهانس موجب افزایش انسولین و کاهش گلوکز در بدن می‌شوند (۳۶). در کل از نظر وزن و گلوکز، در گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم، وزن بدن اثر ضعیف‌تری نسبت به گروه دریافت‌کننده عصاره با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن دارد که نشان‌دهنده تأثیر عصاره در دوز پایین‌تر نسبت به دوز بالاتر در بیماران دیابتی است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره در هر دو دوز، میزان گلوکز نسبت به گروه دیابتی به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد که می‌توان آن را به وجود ترکیبات فلاونوئیدی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی نسبت داد. آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی اثر شبه‌انسولینی دارند و جذب گلوکز را در بافت‌های محیطی افزایش می‌دهند (۳۵).

اگر دارویی بتواند هرچه شبیه‌تر اثرات انسولین را تقلید کند، علاوه بر کاهش مؤثر قند خون باعث طبیعی شدن دیگر اختلالات متابولیکی ناشی از دیابت نیز خواهد شد. سولفونیل اوره‌ها معمولاً به‌عنوان خط اول داروهای خوراکی ضد قند خون برای درمان افزایش قند خون استفاده می‌شوند. گلی‌بنکلامید نیز به‌عنوان یک مشتق سولفونیل اوره، با تحریک ترشح انسولین از سلول‌های لوزالمعده، دیابت نوع یک را درمان می‌کند (۴۲). در مطالعه حاضر گلی‌بنکلامید باعث افزایش چشمگیر انسولین نسبت به گروه کنترل دیابتی شد، این در حالی است که هیچ دوزی از عصاره این اثر را نداشته است (جدول شماره ۳) و این بدین معنی است که عصاره بدون افزایش ترشح انسولین و احتمالاً از طریق مکانیسم‌های دیگری باعث کاهش گلوکز خون می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این بررسی نشان داد عصاره هیدروالکی ترکیب گیاهان خرزهره، کور، کرفس، صبر زرد و هویج‌فرنگی در مدل تجربی دیابت قندی در موش‌های صحرایی دارای اثرات هیپوگلیسمیک است. با توجه به اینکه بعد از یک‌ماه تیمار با عصاره، تغییری در میزان انسولین سرم رخ نداد، لذا مکانیسم‌های دیگری مانند اثرات شبه‌انسولینی عصاره و یا کاهش جذب روده‌ای گلوکز و یا هر دو مطرح گردید. اما برای مشخص شدن مکانیسم غالب به‌وسیله این عصاره، بررسی‌های بیشتری مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

از معاونت فرهنگی و واحد انجمن‌های علمی دانشجویی دانشگاه قم به سبب یاری نمودن ما در انجام این مطالعه و تأمین هزینه‌های مربوطه صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می‌شود.

این یافته می‌تواند به دلیل اثرات تعیین‌کننده غلظت فلاونوئیدها بر خواص آنتی‌اکسیدانی آنها باشد. فلاونوئیدها به دلایل ناشناخته در غلظت‌های پایین، خاصیت آنتی‌اکسیدانی بیشتری دارند (۳۷). همچنین مشخص شده است تأثیر مثبت فلاونوئیدها می‌تواند به دلیل افزایش میزان درون سلولی ویتامین C، پیشگیری از نفوذپذیری و پارگی مویرگ‌ها و تقویت سیستم ایمنی بدن باشد که همه این اثرات در بهبودی دیابت مؤثرند (۳۸). تحقیقات اخیر نشان می‌دهد فلاونوئیدها، آلکالوئیدها و پکتین موجود در گیاهان می‌توانند خاصیت هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک احتمالی برخی از گیاهان مورد استفاده در درمان دیابت را توجیه کنند (۳۹). گیاهان موجود در ترکیب مورد بررسی، علاوه بر داشتن ترکیبات آلکالوئید، پکتین و پلی‌فل‌ها دارای فلاونوئید کوئرستین نیز هستند (۱۵، ۱۹، ۲۰، ۲۳، ۲۴، ۲۷، ۲۸)، که تزریق داخل صفاقی آن باعث کاهش قند خون تنها در موش‌های دیابتی شده به‌وسیله استرپتوزوتوسین می‌شود و تأثیری بر موش‌های سالم ندارد (۴۰). در مطالعه حاضر، عدم تأثیر عصاره مورد بررسی در موش‌های سالم دیده شد. مهم‌ترین اثر کوئرستین روی بیماران دیابتی، مهار آنزیم آلدوز ردوکتاز است. این آنزیم، گلوکز را به سوربیتول تبدیل می‌کند. سوربیتول عامل اصلی ایجاد آب مروارید در چشم و عوارضی مانند اختلالات عصبی است. به‌علاوه، کوئرستین اثر محافظتی روی قلب و عروق داشته که برای بیماران دیابتی بسیار حایز اهمیت است (۴۱). از آنجایی که در مطالعه حاضر هیچ تفاوت معنی‌داری در مقدار گلوکز سرم در گروه سالم دریافت‌کننده عصاره، در مقایسه با سالم کنترل مشاهده نشد و عصاره فقط روی موش‌های هیپرگلیسمیک تأثیر داشت و روی موش‌های نورموگلیسمیک بدون تأثیر بود، بنابراین احتمال کاهش شوک هیپوگلیسمیک بوده است؛ خصوصیتی که ایده‌آل برای یک داروی ضد دیابت محسوب می‌شود.

References:

1. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus complications and therapeutics. Med Sci Monit 2006;12(7):RA130-47.
2. Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. Scand J Prim Health Care 2005;23(2):68-74.
3. Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: An overview. Cell Mol Biol 2003;49(4):635-9.

4. Grover JK, Yadav S, Vats V. Medicinal plants of India with antidiabetic potential. *J Ethnopharmacol* 2002;81(1): 81-100.
5. Yuan R, Lin Y. Traditional chinese medicine: An approach to scientific proof and clinical validation. *Pharmacol Ther* 2000;86(2):191-8.
6. Rojhan MS. Treatment with medicinal plants. Tehran: Aban Cultural Publication; 1996. [Text in Persian]
7. Abu AS. Known as Avicenna. Law in medicine. 2nd ed. Tehran: Tehran University Press; 1985. [Text in Persian]
8. Kuzuya H, Tamai I, Beppu H, Shimpo K, Chihara T. Determination of aloenin, barbaloin and isobarbaloin in Aloe species by micellar electrokinetic chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;752(1):91-7.
9. Beppu H, Shimpo K, Chihara T, Kaneko T, Tamai I, Yamaji S, et al. Antidiabetic effects of dietary administration of *Aloe arborescens* miller components on multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice: Action and systemic absorption dynamics of Aloe components. *J Ethnopharmacol* 2006;103(3):468-77.
10. Sabri Benhangi A. The survey of Aloe vera on symptoms of morphine elimination in female rats. [MD Thesis]. Medical Science University of Zahedan; 2005. p. 3-13. [Text in Persian]
11. Moniruzzaman M, Rokeya B, Ahmed S, Bhowmik A, Khalil MI, Gan SH. In vitro antioxidant effects of Aloe barbadensis miller extracts and the potential role of these extracts as antidiabetic and antilipidemic agents on streptozotocin-induced type 2 diabetic model rats. *Molecules* 2012;17(11):12851-67.
12. Huseini HF, Kianbakht S, Hajiaghvaei R, Dabaghian FH. Anti-hyperglycemic and anti-hypercholesterolemic effects of Aloe vera leaf gel in hyperlipidemic type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Planta Med* 2012;78(4):311-6.
13. Kim K, Kim H, Kwon J, Lee S, Kong H, Im SA, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed Aloe vera gel in a mouse model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Phytomedicine* 2009; 16(9):856-63.
14. Okyar A, Can A, Akev N, Baktir G, Sütlüpinar N. Effect of Aloe vera leaves on blood glucose level in type I and type II diabetic rat models. *Phytother Res* 2001;15(2):157-61.
15. de Majie EG, Castano-Tostado E, Loarca-Pina G. Antimutagenic effects of natural phenolic compounds in beans. *Mutat Res Gen Tox En* 1999;441(1):1-9.
16. Mohadjerani M. Antioxidant activity and total phenolic content of Nerium oleander L. grown in north of Iran. *Iran J Pharm Res* 2012;11(4):1121-6.
17. Mwafy SN, Yassin MM. Antidiabetic activity evaluation of glimepiride and Nerium oleander extract on insulin, glucose levels and some liver enzymes activities in experimental diabetic rat model. *Pak J Biol Sci* 2011; 14(21):984-90.
18. Atta AH, Alkofahi A. Anti-nociceptive and antiinflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *J Ethnopharmacol* 1998;60(2):117-24.
19. Crozier A, Lean MEJ, McDonald MS, Black C. Quantitative analysis of the flavonoid content of commercial tomatoes, onions, lettuce, and celery. *J Agric Food Chem* 1997;45:590-5.
20. Lugasi A, Hovari J. Flavonoid aglycons in foods of plant origin I. Vegetables. *Acta Alimentaria* 2000;29(4):345-52.
21. Iyer D, Patil UK. Effect of chloroform and aqueous basic fraction of ethanolic extract from *Apium graveolens* L. in experimentally-induced hyperlipidemia in rats. *J Complement Integr Med* 2011 Sep 27; 8.
22. Popovic M, Kaurinovic B, Trivic S, Mimica-Dukic N, Bursac M. Effect of celery (*Apiumgraveolens*) extracts on some biochemical parameters of oxidative stress in mice treated with carbon tetrachloride. *Phytother Res* 2006;20(7):531-7.

23. Bahroun T, Luximon-Ramma A, Crozier A, Arouma O. Total phenol, flavonoid, proanthocyanidin and Vitamin C levels and antioxidant activities of Mauritian vegetables. *J Sci Food Agric* 2004;84(12):1553-61.
24. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and fruits commonly consumed in the Netherlands. *J Agric Food Chem* 1992;40:2379-83.
25. Ranjbar B, Pouraboli I, Mehrabani M, DabiriSh, Javadi A. Effect of the methanolic extract of *Daucus carota* seeds on the carbohydrate metabolism and morphology of pancreas in type I diabetic male rats. *Physiol Pharmacol* 2010;14(1):85-93. [Full Text in Persian]
26. Matthaus B, Ozcan M. Glucosinolate and fatty acid, sterol, and tocopherol composition of seed oil from *Capparis spinosa* Var. *Spinosa* and *Capparis ovate* Desf. Var. *canescens* (Coss). Heywood. *J Agric Food Chem* 2005;53(18):7136-41.
27. Khanfar MA, Sabri SS, Zarga MH, Zeller KP. The chemical constituents of *Capparis spinosa* of Jordanian origin. *Nat Prod Res* 2003;17(1):9-14.
28. Yang T, Liu YQ, Wang CH, Wang ZT. Advances on investigation of chemical constituents, pharmacological activities and clinical applications of *Capparisspinosa*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2008;33(21):2453-8.
29. Sharaf M, El-Ansari MA, Saleh NA. Quercetin triglycoside from *Capparis spinosa*. *Fitotetrapia* 2000;71(1):46-9.
30. Eddouks M, Lemhadri A, Michel JB. Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparisspinosa* L. in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2005;98(3):345-50.
31. Eddouks M, Lemhardi A, Micel JB. Caraway and caper: Potential antihyperglycaemic plants in diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2004;94(1):143-8.
32. National research council, institute of laboratory animal resources, commission on life sciences. guide for the care and use of laboratory animals. Washington DC: National Academy Press; 1996. p. 9-11,21-36.
33. Samarghandian S, Hadjzadeh MA, Amin Nya F, Davoodi S. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of guar gum on streptozotocin-induced diabetes in male rats. *Pharmacogn Mag* 2013;8(29):65-72.
34. Asgary S, Rahimi P, Mahzouni P, Madani H. Antidiabetic effect of hydroalcoholic extract of *Carthamustinctorius* L in alloxan-induced diabetic rats. *J Res Med Sci* 2012;17(4):386-92.
35. Madani H, Ahmady Mahmoodabady N, Vahdati A. Effects of hydroalcoholic extract of *Anethum graveolens* (Dill) on plasma glucose and lipid levels in diabetes induced rats. *Iran J Diabet Metalol* 2005;2(5):109-16. [Full Text in Persian]
36. Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, et al. Beneficial effects of antioxidants in diabetes possible protection of pancreatic b-cells against glucose toxicity. *Diabetes* 1999;48(12):2398-406.
37. Naderi GhA, Asgari S, Movahedian A, Sabet B, Shirvani H. Anti-oxidant effects of some natural pure flavonoids on susceptibility of LDL to oxidation. *J Isfahan Univ Med Sci* 2006;22(74,75):57-62. [Full Text in Persian]
38. Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. *Am J Clin Nutr* 1999;70(3):491S.
39. Hikino H, Kobayashi M, Suzuki Y, Konno C. Mechanisms of hypoglycemic activity of acontain A, a glycan from *Acantium carmichaeli* roots. *J Ethnopharmacol* 1989;25(3):295-304.
40. Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003;135(3):357-64.
41. Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliovaara M, Reunanen A, et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2002;76(3):560-8.
42. Tan MH, Johns D, Strand J, Madsbad S, Eriksoon JW, Clausen J, et al. Sustanid effects of pioglitazouevs. glibenclamid on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(8):859-66.