

اثر عوامل گیاهی کاهنده قند خون بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و یونهای فلزی در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

آنو کاندرا^۱، عباس‌علی مهدی^۱، وجیه ریضوی^{۲*}، ر-ک سینق، سهیل احمد^۳، ل-س میشر^۴

چکیده

مقدمه: تا کنون داروهای گیاهی بسیاری با فرمول‌های خوراکی متفاوت برای درمان دیابت توصیه شده‌اند. این مطالعه با هدف بررسی اثر درمانی ۴ نوع گیاه دارویی شامل سیر (*Allium sativum*)، نیم (*Azadirachta indica*)، تولسی (*Ocimum sanctum*) و خیار تلخ (*Momordica charantia*) بر کنترل قند خون، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و یونهای فلزی انجام شد. **روشها:** در این کارآزمایی بالینی پس از تهیه عصاره گیاهان دارویی فوق، هر یک از آنها به یک گروه از موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین داده شد. همچنین دو گروه دیگر موش‌های دیابتی با انسولین و گلی بن کلامید درمان شدند. دو گروه رت‌های سالم و موش‌های دیابتی درمان شده با سالین به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. میزان قند خون ناشتا، وزن بدن، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و یونهای فلزی شامل مس، روی، کروم، آهن، منیزیم و سلنیوم قبل و بعد از پایان مطالعه اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** همه ترکیبات ضد دیابت شامل ترکیبات گیاهی، انسولین و گلی بن کلامید بصورت معنی‌داری سطوح قندخون و پراکسید لیپید را در مقایسه با کنترل‌های دیابتی کاهش دادند. کاهش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در کنترل‌های دیابتی مشاهده شد ($P < 0.001$). پس از تجویز ترکیبات گیاهی کاهنده قند خون، انسولین و گلی بن کلامید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در موش‌های دیابتی به صورت معنی‌داری افزایش یافت. مقدار یونهای فلزی به صورت معنی‌دار در موش‌های دیابتی کنترل کاهش یافت، اما در موش‌های درمان شده با گیاهان دارویی، انسولین و گلی بن کلامید این داروها باعث بهبود میزان یونهای فلزی شدند. **نتیجه‌گیری:** گیاهان دارویی فوق ممکن است در درمان دیابت مفید باشند، زیرا آنها نه تنها اثرات کاهنده قند خون دارند بلکه با بهبود فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان موش‌ها را از آسیب‌های سلولی با واسطه رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کنند. علاوه بر این آنها سطح یونهای فلزی را که با آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان همراه هستند، بهبود می‌دهند.

واژگان کلیدی: دیابت شیرین، آنتی‌اکسیدان، گیاهان دارویی و یونهای فلزی

۱- دپارتمان بیوشیمی دانشگاه سلطنتی پزشکی جرج، لوکنا، هند

۲- استادیار بیماریهای غدد درون‌ریز دانشگاه نیوجرسی

۳- دپارتمان فارماکولوژی، دانشکده ایالت دولتی T.T، لوکنا، هند

۴- دانشکده علوم زیستی، دانشگاه CSJM، کانپور

* **نشانی:** ۲۰۶۷، کلونکر، هامپلتون، NJ ۰۸۶۹۰، آمریکا، تلفن: ۶۰۹-۵۸۴-۱۰۵۴؛ نمابر: ۶۰۹-۵۸۴-۰۵۲۵؛ پست الکترونیک:

swhrizvi@worldnet.att.net

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۸/۲۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۳/۱۰/۱۸

مقدمه

دیابت حالتی است که در آن هموستاز متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپیدها به صورت نامتناسب به وسیله انسولین تنظیم می‌شود که این امر ابتدا موجب افزایش قند خون ناشتا و پس از غذا می‌شود. اگر این هموستاز به حالت طبیعی بازنگردد و برای مدت طولانی ادامه یابد، موجب هیپرگلیسمی می‌شود که در طی زمان موجب سندرمی می‌شود که دیابت شیرین نامیده می‌شود.

علیرغم گام‌های بزرگی که در درمان این بیماری برداشته شده است، عوارض جدی آن همچون رتینوپاتی [۱]، نفروپاتی دیابتی [۲] و آمپوتاسیون اندام تحتانی [۳] در مقابل بیماران و پزشکان قرار دارد.

از زمان کاراکا و سوسروتا گیاهان دارویی بسیاری با فرمول‌های خوراکی متفاوت برای درمان دیابت توصیه شده‌اند [۴]. داروهای خام استخراج شده از منشاءهای گیاهی مثل سیر (*Allium sativum*)، نیم (*Azadirachta indica*)، تولسی^۱ (*Ocimum sanctum*) و کدوی تلخ^۲ (*Momordica charantia*) نه تنها دارای فعالیت کاهنده قند خون و لیپیدها هستند، بلکه گفته شده بعضی از آنها به عنوان تونیک، محرک، محافظ کبد و تخلیص کننده خون عمل می‌کنند [۵]. ارزش دارویی این گیاهان برای *millenia* شناخته شده است. در سال‌های اخیر، گزارش شده که فعالیت بیش از حد اکسیداتیو استرس یک نقش مهم در پاتوژنز دیابت و عوارض همراه آن بازی می‌کند [۶].

پراکسیدهای لیپید نتایج بیولوژیک مهم تخریب اکسیداتیو بیش از حد سلولی هستند و گزارش‌هایی مبنی بر افزایش سطوح پراکسید لیپید در بیماران دیابتی وجود دارد [۷].

سلول‌ها برای دفاع از خودشان در مقابل این حملات رادیکال‌های آزاد، در طی تحولات خود سیستم‌های آنتی‌اکسیدان متفاوتی را ایجاد نموده‌اند. مولکول‌های

آنتی‌اکسیدانی با وزن مولکولی پایین مثل اسید اوریک، اسید اسکوربیک، گلوکاتیون و غیره و همچنین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و گلوکاتیون پراکسیداز وجود دارند.

در شرایط فیزیولوژیک، این مکانیسم‌های دفاعی رادیکال‌های آزاد را در یک غلظت پایین دایمی در سلول نگه می‌دارد و فعالیت آنها بسیار دقیق تنظیم می‌شود [۸].

بسیاری از المان‌ها (عناصر) اگر چه در مقادیر بسیار کم در انسان یافت می‌شوند، اما از ریزمغذی‌های اساسی هستند. تعداد زیادی از فلزات از قبیل روی، مس، کلسیم، منیزیم، آهن، سلنیوم و وانادیوم و کروم نشان داده شده که با دیابت شیرین ارتباط متقابل دارند [۹]. همچنین گزارش شده که این عناصر با فعالیت انسولین، ترشح انسولین و تحمل گلوکز در حیوانات و انسان ارتباط دارند [۱۰]، علاوه بر این، آنزیم‌های بسیاری به تعداد کم و ثابتی از اتم فلزات در مول برای رسیدن به فعالیت کامل نیاز دارند [۱۱].

اولین دفاع آنزیمی آنتی‌اکسیدان در سلول‌های انسان شامل ۴ آنزیم وابسته به سلنیوم GSH-PX(SC) است که همگی توانایی کاتالیز کردن تجزیه هیدروژن پراکسید و آلکیل هیدروپراکسیدازهای متفاوت را با مصرف گلوکاتیون دارا می‌باشند.

در خون، GSH - PX تقریباً منحصراً در سلول‌های گویچه سرخ توزیع شده است [۱۲]. جایی که Se به صورت سلنوسیستین در گلوکاتیون پراکسیداز سیتوزولی در طی اریتروپویز با وظیفه اولیه حفاظت ارگانسم در برابر حملات اکسیداتیو مشارکت دارد.

مس و روی نقش مهمی در واکنش‌های متفاوت بیوشیمیایی بازی می‌کنند و کوفاکتور سوپراکسید دسموتاز هستند. این فلزات از شروع و پیشرفت بیماری‌های مختلف از طریق محافظت سلول در برابر موادی که موجب تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شوند، جلوگیری می‌کنند [۱۳].

کروم نیز مشابه مس و روی، یک قسمت کامل عامل تحمل گلوکز می‌باشد که اثر انسولین را افزایش می‌دهد [۱۴].

¹ Tulsi

² Bitter gourd

A. sativum: پیازهای تازه سیر به قطعات کوچک خرد شد، سپس حدود ۲۵ cc آب مقطر در هر ۱۰۰ گرم سیر اضافه شد و در ماشین مخلوط کن خرد شد. ماده آبکی حاصل فشرده و با استفاده از پارچه تنظیف از صافی عبور داده شد و ماده صاف شده به سرعت فریز شد [۱۹].

حیوانات

در مطالعه حاضر از موش‌های آلبینو مذکر به وزن ۲۰۰ - ۱۸۰ گرم استفاده شد. همه موش‌ها در دمای اتاق 20°C در اتاق حیوانات دپارتمان بیوشیمی دانشگاه پزشکی C. S. M لوکنا نگهداری می‌شدند. آنها روی اهرم غذای هندوستان و آب همراه با لیبتوم نگهداری شدند.

۴۸ موش وارد مطالعه شدند و به ۸ گروه ذیل، هر گروه شامل ۶ حیوان تقسیم شدند:

گروه ۱: گروه کنترل، تغذیه با سالیین (۱۰ ml/kg).

گروه ۲: موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین و تغذیه با سالیین (۱۰ ml/kg/d).

گروه ۳: دیابتی‌های درمان شده با *Allium sativum* (۱۰ ml/kg/d).

گروه ۴: دیابتی‌های درمان شده با *Momordica charantia* (۱۰ ml/kg/d).

گروه ۵: دیابتی‌های درمان شده با *Ocimum sanctum* (۲۵۰ ml/kg/d).

گروه ۶: دیابتی‌های درمان شده با *Azadirachta indica* (۵۰۰ ml/kg/d).

گروه ۷: دیابتی‌های درمان شده با *Glibenclamide* (۵۰۰ μg/kg/d).

گروه ۸: دیابتی‌های درمان شده با انسولین (۵ ml/kg/d).

دیابت در موش‌ها به وسیله یک تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین (۶۵ mg/kg.b.w.) داخل پری‌توین القا شد [۲۰]. دیابت به وسیله تعیین قند خون ناشتا در روز سوم پس از تزریق استرپتوزوتوسین تایید شد.

گزارش شده که منیزیم به عنوان کوفاکتور در فعال کردن بسیاری از آنزیم‌ها که گروه‌های فسفات را در گلیکولیز، متابولیسم انرژی و انتقال یون‌ها منتقل می‌کند، عمل می‌کند و همچنین در ترشح انسولین نقش دارد [۱۵].

با در نظر گرفتن نکات فوق مطالعه حاضر برای بررسی فعالیت هیپوگلیسمیک، *M. charantia*، *O. sanctum*، *A. indica*، *A. sativum* و اثر آنها بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و یون‌های فلزی در موش‌های دیابتی طراحی شد.

روش‌ها

جمع‌آوری مواد گیاهی

برگ‌های *A. indica* و *O. sanctum* از اردوگاه دانشگاه پزشکی سلطنتی جورج جمع‌آوری شد و پیاز *A. sativum* و میوه *M. charantia* از فروشگاه محلی Lucknow خریداری شد. همه گیاهان از نظر توکسونومی به وسیله دپارتمان فارماکولوژی دانشکده ایالت دولتی Lucknow تشخیص داده شدند.

آماده کردن عصاره خام

A. indica: برگ‌های خشک شده گیاه با هوا در ۲۰۰ ml آب برای ۱۰ دقیقه جوشانده شد. بعد از خنک شدن در دمای اتاق، سوسپانسیون برای به دست آوردن عصاره آماده برای درمان حیوانات از صافی عبور داده شد [۱۶].

O. sanctum: پودر برگ‌های خشک شده در هوا در آب مقطر برای ۱۰ دقیقه جوشانده شد. بعد از خنک شدن در دمای اتاق محلول برای به دست آوردن عصاره آماده برای درمان حیوانات از صافی عبور داده شد [۱۷].

M. charantia: میوه‌های تازه (۲۵۰ g) گرفته و هسته آنها خارج شد و قسمت گوشتی به قسمت‌های کوچک تقسیم و به وسیله هاون و خمیر مواد رنگی خیسانده شد.

محصولات به وسیله پارچه تنظیف له شدند و آب آنها گرفته شد و مایع آنها در ۵۰۰۰ rpm برای ۳۰ دقیقه تحت سرما سانتریفوژ شد و محلول حاصل برای مطالعه استفاده شد [۱۸].

با کنترل‌های طبیعی وجود داشت. همه ترکیبات ضد دیابت شامل ترکیبات گیاهی، انسولین و گلی‌بن‌کلامید که در این مطالعه استفاده شدند به صورت معنی‌داری سطوح قندخون و پراکسید لیپید را در مقایسه با کنترل‌های دیابتی کاهش دادند (جدول ۱).

همچنین یک کاهش معنی‌دار در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان از قبل کاتالاز، گلوکاتایون ردوکتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و مقدار گلوکاتایون احیا شده در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مشاهده شد ($P < 0.001$). پس از تجویز ترکیبات گیاهی کاهنده قند خون، انسولین و گلی‌بن‌کلامید یک افزایش معنی‌دار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در موش‌های دیابتی شده مشاهده شد. اما در مورد گلوکاتایون ردوکتاز *M.charantia* در مقایسه با گروه کنترل دیابتی یک افزایش خفیف نشان داد ($P < 0.01$) (جدول ۲).

وزن بدن و قند خون ناشتای همه موش‌ها قبل از شروع مطالعه مشخص شد. برای تعیین قند خون، خون از چشم‌ها گرفته شد (خون وریدی).

بعد از ۳۰ روز از درمان قند خون ناشتا و وزن بدن مجدداً اندازه‌گیری شد. خون برای بررسی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان گلوکاتایون ردوکتاز [۲۱] گلوکاتایون پراکسیداز [۲۲]، گلوکاتایون احیا شده [۲۳]، کاتالاز [۲۴] و تخمین پراکسید لیپید [۲۵] گرفته شد.

آنالیز یون‌های فلزی

اندازه‌گیری غلظت یونهای فلزی با استفاده از اسپکتروفوتومتر با جذب اتمی انجام شد (Shimadzu AA – 680).

یافته‌ها

در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین یک افزایش معنی‌دار در سطوح قند خون ناشتا و پراکسید لیپید در مقایسه

جدول ۱- اثر عوامل گیاهی کاهنده قند خون بر وزن، قند خون، پراکسید لیپید و پروتئین را در موش‌های سالم و دیابتی. مقادیر بصورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند ($n = 6$) آزمون - T.

گروه‌ها	تغییرات وزن بدن	قند خون (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		مقادیر پراکسید لیپید	پروتئین
		قبل از درمان	بعد از درمان		
کنترل	$1/12 \pm 31/0$ +	$80/83 \pm 2/75$	$82/06 \pm 4/32$	$2/98 \pm 0/373$	$59/48 \pm 2/86$
کنترل‌های دیابتی	$-16/5 \pm 2/7$ †	$188/60 \pm 2/91$	$199/48 \pm 9/78$ †	$8/79 \pm 0/564$ †	$38/6 \pm 3/20$ †
دیابتی + <i>A. sativm</i>	$+5/3 \pm 1/4$ *	$189/74 \pm 8/96$	$85/39 \pm 17/12$ †	$3/60 \pm 0/759$ †	$40/88 \pm 6/52$ *
دیابتی + <i>A. indica</i>	$+4/5 \pm 1/05$ *	$193/93 \pm 6/62$	$74/45 \pm 2/48$ †	$3/36 \pm 0/37$ †	$40/66 \pm 7/52$ *
دیابتی + <i>M. charantia</i>	$+6/4 \pm 3/2$ *	$189/28 \pm 3/77$	$105/25 \pm 6/58$ †	$3/39 \pm 0/126$ †	$42/18 \pm 6/65$ *
دیابتی + <i>O. sanctum</i>	$+6/8 \pm 0/84$ *	$194/15 \pm 3/06$	$92/15 \pm 24/00$ †	$2/97 \pm 0/090$ †	$47/73 \pm 5/93$ †
دیابتی + انسولین	$+12/3 \pm 2/4$ †	$193/46 \pm 2/79$	$77/42 \pm 4/03$ †	$3/19 \pm 0/071$ †	$43/68 \pm 7/51$ †
دیابتی + گلی‌بن‌کلامید	$+10/2 \pm 1/35$ †	$194/75 \pm 2/77$	$105/92 \pm 8/25$ †	$3/81 \pm 0/239$ †	$42/65 \pm 2/30$ †

گروه ۲ با گروه ۱، گروه ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ با گروه ۲ مقایسه شدند. مقادیر $p: P < 0/1$ ، * $P < 0/01$ و † $P < 0/001$

جدول ۲- اثر ترکیبات گیاهی کاهنده قند خون بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان. مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده‌اند
T. آزمون (n = ۶)

گروه‌ها	کاتالاز	گلوکاتیون ردوکتاز	گلوکاتیون پراکسیداز	گلوکاتیون احیا شده
کنترل	۸۸/۰۲ \pm ۵/۵۸	۷۵/۰۶ \pm ۰/۰۰۱۸	۶/۶۶ \pm ۰/۲۲۲	۲۱۵/۴۵ \pm ۷/۲۲
کنترل‌های دیابتی	۵۸/۶۹ \pm ۵/۹۰ [†]	۰/۰۴۹۹ \pm ۰/۰۰۵۱ [†]	۵/۲۰ \pm ۰/۵۳۴ [†]	۱۳۶/۳۰ \pm ۴/۷۸ [†]
دیابتی + <i>A. sativm</i>	۱۱۰/۴۲ \pm ۱۶/۹۲ [†]	۰/۰۸۸۴ \pm ۰/۰۰۱۹ [†]	۷/۴۲ \pm ۱/۳۵ [†]	۱۵۵/۷۶ \pm ۴/۳۹ [†]
دیابتی + <i>A. indica</i>	۹۳/۴۲ \pm ۸/۲۴ [†]	۰/۰۹۴۱ \pm ۰/۰۰۷۳ [†]	۱۰/۸۳ \pm ۰/۴۴۱ [†]	۱۷۱/۳۳ \pm ۶/۵۵ [†]
دیابتی + <i>M. charantia</i>	۱۰۶/۹۱ \pm ۶/۲۷ [†]	۰/۰۶۴۰ \pm ۰/۰۰۷۷ [†]	۸/۴۷ \pm ۲/۲۹ ^{**}	۱۶۱/۸۲ \pm ۶/۵۱ [†]
دیابتی + <i>O. sanctum</i>	۸۵/۱۱ \pm ۳/۵۰ [†]	۰/۰۷۷۲ \pm ۰/۰۰۹۸ [†]	۷/۷۳ \pm ۰/۲۸۹ [†]	۱۶۳/۸۰ \pm ۶/۴۷ [†]
دیابتی + انسولین	۱۲۹/۲۹ \pm ۷/۸۷ [†]	۰/۰۹۲۴ \pm ۰/۰۰۲۴ [†]	۱۰/۵۲ \pm ۲/۴۹ [†]	۱۷۳/۸۶ \pm ۳/۶۳ [†]
دیابتی + گلی‌بن‌کلامید	۱۰۰/۲۲ \pm ۸/۰۶ [†]	۰/۰۷۹۵ \pm ۰/۰۰۹۰ [†]	۹/۹۳ \pm ۰/۳۱۵ [†]	۱۶۸/۵۳ \pm ۴/۵۷ [†]

گروه ۲ با گروه ۱ و گروه ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ با گروه ۲ مقایسه شدند. مقادیر $p: P < 0/1$ ، * $P < 0/01$ و † $P < 0/001$

جدول ۳- اثر ترکیبات گیاهی کاهنده قند خون بر مقدار یون‌های فلزی. مقادیر به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده‌اند
T. آزمون (n = ۶)

گروه‌ها	مس	روی	کروم	آهن	منیزیم	سلنیوم
کنترل	۳/۴۸ \pm ۱/۱۹	۲/۶۱ \pm ۰/۱۵۱	۱/۴۹ \pm ۰/۰۸۰	۷۱/۳۸ \pm ۱۰/۵	۱/۲۶ \pm ۰/۱۰۸	۰/۹۰۱ \pm ۰/۰۸۸
کنترل‌های دیابتی	۰/۸۷۸ \pm ۰/۲۱۹ [†]	۲/۴۲ \pm ۰/۲۲۲ [†]	۲/۰۱ \pm ۰/۴۲۲ [†]	۴۴/۹۰ \pm ۱۰/۴ [†]	۰/۷۷۶ \pm ۰/۰۹۸ [†]	۰/۶۰۶ \pm ۰/۰۱۱ [†]
دیابتی + <i>A. sativm</i>	۱/۶۴ \pm ۰/۳۸۲ [†]	۲/۶۳ \pm ۰/۱۱۰ [*]	۱/۷۳ \pm ۰/۱۳۱ [*]	۵۷/۷۱ \pm ۳۰/۱۶ [†]	۰/۸۹۶ \pm ۰/۰۹۰ [†]	۰/۶۵۸ \pm ۰/۰۴۱ [†]
دیابتی + <i>A. indica</i>	۲/۰۱ \pm ۰/۵۱۶ [†]	۲/۵۰ \pm ۰/۱۰۷ [*]	۱/۶۰ \pm ۰/۲۱۰ [†]	۴۸/۵۸ \pm ۱۲/۴ [*]	۰/۷۸۶ \pm ۰/۷۱۱ [*]	۰/۶۴۷ \pm ۰/۰۴۲ [†]
دیابتی + <i>M. harantia</i>	۱/۰۲ \pm ۰/۰۹۹ [*]	۲/۴۴ \pm ۰/۴۲۸ [*]	۱/۶۶ \pm ۰/۰۶۶	۶۱/۱۳ \pm ۱۵/۶ [†]	۰/۹۳۴ \pm ۰/۱۸۲ [†]	۰/۶۰۸ \pm ۰/۰۲۷ [*]
دیابتی + <i>O. sanctum</i>	۱/۴۰ \pm ۰/۲۴۲ [†]	۲/۴۸ \pm ۰/۱۳۶ [*]	۱/۹۰ \pm ۰/۳۲ [*]	۶۹/۴۵ \pm ۱۹/۹ [†]	۰/۸۰۸ \pm ۰/۱۴۰ [*]	۰/۶۲۶ \pm ۰/۰۲ [†]
دیابتی + انسولین	۲/۱۲ \pm ۰/۱۳۷ [†]	۲/۰۵۳/۱۹۲ [*]	۱/۷۲ \pm ۰/۳۹۱ [*]	۵۴/۴۱ \pm ۱۲/۹ [†]	۰/۹۷۸ \pm ۰/۱۹۸ [†]	۰/۶۴۰ \pm ۰/۰۴۲ [†]
دیابتی + گلی‌بن‌کلامید	۲/۱۴ \pm ۰/۱۷۷ [†]	۲/۵۰ \pm ۰/۱۸۰ [*]	۱/۷۵ \pm ۰/۱۹۹ [*]	۵۰/۷۳ \pm ۱۲/۹ [†]	۰/۹۴۶ \pm ۰/۱۵۴ [†]	۰/۶۳۳ \pm ۰/۰۴۲ [*]

گروه ۲ با گروه ۱ و گروه ۳، ۴، ۵، ۶، ۷ و ۸ با گروه ۲ مقایسه شدند. مقادیر $p: P < 0/1$ ، * $P < 0/01$ و † $P < 0/001$

مقدار یون‌های فلزی به صورت معنی‌دار در موش‌های دیابتی کاهش یافت به هر حال مقدار کروم در مقایسه با موش‌های کنترل طبیعی به صورت خفیف بالا بود ($P < 0/01$). تجویز ترکیبات گیاهی کاهنده قند خون شامل *A. indica* و *A. sativm* یک افزایش معنی‌دار در سطح مس نشان داد ($P < 0/001$) در حالی که در مورد *O. sanctum* این افزایش به صورت ضعیف معنی‌دار بود ($P < 0/01$)، اما در مورد

[۱۶]، O. sanctum [۱۷]، A. sativm [۱۹]، M. charantia [۱۸] می‌باشد.

رادیکال‌های آزاد و سایر اشکال اکسیژن فعال در دیابت القاء شده با آلوکسان درگیر شده‌اند. پراکسیداسیون لیپید یک واکنش وابسته به رادیکال‌های آزاد است [۲۶]. افزایش سطح پراکسید لیپید در پلاسما ممکن است یکی از عوامل مداخله کننده مهم در ایجاد عوارض دیابت باشد. در مطالعه حاضر ما پس از تجویز ترکیبات گیاهی کاهنده قند خون به موش‌های دیابتی یک کاهش معنی‌دار در سطح MDA مشاهده کردیم.

در شرایط عادی یک تعادل پایدار بین تولید و تخریب رادیکال‌های آزاد حاصل از اکسیژن به وسیله سیستم آنتی‌اکسیدان سلولی برقرار است. به هر حال این تعادل ممکن است به صورت طبیعی و یا تجربی با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و یا کاهش سیستم‌های دفاعی شکسته شود. در مطالعه حاضر، ما یک کاهش واضح پتانسیل آنتی‌اکسیدان‌ها در موش‌های دیابتی مشاهده کردیم که بیان کننده مقدار زیاد رادیکال‌های آزاد در شرایط دیابتی است.

قبلاً Oberley [۲۷] افزایش سطح لیپوپراکسیدازها در پلاسمای بیماران دیابتی را گزارش کرده بود. علاوه بر این، ما همچنین کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و مولکول‌هایی از قبیل کاتالاز، گلوکاتایون پراکسید، گلوکاتایون ردوکتاز و گلوکاتایون احیا شده را مشاهده کردیم.

قبلاً Godin و همکاران [۲۸] یوزل و همکاران [۲۹] کوپتا و همکاران [۳۰] و لانگ و همکاران [۳۱] نتایج مشابهی را گزارش کردند. برای بهبود سطح این آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، ما ترکیبات گیاهی کاهنده قند خون را به موش‌های دیابتی تجویز کردیم و یک افزایش معنی‌دار در سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مثل کاتالاز، گلوکاتایون ردوکتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و گلوکاتایون احیا شده مشاهده کردیم.

یون‌های فلزی به عنوان قسمت فعال پروتئین‌های متعددی مورد نیاز هستند [۳۲]. واضح‌ترین این موارد آهن و عملکرد آن به عنوان قسمتی از پروتئین‌های دخیل در انتقال اکسیژن مولکولی می‌باشد [۳۳]. سایر فلزات نیز به عنوان یک عامل اصلی در عملکردهای بیولوژیک طبیعی مشخص شده‌اند. این

M. charantia تغییرات معنی‌دار مشاهده نکردیم. انسولین و گلی‌بن‌کلامید نیز همچنین یک افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل دیابتی نشان دادند.

همچنین در گروه‌های دیابتی درمان شده با همه ترکیبات گیاهی فوق تغییرات غیر معنی‌دار در سطوح روی مشاهده شد. ما همچنین در گروه‌های دیابتی پس از درمان با A. indica و M. charantia کاهش کمتر معنی‌داری در سطوح کروم مشاهده کردیم ($P < 0.05$)، در حالی که O. sanctum و A. sativm همانند انسولین و گلی‌بن‌کلامید سطوح کروم را کاهش دادند اگرچه این کاهش معنی‌دار نبود.

در گروه‌های دیابتی یک افزایش معنی‌دار در سطوح آهن پس از درمان با M. charantia، A. sativm، O. sanctum، انسولین و گلی‌بن‌کلامید مشاهده شد ($P < 0.05$)، در حالی که با A. indica این تغییرات معنی‌دار نبود.

در مورد سطوح منیزیم سرم، یک افزایش خفیف معنی‌دار در گروه دیابتی‌ها پس از درمان با A. sativm، انسولین و گلی‌بن‌کلامید مشاهده شد. در حالی که با A. indica و O. sanctum این تغییرات معنی‌دار نبود. M. charantia باعث افزایش سطح منیزیم شد که این افزایش معنی‌دار نبود (جدول ۳).

تجویز ترکیبات گیاهی کاهنده قند خون شامل A. indica، A. sativm و O. sanctum افزایش خفیف معنی‌دار سطح سلنیوم در موش‌های دیابتی نشان داد، همچنان که در مورد انسولین مشاهده شد ($P < 0.05$)، اما با درمان M. charantia و گلی‌بن‌کلامید این تغییرات در مقایسه با گروه کنترل دیابتی معنی‌دار نبود.

بحث

اثر هیپوگلیسمیک عصاره A. indica، A. sativm، O. sanctum و M. charantia به تدریج افزایش یافت و در پایان زمان مطالعه، به حداکثر خود رسید (برای مثال ۴ هفته). یافته‌های ما مشابه گزارش‌های قبلی در مورد A. indica

گیاهی کاهنده قند خون شامل *A. sativum* و *A. indica* در بهبود سطح مس و منیزیوم مفید بودند.

نتایج ضد و نقیض در مورد سطوح کروم یافته شد. گراندیلو و همکاران [۳۸] افزایش سطح آن را در دیابتی‌ها مشاهده کردند و موریس و همکاران [۱۴] و زیما و همکاران [۳۹] کاهش سطح آن را در دیابتی‌ها گزارش کردند. در مطالعه حاضر، ما افزایش سطح کروم را در موش‌های دیابتی مشاهده کردیم که این نتایج مشابه نتایج گزارش شده به وسیله گراندیلو و همکاران است [۳۸]. درمان با ترکیبات گیاهی کاهنده قند خون سطح کروم را کاهش داد.

می‌توان نتیجه گرفت که گیاهان دارویی ذکر شده فوق ممکن است در درمان دیابت مفید باشند زیرا آنها نه تنها اثرات کاهنده قند خون دارند بلکه آنها به وسیله بهبود فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان موش‌ها را از آسیب‌های سلولی با واسطه رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کنند. علاوه بر این آنها سطح یون‌های فلزی را که با آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان همانند سایر آنزیم‌های مربوط به متابولیسم کربوهیدرات همراه هستند، بهبود می‌دهند.

سپاسگزاری

نویسندگان مراتب سپاسگزاری خود را از انجمن تحقیقات پزشکی هند، دهلی‌نو برای حمایت مالی یکی از ما (AC) اعلام می‌دارد.

فلزات شامل روی، مس، کروم، منیزیوم و سلنیوم هستند و به آنها واژه «ریز عنصرهای اساسی» اطلاق می‌گردد [۳۳].

تغییرات متابولیسم فلزاتی مانند مس، روی، منیزیوم، منگنز و سلنیوم در هر دو نوع IDDM و NIDD گزارش شده است [۳۴] در حالی که متابولیسم آهن اغلب طبیعی است.

در مطالعه حاضر، سطح آهن در موش‌های دیابتی کاهش یافته بود و این بر خلاف گزارش‌های قبلی است [۳۵]. تجویز ترکیبات گیاهی سطوح آهن را در موش‌های دیابتی به صورت خفیف بهبود داد.

متالوآنزیم‌های روی، تقریباً در همه جای بدن وجود دارند. ما کاهش روی را در موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده کردیم. نتایج مشابه در گزارش‌های قبلی همچنین وجود دارند [۳۶]. ما همچنین سطح پایین سلنیوم را در موش‌های دیابتی مشاهده کردیم. کمبود سلنیوم یک عامل بالقوه [۳۶] برای بیماری تغذیه‌ای کبدی احتمالاً با واسطه کاهش فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز است. در این مطالعه این کمبود سلنیوم با تجویز ترکیبات گیاهی کاهنده قند خون برطرف شد.

مقدار کم مس و منیزیوم همچنین در موش‌های دیابتی مشاهده شد. کاهش سطح مس و منیزیوم سرم در دیابت به خوبی تایید شده است [۳۷]. در غیاب منیزیوم فرایند گلیکولیز مختل می‌شود که این به طور عمده به علت نقص در سیگنال‌های بعد از سیناپسی می‌باشد که بسیار زیاد به کمپلکس Mg^{2+} -ATP وابسته است. در مطالعه حاضر ترکیبات

مآخذ

- Zhang H., Agarth, C.D., and Agarth, E. Retinal nitroblue tetrazolium staining and catalase activity in rat models of diabetes. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 234(5): 324-330, 1996.
- Bambolkar, S. and Sainani, G.S. Evaluation of oxidative stress in diabetics with or without vascular complications *J. Asso. Phys. Ind.*, 43(1): 10-12, 1995.
- Reiber, C. E. Boyke, E. J. and Smith, D.G. In Diabetes in America (eds. Harris, M.I. et. al.) *U 5 Govt. Printing Office, Washington DC, 2nd edn.* 409-428, 1995.
- Grover J.K. and Vats, V. Shifting paradigm "from conventional to alternate medicine". An introduction on traditional Indian medicine. *Asia Pacific Biotechnology News* 5(1): 28-32, 2001.
- Anonymous: The useful plants of India. *Publication and Information Directorate CSIR, New Delhi*, 606, 1986.
- Wolf, S.P. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals diabetes mellitus and complications. *Br. Med. Buff.* 49(3): 642-652, 1993.

7. Nacitarhan, S., Tomris, O. and Tuncer, N. Serum and urine malondialdehyde levels in NIDDM patients with and without hyperlipidemia. *Free Rad. Bio. Med.* 19(6): 893-896, 1995.
8. Harris, E. D. Regulation of antioxidant enzymes. *FASEBJ.* 6: 2675-2683, 1992.
9. Sullivan, R.E., Blotcky, A.J., Jetton, M.M., Hahn, H.K.J. and Burch, R.E. Serum levels of selenium, calcium, copper, magnesium, manganese and zinc in various human diseases. *J. Nutr.* 109: 1432-1437, 1979.
10. Rosselli, L., Giaccari, A., Robbenhaar, E. and Vogel, L.R. Insulin omimatic properties of trace elements and characterization of their *in vivo* mode of action, 39:1243-1250, 1990.
11. Marklund, S.L., Westman, N. G., Lundgren, E. and Ross, G. Copper and zinc containing superoxide dismutase, manganese containing superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in normal and neoplastic human cell lines and normal human tissue. *Cancer Res.* 42:1955-1961, 1982.
12. Robberecht, H. and Deelstra, H. Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review. *J Trace Elem. Electro. Health Dis.* 8: 129-143, 1994.
13. Saner, G., Baysal, S. V., Unuvar, E. et. al. Serum zinc, copper levels and copper/zinc ratios in infants with sepsis syndrome. *J. Trace elem. Exp. Med.* 13: 265-270, 2000.
14. Morris, B.W., MacNeil, S., Stanley, K., Gray, T.A. and Fraser, R. The interrelationship between insulin and chromium in hyperinsulinaemic euglycemic clamps in healthy volunteers. *J. Endocrino.* 139: 339-345, 1993.
15. Vicario, P.P., Saperstein, R., Benn, A. Role of divalent metals in the activation and regulation of insulin receptor tyrosine kinase. *Biosystems.* 22:55-66, 1988.
16. Satyanarayan Murty, K., Narayana, Rao, D., Krishna Rao and Gopalakrishna Murty, L.B. A preliminary study on hypoglycemic and antihyperglycemic effects of *Azadirachta indica*. *Ind. J. Pharmaco.* 10(3): 247-250, 1978.
17. Luthy, N. and Ortelio, M. A study of a possible oral hypoglycemic factor in *Albahaca morada (O. sanctum)*. *Ohio. J. Sci.* 64(3): 222-224, 1964.
18. Karunanayake, E.H., Jeevathayaparan, S. and Tennekoon, K.H. Effect of *Momordica charantia* fruit juice on streptozotocin induced diabetes in rats. *J. of Ethnopharmaco.* 30: 199-204, 1990.
19. Zacharis, N.T., Sepastian, K.L., Babu Philip and Augusti, K.T. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of garlic in sucrose fed rabbits. *Ind. J. Pharmaco.* 24: 151-153, 1980.
20. Shibib, B.A., Khan, L.A. and Rahman, R. Hypoglycemic activity of *Coccinia indica* and *Momordica charantia* in diabetic rats: depression of the hepatic glycogenic enzymes glucose 6-phosphatase and fructose 1,6-bisphosphatase and elevation of both liver and red cell count enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem. J.* 292: 267-270, 1993.
21. Hazelton, G.A. and Lang, C.A. GSH content of tissue in aging mouse. *Biochem. J.* 188: 225-30, 1985.
22. Paglia, D.E. and Valentine, W.N. Studies on the qualitative and quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 20:150-168, 1967.
23. Beutler, E. and Kelly, B.M. The effect of sodium nitrate on red cell glutathione. *Experientia*, 19: 96-97, 1963.
24. Sinha, A.K. Colorimetric assay of catalase. *Anal. Biochem.* 47: 389-395, 1972.
25. Ohkawa, H. Ohishi, N. and Vagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 95: 357-358, 1979.
26. Slater, T.F. Free radical mediated mechanisms in tissue injury. *Biochem. J.* 222: 1-15, 1984.
27. Oberley, L.W. Free radicals and diabetes. *Free Rad. Bioi. Med.* 5: 113-124, 1988.
28. Kaplan, L.A. Trace elements, in *clinical chemistry, yd ed.* 749-754, 1998.
29. Godin, D.V., Wohaieb, S.A., Garnetti, M.E. and Goumenioule, A.D. Antioxidant enzyme alterations in experimental clinical diabetes. *Mol. Cell. Biochem.* 84: 278-280, 1988.
30. Uzel, N., Sivas, A. and Uysal, M. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase in patients with diabetes mellitus. *Horm. Metabolic. Res.* 19: 89-90, 1987.
31. Gupta, B.L., Azam, M. and Baquer, N.I. Changes in erythrocyte glutathione reductase in alloxan diabetes. *Biochem. Intern.* 21: 725-731, 1990.
32. Lang, C.A., Naryshkin, S., Schroeder, O.I., Mills, B.J. and Linderman, R.D. Low blood glutathione levels in healthy aging adults. *J. Lab. Clin. Med.* 120: 720-725, 1992.
33. Baynes, J. Vitamins, minerals and nutrition, in *Medical Biochemistry*, 122- 124, 1999.
34. Walter, R.M., Jr, Uri-Hare J. Y., Olin, K.L., Oster, M.H., Anawalt, B.D., Critchfield, J.W., Keen, C.L. Copper, zinc, magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14:1050-1056, 1991.
35. Asayama, K., Uchida, N., Nakane, T., Hayashibe, H., Dobashi, K., Amemiya, S., Kato, K. and Nakazawa, S. Antioxidants in the serum of children with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14:1050-1056, 1991.
36. Salgueiro, M.J., Krebs, N., Zubillaga, M.B., Weill, R., Postaire, E., Lysionek, A.E., Caro, R.A., Paoli, T.D.E., Hager, A. and Boccio, J. Zinc and Diabetes Mellitus. Is there a need of zinc supplementation in diabetes mellitus patients? *Bioi. Trace Elem. Res.* 81: 215-228, 2000.

37. Tosiello, L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. *Arch. Int. Med.* 10: 156, 1143-1148, 1996.
38. Granadillo, V.A., Salgado, O., Barrias, L.C. and Romero, R.A. Distribution of chromium in blood components of diabetics and azotemic patients. *Trace Elem. Electro.* 12(2): 76-80, 1995.
39. Zima, T., Mestek, O., Tesar, V., Tesarova, K., Nemecek, A., Zak et.al. Chromium levels in patients with internal diseases. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 46(2): 365-374, 1998.