بررسی اثر عصاره هیدرو الکلی اسطو خدوس (*Lavandula stoechas L.*) در مقایسه با و داروی گلی بن کلامید برمیزان قند خون در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

زهرا ابوالقاسمی[۱]، رامش احمدی[۲*]، مریم خوش سخن[۳]

۱. کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران

۲ و ۳. استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۸/۱۲؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۰۵)

چکیده

مقدمه: دیابت شایع ترین اختلال اندوکرینی در سراسر جهان است که به دلیل رشد جمعیت، افزایش روند سالمندی، شهر نشینی، شیوع چاقی و عدم تحرک، به سرعت در حال گسترش می‌باشد. اساس درمان دیابت تجویز انسولین و دیگر داروهای کاهنده قند خون می‌باشد که به دلیل عوارض جانبی این داروهای شیمیایی، اکنون استفاده از داروهای گیاهی مورد توجه قرار گرفته است. هدف این مطالعه تعیین اثر عصاره گیاه اسطوخدوس در مقایسه داروی گلی‌بنکلامید بر کاهش قند خون در رت‌های نر نژاد ویستار دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۴۸ سر رت نژاد ویستار در ۸ گروه استفاده شد. دیابت بوسیله تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین (۵۵ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) ایجاد شد. عصاره گیاه اسطوخدوس با دوز ۲۰۰ mg/kg به رتها در طی ۲۱ روز گاواژ شد. دراین تحقیق اثر عصاره اسطوخدوس با داروی گلی‌بنکلامید مورد مقایسه قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS با به‌کارگیری آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی استفاده شد.

نتایج: نتایج نشان داد که میزان قند خون رت‌ها در گروه‌های تحت درمان با عصاره پس از پایان دوره گاواژ نسبت به گروه‌های تحت درمان با داروی گلی بنگلامید (با دوز ۰/۵mg/kg) حل شده در DMSO و سالین اختلاف معنی داری وجود دارد.

نتیجه گیری: عصاره اسطوخدوس قند خون را در حیوانات دیابتی شده با استرپتوزوتوسین کاهش داد، که احتمالا می‌تواند به دلیل ترکیبات مهم در عصاره اسطوخدوس همچون : لینالول ،اسید بوتیریک، اسیدپروپیونیک، اسیدوالریک و ژرامبول باشد. لینالول موجود در گیاه باعث کاهش سطح قند خون با افزایش سطح انسولین می شود و اثر آنتی‌هایپرگلایسمیک لینالول بر اثر تحریک و فعال شدن گیرنده‌های انسولین در سلول هاست.

کلیدواژگان

دیابت، رت، عصاره اسطوخدوس، گلی بنکلامید.

* نویسنده مسئول، رایانامه: ramahmd@yahoo.com

مقدمه

دیابت شیرین یک مشکل جدی سلامتی است که سومین علت مرگ در سراسر جهان است و اگر درمان نشود مسئول عوارض مختلفی در ارگان های بدن می‌شود (۱). دیابت شیرین ازدیاد قند خون را سبب می شود و زمانی که کمبود مطلق انسولین باشد به عنوان دیابت نوع ۱ شناخته می شود و زمانی که مقاومت انسولین به سبب عدم حساسیت پذیرنده به انسولین درونی باشد به عنوان دیابت نوع۲ شناخته می شود (۲). این بیماری یک سندرم متابولیکی، عروقی و عصبی به هم پیوسته است. سنجش متابولیکی با تغییرات و دگرگونی در متابولیسم کربوهیدرات ها، چربی و پروتئین به علت فقدان یا نقصان در ترشح انسولین یا فعالیت های غیر موثر انسولین ایجاد می شود. هیپرگلایسمی یک امر لازم در ایجاد دیابت است و در بخش عروقی نیز آسیب ها و صدماتی در عروق کوچک و بزرگ بدن ایجاد می‌کند. به هر حال دیابت به طور معمول با افزایش درصد گلوکز در خون فرد تشخیص داده می شود (۳). بیماری دیابت به سه دسته دیابت نوع ۱ ، دیابت نوع ۲ و دیابت بارداری تقسیم می شود (۴). بیمارانی که از دیابت نوع ۱ رنج می برند معمولاً به منبع بیرونی انسولین وابسته هستند در حالی که بیمارانی که از دیابت نوع ۲ رنج می برند قادر به واکنش با انسولین نیستند و با تغییرات در رژیم غذایی ، ورزش و تجویز دارو درمان می شوند. در واقع دیابت نوع ۱ زمانی رخ می دهد که پانکراس نتواند مقدار کافی انسولین مورد نیاز بدن را تولید کند ولی در دیابت نوع ۲ پانکراس می تواند تولید انسولین را داشته باشد ولی سلول ها قادر به استفاده موثر از آن نیستند (۵).

تخمین زده میشود در حال حاضر بیشتر از۶/۳ درصد از جمعیت دنیا مبتلا به بیماری دیابت ملیتوس نوع یک می باشند(۶). هر چند که در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای حالت دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل کاهنده قند خون میباشد، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد نظیر افزایش ذخایر چربی، تحلیل رفتن بافت چربی در محل تزریق و بروز شوک هیپوگلیسمی بوده و در درازمدت بر روندهای ایجاد عوارض ناتوان کننده دیابت اثر ندارد؛ بنابراین نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کم تراحساس میگردد(۷). امروزه با توجه به مشخص شدن تأثیر داروهای طب سنتی و عوارض داروهای شیمیائی استفاده از طب مکمل و جایگزین در میان مردم دنیا با استقبال بسیاری روبه رو گردیده است و همچنان در حال افزایش است(۸).

گیاه اسطو خدوس با نام علمی *Lavandula stoechas L.* گیاهی چند ساله و کرکدار با گل آذین خوشه ای می باشد ، گلهای آن به رنگ آبی یا متمایل به بنفش هستند ارتفاع گیاه به ۱۰۰ – ۶۰ سانتی متر می رسد برگهای آن خاکستری رنگ ، نیزه ای و خطی می باشد(۹). قسمت های مورد استفاده این گیاه، گلها و سرشاخه های گلدار آن است (۱۰). اسانس اسطوخودوس که از تقطیر گل و سرشاخه های گلدار این گیاه بدست می آید مایعی است زرد رنگ یا زرد مایل به سبز که دارای بوی مطبوعی است. رویش این گیاه از فصل بهار(اوایل فروردین) و گلها اواخر بهار(خرداد) ظاهر می شوند و تا اواسط تابستان(مرداد) گلدهی ادامه می یابد و هوای گرم و خشک به گلدهی آن سرعت می دهد(۱۱).

ترکیبات فراوانی در عصاره این گیاه شناسایی شده اند که از مهمترین آنها میتوان به ژرانیول،ینالول، لینالیل استات، سینئول، بورنئول، آلفاپینن، کامفور، اسید بوتیریک، اسید والریانیک، اسید اورسالیک و فلاونوئیدهای لوتئولین اشاره کرد(۱۲).

گلی بنکلامید نوعی داروی خوراکی برای درمان دیابت می باشد. این دارو اصولاً در درمان بیماران

مبتلا به دیابت نوع ۲ (غیر وابسته به انسولین) استفاده می شود. گلی بنکلامید باعث تحریک و آزاد شدن مقادیر بیشتر انسولین از لوزالمعده (پانکراس) می شود(۱۳). گلی بنکلامید معمولا در درمان بیماران دچار دیابت نوع ۱ (وابسته به انسولین) بکار نمی رود، چرا که اساسا در این بیماران پانکراس قادر به ساخت انسولین نمی باشد. زمانیکه داروی گلی بنکلامید به صورت خوراکی وارد بدن می شود، از طریق سیستم گوارشی در مسیری مشابه به عنوان غذا یا گیاهان حرکت می کند، پس زمانیکه با عصاره گیاه مخلوط می شود، اعمالی نظیر جذب، متابولیسم و دفع را تحت تاثیر قرار می دهد (۱۴).

همان گونه که ذکر شد گیاه اسطو خدوس ، دارای خاصیت آنتی اکسیدانی بالا و ترکیبات فراوان پلی فنلی (۱۵) می باشد، لذا در این تحقیق، اثر عصاره اسطو خدوس با داروی گلی بن کلامید نیز، بر میزان گلوکز خون درمدل تجربی دیابت قندی القاء شده توسط استرپتوزوسین مورد مقایسه قرار خواهد گرفته است.

مواد و روش

تهیه عصاره گیاهی

جهت تهیه عصاره مورد مطالعه، گیاه اسطوخدوس در تیرماه (۱۶) از مناطق مختلف استان قم جمع آوری و در دمای محیط و سایه (به دور از نور مستقیم) خشک گردید. سپس حدود ۲۱۰ میلی لیتر اتانول ۹۶ درجه با حدود ۹۰ میلی لیتر آب مقطر مخلوط کرده تا ۳۰۰ میلی لیتر الکل ۷۰ درجه به دست آید.سپس گیاه را وزن نموده و حدود ۵۰ گرم داخل کیسه ای از جنس نخ ریخته و در داخل محفظه سوکسله قرار داده شد.

محلول هیدرو الکلی ۷۰ درصد تهیه شده را در داخل بالن سوکسله ریخته و بالن دستگاه و مبرد را در جایگاه مخصوص خود گذاشته و روی هیتر قرار داده و سیستم سوار شده را به پایه مناسب ثابت کرده و دمای دستگاه را در حدود ۱/۵درجه تنظیم کرده و در مدت ۱۲ ساعت به تدریج حلال بر اثر حرارت بخار شده و توسط یک لوله به سمت مبرد در بالای دستگاه هدایت شده و در آن جا در اثر گردش آب سرد در اطراف آن به صورت مایع در آمده و روی کیسه حاوی اسطوخدوس ریخته و با این عمل مواد موثره اسطوخدوس خارج شده واز طریق لوله موئین وارد بالن حاوی حلال شده این عمل تکرار می شود تا کلیه مواد گیاه خارج شده و وارد حلال گردید.بعد از این مرحله حلال حاوی عصاره را به وسیله کاغذ صافی واتمن و قیف بوخنر صاف کرده و عصاره صاف شده را داخل پلیت ریخته و جهت حذف حلال و خشک کردن عصاره در دستگاه آون قرار داده شد. سپس عصاره خشک شده برای جلوگیری از اثر نور بر روی آن با فویل آلومینیومی پوشانده شد و در داخل فریزر نگهداری شد(۱۷).

گروه بندی

در این آزمایش از ۴۸ سر رت صحرایی نر نژاد ویستار با وزن۲۵۰±۲۰۰ گرم استفاده شد و مدت زمان تیمار ۲۱ روز در نظر گرفته شد. برای رت ها رژیم استاندارد آزمایشگاهی و آب بدون محدودیت در نظر گرفته شد و آب و مواد غذایی را از طریق لوله و به طور روزانه دریافت می کردندو قبل از شروع تیمار به مدت یک هفته برای حذف عامل استرس و سازش یافتن با شرایط جدید در نظر گرفته شد.

رت ها را به طور تصادفی در هشت گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

۱. گروه کنترل: شامل رت هایی بودند که دیابتی نشده و عصاره ای هم دریافت نکرده و فقط نرمال سالین ۰/۰۹ را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

۲. گروه کنترل DMSO: شامل رت هایی بودند که دیابتی نشده و عصاره ای هم دریافت نکرده و محلولDMSO را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

۳. گروه شاهد: شامل رت هایی که با دریافت استرپتوزوتوسین با دوز ۵۵ mg/kg دیابتی شدند و نرمال سالین دریافت می کردند.

۴. گروه اسطوخدوس: شامل رت هایی که ۲۰۰mg/kg (۱۸)عصاره اسطوخدوس را به صورت گاواژدریافت می نمودند.(جهت گاواژ عصاره در نرمال سالین حل میشد.)

۵. گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره اسطوخدوس: شامل رت هایی که دیابتی شدند و ۲۰۰mg/kg عصاره اسطوخدوس را به صورت گاواژدریافت می نمودند. (جهت گاواژ عصاره در نرمال سالین حل میشد.)

۶. گروه گلی بنکلامید: شامل رت هایی که داروی گلی بنکلامید را با دوز ۰/۵mg/kg (۱۹) به صورت داخل صفاقی (۲۰) دریافت کردند.(جهت تزریق داروی گلی بنکلامید داروی مذکور ابتدا در cc ۱DMSO و سپس با سالین حل شد.)

۷. گروه دیابتی تحت تیمار باداروی گلی بنکلامید: شامل رت های دیابتی شده که داروی گلی بنکلامید را با دوز ۰/۵mg/kg به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

۸. گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره اسطوخدوس و داروی گلی بنکلامید: گروه دیابتی تت تیمار با داروی گلی بنکلامید با دوز (۰/۵mg/kg) و عصاره اسطوخدوس را با دوز ۲۰۰mg/kg به صورت گاواژ دریافت نمودند.

القاء دیابت

جهت دیابتی کردن رت ها از استرپتوزوتوسین (STZ) با دوز(۵۵ mg/kg) استفاده شد که در نرمال سالین ۰/۹ در صد حل کرده و به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. دو تا سه روز پس از تزریق STZ، خون گیری از دم حیوانات انجام شد. حیوانات با قند خون بالاتر از ۲۵۰mg/dl دیابتی در نظر گرفته شدند (۲۱).

نحوه خون گیری از دم رت

ابتدا رت مورد نظر را وارد دستگاه رسترینر کرده تا خوب فیکس شود و تکان نخورد.سپس انتهای دم رت را گرفته و خوب ماساژداده تا دم رت با حرارت دست گرم شود و خون بیشتری در آن جریان یابد و خون به انتهای باریک دم هدایت شود. نوک باریک دم رت را توسط پنبه الکلی ضد عفونی کرده و سپس توسط یک لانست به انتهای باریک دم ضربه زده و بعد از بالای محل مورد نظر فشار داده تا خون خارج شود. برای اندازه گیری غلظت قند خون رت ها، از دستگاه گلوکومتر استفاده شد.

نحوه بررسی

پس از اتمام عصاره گیری و اطمینان از دیابتی بودن رت ها طی ۲۱ روز داروی مورد نظر به صورت داخل صفاقی تزریق و عصاره نیز گاواژ شد.در طی این دوره تیمار هر چهارروز یک بار قند خون و وزن رت های هر گروه اندازه گیری و یادداشت شدو میانگین آنها برای هر گروه محاسبه شد و در نهایت بر طبق داده های به دست آمده روش تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت.

آنالیز آماری

داده های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۸ و روش آماری تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه(ANOVA) وآزمون مقایسه زوج ها (Paired Samples Test) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و سطح معنی دار در همه این حالات$P\leq0.05$ در نظر گرفته شد. رسم نمودارها با نرم افزار Excel

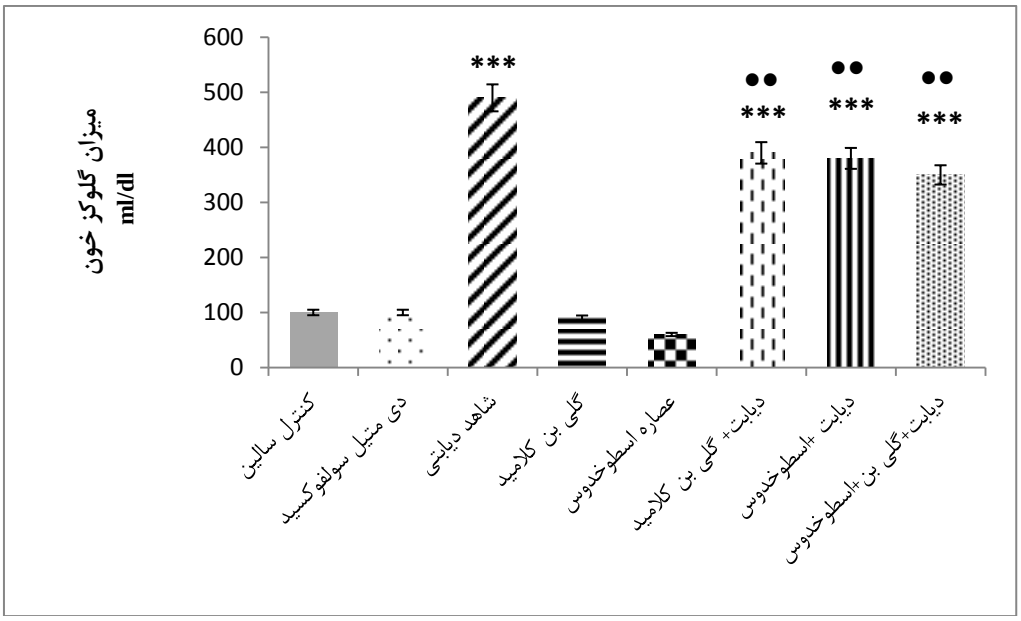
صورت گرفته و نمودارهای میانگین به صورت Mean±SEM نمایش داده شد.

نتایج

مقایسه اثـر عصـاره اسـطوخودوس و تجـویز گلـی بنکلامید در موش های نر دیابتی در روز هفتم

در روز هفتم ،گروه کنترل در مقایسه باDMSO اختلاف معنی داری را نشان نداد. اما گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داده است($p<0.001$ ***). از طرفی بین گروه های گلی بنکلامید و اسطوخدوس نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود ندارد. ولی بین گروه های دیابت +گلی بنکلامید و دیابت +اسطوخدوس و دیابت +گلی بنکلامید +اسطوخدوس نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری مشاهده شده است($p<0.001$ ***).

علاوه بر این بین گروه های دیابت +گلی بنکلامید و دیابت +اسطوخدوس و دیابت +گلی بنکلامید +اسطوخدوس نسبت به گروه شاهد دیابتی کاهش معنی داری مشاهده شد($p<0.01$ ●●).



شکل ۱- مقایسه اثر عصاره اسطوخودوس و تجویز گلی بنکلامید در موش های نر دیابتی در روز هفتم.ستون ها بیانگر Mean±SEM است (n=۸)
P<0.001* اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است.**
P<0.01●● اختلاف معنی دار نسبت به گروه دیابتی است.

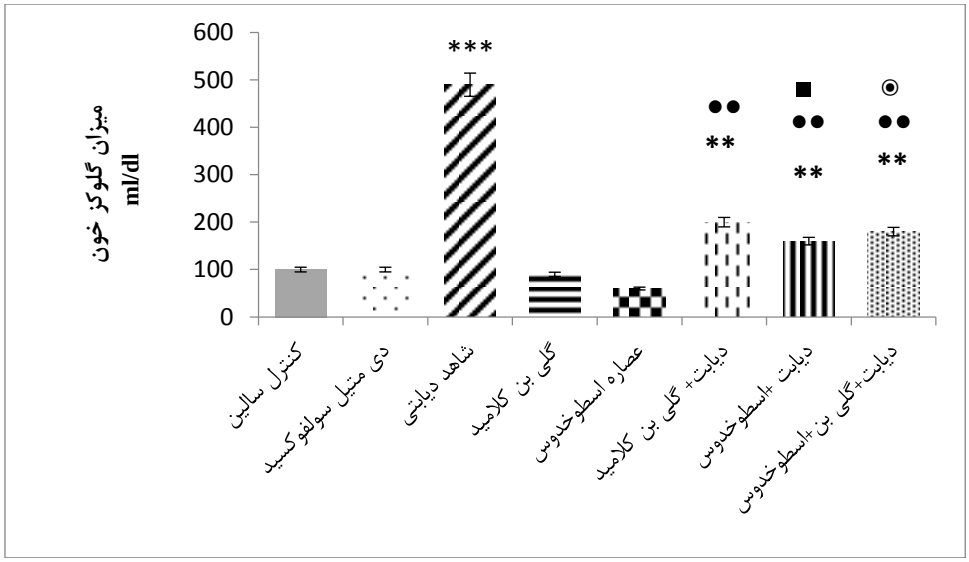
مقایسه اثـر عصـاره اسـطوخودوس و تجـویز گلـی بنکلامید در موش های نر دیابتی در روز چهاردهم

در روز چهاردهم، گروه کنترل در مقایسه با DMSO اختلاف معنی داری را نشان نداد. اما گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داده است($p<0.001$ ***). از طرفی بین گروه های گلی بنکلامید و اسطوخدوس نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود ندارد. ولی بین گروه های دیابت +گلی بنکلامید و دیابت +اسطوخدوس و دیابت +گلی بنکلامید +اسطوخدوس نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری مشاهده شده است($p<0.001$ ***).

علاوه بر این بین گروه های دیابت +گلی بنکلامید

و دیابت +اسطوخدوس و دیابت +گلی بنکلامید +اسطوخدوس نسبت به گروه شاهد دیابتی کاهش معنی داری مشاهده شد(p<0.01 ●●).

همچنین گروه دیابت +گلی بنکلامید در مقایسه با گروه دیابت +اسطوخدوس کاهش معنی داری را نشان داد(P<0.05■) و بین گروه دیابت +اسطوخدوس نیز در مقایسه با گروه دیابت +گلی بنکلامید +اسطوخدوس کاهش معنی داری وجود دارد(P<0.05◉).



شکل ۲- مقایسه اثر عصاره اسطوخودوس و تجویز گلی بنکلامید در موش های نر دیابتی در روز چهاردهم. ستون ها بیانگر Mean±SEM است (n=۸)

P<0.001* اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است.** **P<0.05■ اختلاف معنی دار نسبت به گروه دیابتی +گلی بنکلامید است.**

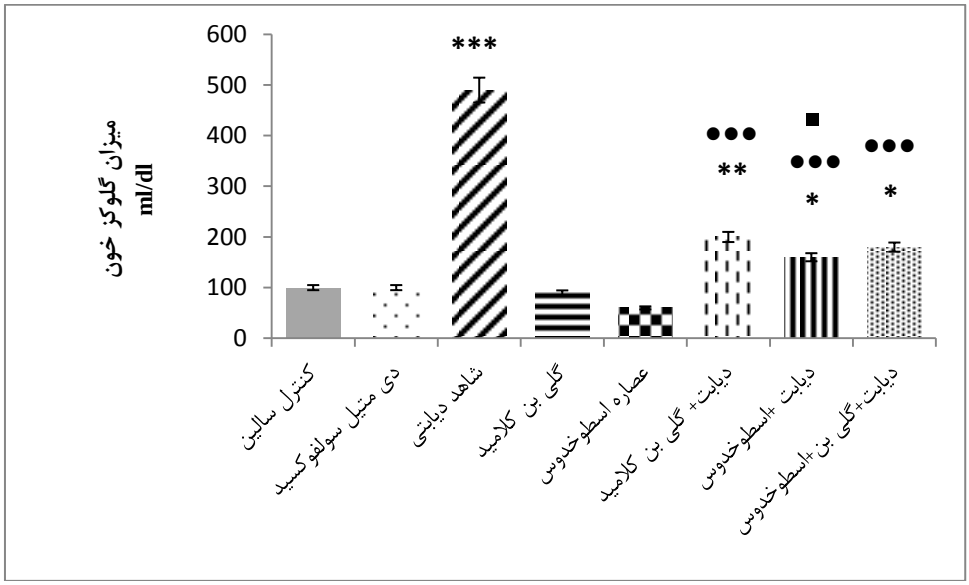
P<0.01•• اختلاف معنی دار نسبت به گروه دیابتی است. **P<0.05◉ اختلاف معنی دار نسبت به گروه دیابتی +اسطوخدوس است.**

مقایسه اثر عصاره اسطوخودوس و تجویز گلی بنکلامید در موش های نر دیابتی در روز بیست و یکم

در روز بیست و یکم ، گروه کنترل در مقایسه با DMSO اختلاف معنی داری را نشان نداد. اما گروه شاهد دیابتی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داده است(p<0.001 ***). از طرفی بین گروه های گلی بنکلامید و اسطوخدوس نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود ندارد. ولی بین گروه های دیابت +گلی بنکلامید(p<0. 01 **) و دیابت +اسطوخدوس (p<0. 05 *) و دیابت +گلی بنکلامید +اسطوخدوس نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری مشاهده شده است(p<0.05 *) .

علاوه بر این بین گروه های دیابت +گلی بنکلامید و دیابت +اسطوخدوس و دیابت +گلی بنکلامید +اسطوخدوس نسبت به گروه شاهد دیابتی کاهش معنی داری مشاهده شد(p<0.001 ●●●).

همچنین گروه دیابت +گلی بنکلامید در مقایسه با گروه دیابت +اسطوخدوس کاهش معنی داری وجود دارد(P<0.05■).



شکل ۳- مقایسه اثر عصاره اسطوخودوس و تجویز گلی بنکلامید در موش های نر دیابتی در روز بیست و یکم. ستون ها بیانگر Mean±SEM است (n=۸)

P<0.05 * اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است. **P<0.01 ** اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است.**

P<0.001* اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است.** **P<0.001••• اختلاف معنی دار نسبت به گروه دیابتی است.**

P<0.05■ اختلاف معنی دار نسبت به گروه دیابتی +گلی بنکلامید است.

بحث

بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه، داروی گلی بن کلامید و عصاره هیدروالکلی اسطو خدوس موجب بهبود دیابت در رت های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین شده اند و ترکیب توام دارو و عصاره به طور موثرتری سبب کاهش قند خون در رت های دیابتی شده است.

اسطوخدوس گیاهی است که از دیرباز در طب سنتی از آن استفاده می‌شده برای درمان صرع، میگرن، دیابت...توسط زکریا نیز تجویز می شده است (۲۲).

در سال ۲۰۰۶، Morgan و همکاران با تجزیه اسطوخدوس ترکیبات آن را مورد شناسایی قرار دادند که عمده ترین ترکیبات آن به ترتیب شامل: لینالول، لینالیل استات و سین ال می باشد که دارای خواص ضد دیابتیک می باشند(۲۳).

لینالول باعث کاهش سطح قند خون با افزایش سطح انسولین می شود.اثر آنتی هایپرگلایسمیک لینالول می تواند با توجه به تحریک و فعال شدن گیرنده های انسولین از سلول ها باشد.لینالول می تواند باعث ارتقاءاستفاده از گلوکز توسط سلول ها و ترویج جذب گلوکز شود (۲۴). در مطالعات Ivorra نشان داده شده است که لینالول باعث کاهش قند خون ،بهبود پروفایل چربی ،و هموگلوبین گلیکوزیله می شود. قند ادرار ،آلبومین ،و سطح کراتین در درمان با آن به مقدار قابل توجهی کاهش یافته است. لینالول ترکیبی از یک عامل هایپر گلایسمیک است ، مهار کننده گلیکوزیله شدن پروتئین ،که در کنترل بیماری دیابت کارآمد تر است(۲۵).

دیابت همراه با پر نوشی ،از دست دادن وزن بدن، هیپرتروفی کلیه است.لینالول منجر به کاهش مصرف آب روزانه و مواد غذایی می شود و این به علت کنترل بهتر قند خون توسط لینالول است. لینالول باعث کاهش سطح قند خون از طریق افزایش سطح انسولین می شود.اثر آنتی هایپر گلایسمیک لینالول

می تواند با توجه به تحریک سلول های بتا و نسخه های بعدی انسولین و فعال شدن گیرنده های انسولین باشد.مهار ترشح انسولین از پانکراس با افزایش سطح انسولین در گروه های دیابتی تحت درمان با لینالول جبران شده است.لینالول همچنین می تواند باعث ارتقا ءاستفاده گلوکز توسط سلول ها باشد درنتیجه لینالول می تواند یک مکانیسم کمک برای فعالیت ضد دیابت باشد. (۲۶). بر این اساس با توجه به حضور لینالول در عصاره مطالعه، احتمالاً این ترکیب موجب تحریک و فعال شدن گیرنده های انسولین سلول ها شده و به عنوان یک یک مکانیسم کمک برای فعالیت ضد دیابتی است.

رادیکال آزاد هیدروکسیل با تمام مواد بیولوژیکی واکنش نشان می دهد و سبب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی اشباع نشده اسید های چرب می شوند. در واقع افزایش لیپوپراکسیداسیون عملکرد غشا را با کاهش سیالیت غشا ،تغییر فعالیت های آنزیم های متصل به غشا و گیرنده مختل می کنند و از این طریق سبب بروز بیماری های مختلف و از جمله دیابت می شوند(۲۷).

Woronuk و همکاران در سال ۲۰۱۱ ، طی نتایج مطالعه ای تحت عنوان بیوسنتز و خواص درمانی اجزاء سازنده روغن فرار اسطوخودوس اظهار داشتند ، روغن اسطوخودوس شامل ترکیب های پیچیده ای از الکل هایی مونوتریپنوئیدی و تریپنوئیدی، لینالیل استات، ۱و۸ سیئول می باشد که وجود این ترکیبات و مواد آنتی اکسیدانتی خواص درمانی آن در بیماری های مختلف از جمله کاهش سطح گلوکز درگروه تحت درمان با روغن اسطوخودوس در موش های صحرایی دیابتی شده با نالوکسان و اثر محافظتی این روغن در برابر لیپو پراکسیداسیون کلیوی و کبدی را توجیه می کند(۲۸). همچنین بر اساس نتایج تحقیقات Sebai و همکارانش در سال ۲۰۱۴، به علت حضود ترکیبات فنلی و آنتی اکسیدانی موجود در اسانس گیاه اسطوخودوس، اسانس مورد مطالعه سبب کاهش استرس و بهبود سیستم ایمنی در موش های دیابتی می شود (۲۹). دراین خصوص Divband و همکاران نیز در سال ۲۰۱۰ بیان کردند ترکیبات پلی فنلی نظیر گلیکوپپتیدها، ترپنوئیدها و فلونوئیدها از طریق تحریک گلیکوژنز، مهار کانالهای پتاسیمی در سلولهای بتای پانکراس و تنظیم جذب قند از روده ها ،اثرات ضد دیابتی خود را اعمال می کنند(۳۰).

بنابراین با توجه به این که گیاه اسطوخودوس دارای ترکیبات پلی فنلی فراوانی می باشد و به تبع آن دارای فعالیت ضد رادیکالی نسبتا خوبی بر خوردار است احتمالاً از این طریق سبب بهبود دیابت در رت های دیابتی شده است.

در این مطالعه از داروی گلی بنکلامید که به عنوان داروی اصلی در درمان دیابت نوع دو به کار می رود با دوز ۰/۵mg/kgبه صورت تنها و همزمان با عصاره به رت های دیابتی تزریق شد. داروی گلی بنکلامید اثرات شبه انسولینی بر متابولیسم گلوکز دارد و باعث کاهش معنی داری در میزان قند خون در رت های دیابتی شده است.احتمالا گلی بنکلامید طبق مکانیسمی بر میزان ترشح انسولین از سلول های بتای پانکراس دخیل می باشد.

مکانیسم های آزمایشگاهی عملکرد گلی بنکلامید توسط الیاسیون و همکاران توضیح داده شده هر چند مکانیسم مولکولی آن ناشناخته است اما به نظر می رسد ۲ مسیر عمده توسط سولفونیل اوره ها در سلول‌های بتا اصلاح می شود:

۱. توقف عملکرد کانال های پتاسیمی حساس به آدنوزین تری فسفات
۲. مکانیسمی مستقل که شامل پروتئین کیناز c می باشد.

عملکرد این دسته ترکیبات با واسطه گری گیرنده های خاصی از سولفونیل اوره ها انجام می شود.

نحوه ترشح انسولین با واسطه گلوکز(GMIR) یا (GIIS) به طور خلاصه چنین است:

گلوکز از طریق GLUT-2وارد سلول های جزایر لانگر هانس گردیده و در آنجا توسط گلوکوکیناز به گلوکز ۶فسفات تبدیل می شودکه در نهایت پس از طی راه متابولیسمی گلیکولیز و چرخه کربس منجر به تولید ATP می گردد افزایش ATP موجب مهار یا بسته شدن کانال های پتاسیمی می شود و در نهایت دپلاریزاسیون غشاو این امر موجب باز شدن کانال های کلسیمی دریچه دار وابسته به ولتاژ می شود.

داروهای سولفونیل اوره نظیر گلی بنکلامید با مهار کانال های پتاسیمی حساس به ATP در غشای پلاسمایی باعث افزایش ترشح انسولین از سلول های بتای پانکرانس می شوند(۳۱).

اثر اصلی و ویژه گلی بنکلامید اصلاح متابولیسم، کاهش گلوکز خون توسط مکانیسم های پانکراسی و غیر پانکراسی است.در طول دوره درمان با این داروها مقدار گیرنده های انسولین، مصرف گلوکز توسط بافت ها و جا به جایی انتقال دهنده های گلوکزی زیاد شده این دارو فعالیت آنزیم های متابولیکی کلیدی مثل گلیکوژن سنتاز و گلیسرول۳-فسفات استیل ترانسفراز را افزایش می دهد ،در نتیجه مقدار گلیکوژن زیاد شده و تجزیه آن در کبد متوقف می شود و قند خون کاهش می یابد.اما به علت در دسترس نبودن یا بروز اثرات جانبی نامطلوب داروها مثل کاهش سریع قند خون در حین درمان که با افت ناگهانی اسمولاریته و افزایش فعالیت آنزیم آلانین آمینو ترانسفراز و آسپارتات آمینو ترانسفراز و ایجاد سکته های قلبی و ایسکمی و ادم مغزی همرا است.لذا استفاده از طب مکمل به علت عوارض کمتر و در دسترس بودن آ نها امری ضروری به نظر می رسد(۳۲).

بر طبق نتایج به دست آمده از این پروژه عصاره هیدروالکلی اسطوخدوس در کاهش میزان قند خون در رت های دیابتی شده عمل کرده و باعث مهار علائم ناشی از دیابت مانند: افزایش ادرار، پرنوشی، ضعف و کاهش وزن شده به طوری که قبل از تیمار میزان آب و غذای مصرفی و میزان ادرار در رت ها در حد زیادی بود اما پس از تیمار کم کم میزان مصرف آب و میزان دفع ادرار در آن ها کاهش پیدا کرد.لذا نتیجه می گیریم که عصاره مذکور از طریق مکانسیم هایی که گفته شد همانند داروی گلی بنکلامید در کاهش میزان گلوکز خون و افزایش معنی دار انسولین در رت های دیابتی شده ،تاثیر گذار بوده است. بنابراین می توان عصاره گیاه مذکور را به عنوان داروی ضد دیابتیک که عوارض داروهای شیمیایی را ندارد در نظر گرفت البته باید تحقیقات فارماکولوژیکی بیشتری را جهت کاربرد آن در نظر گرفت.

منابع و مآخذ

1. Siddiqui, S.; Ahsan, H.; Khan, M.R. and Siddiqui, W.A. , Protective effects of tocotrienols against lipid-induced nephropathy in experimental type-2 diabetic rats by modulation in TGF-β expression. Toxicol. Appl. Pharmacol, 2013, 273(1):314-324.
2. Samarghadian, S.; Borji and Tabasi, S.H. ., Effects of cichorium intybus Linn on blood glucose, lipid constituents and selected oxidative stress parameters in streptozotocininduced diabetic rats. Cardiovasc. Hematol. Disord., 2013, 13: 231-236.
3. Gil, N.; Goldberg, R.; Neuman, T.; Garsen, M.; Zcharia, E.; Rubinstein, A.M.; van Kuppevelt, T.; Meirovitz, A.; Pisano, C.; Li, J.P.; *et al.* Heparanase is essential for the development of diabetic nephropathy in mice. *Diabetes* 2012, *61*, 208–216.
4. Xu, J.; Li, Z.; Cao, M.; Zhang, H.; Sun, J.; Zhao, J.; Zhou, Q.; Wu, Z.; Yang, L. Synergetic effect of *Andrographis paniculata* polysaccharide on diabetic nephropathy with andrographolide. *Int. J. Biol. Macromol.* 2012, *51*, 738–742.
5. Patel, D.; Prasad, S.; Kumar, R. and Hemalatha, S. , An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. Asian Pac. J. Trop.Biomed,2012, 2(4):320-330.
6. Lucchesi, A.N.; Freitas, N.T.; Cassettari, L.L.; Marques, S.E. and Spadella, C.T. , Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan-treated rats: A mechanism for diabetic chronic liver disease. Acta Cir. Bras,2013,28(7): 502-508
7. Kaushik, P.; Kaushik; D.; Yaday, J. and Pahwa, P. , Protective effect of *Alpinia galanga* in STZ-induced diabetic nephropathy. Pak. J. Biol. Sci,2013,16:804-811.
8. Al-Hariri, M.; Eldin, T.G.; Abu-Hozaifa, B. and Elnour, A. , Glycemic control and antiosteopathic effect of propolis in diabetic rats Diabetes Metab. Syndr. Obest,2011, 4: 377-384.
9. Alnamer R, Alaoui K, Bouididael H, Benjouad A, Cherrah Y. Sedative and hypnotic activities of the methanolic and aqueous extracts of *Lavandula officinalis* from Morocco. *Adv Pharmacol Sci.* 2012; 5: 1-5.
10. Rahmati B, Khalili M, Roghani M, Ahghari P. Anti-epileptogenic and antioxidant effect of *Lavandula officinalis* aerial part extract against pentylenetetrazol-induced kindling in male mice. *J Ethnopharmacol.* 2013; 148: 152-7
11. Bouididael H, Alnamer R, Alaoui K, Benjouad A, Cherrah Y. Sedative and Hypnotic Activities of the Methanolic and Aqueous Extracts of Lavandula officinalis from Morocco. Adv Pharmacol Sci. 2012;5:1-5.
12. Laib I., Etude des activités antioxydante et antifongique de l'huile essentielle extraite des fleurs sèches de Lavandula officinalis. Mémoire de Magister, INATAA, Université de Constantine,2011, pp. 21-69.
13. Mayer, P., Haas, B., Celner, J., Enzmann, H. and Pfeifer, A., Glitazone-like action of glimepiride and glibenclamide in primary human adipocytes. Diabetes, Obesity and Metabolism ,2011,13: 791–99.
14. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. Diabetes Technol Ther. 2010;12:233–40.
15. Rabiei Z, Rafieian-Kopaei M, Mokhtari S, Alibabaei Z, Shahrani M. The effect of pretreatment with different doses of *Lavandula officinalis* ethanolic extract on memory, learning and nociception. *Biomedicine & Aging Pathology*. 2013; 4: 71-76.
16. Sebai H, Slimen S, Kais R, Abdulaziz S, Najouna G, Mohsen S: Lavender (Lavandula stoechas L.) Essential oils attenuate hyperglycemia and protect against oxidative stress in alloxan induced diabetic rats. Biomed Central Journal, 2012; 2(2): 22-28.
17. Poorrostami A, Farokhi F, Heidari R . Effect of hydroalcoholic extract of *ginger* on the liver of epileptic female rats treated with lamotrigine. Avicenna J Phytomed, 2014; 2014; 4 (4): 276-286.

18. A. Arzi, M. Ahamehe and S. Sarahroodi, 2011. Effect of Hydroalcoholic Extract of Lavandula officinalis on Nicotine-induced Convulsion in Mice. Pakistan Journal of Biological Sciences, 14: 634-640.

19. Sharma A, Sharma AK, Chand T, Khardiya M, Yadav KC. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of Cucurbita maxima duchense seeds on streptozotocin induced diabetic rats. J Pharmacogn Phytochem. 2013;1:108–116.

20. Zare T, Mokhtari M, Mohammadi J. The effect of hydroalcoholic extracts of Prangos ferulacea on blood factors of kidney and liver functions in diabetic male wistar rats. J Fasa Univ Med Sci. 2012;2:174–180.

21. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet. 2010;375:481-489.

22. Gorji A. Lavender and the Nervous System. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:681304.

23. Morgan TJ, Morden WE, Al - Muhareb E, Herod AA and Kandiyoti R. Essential oils investigated by size exclusion chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. Energ. *Fuel.* 2006; 20: 734-7.

24. Balasubramaniam D, Anuradha CV. Linalool, a plant derived monoterpene alcohol, rescues kidney from diabetes-induced nephropathic changes via blood glucose reduction. J Diabetologia Croatica 2011;40(4):121-37

25. Ivorra MD, Paya M, Villar A. A review of natural products and plants as potential antidiabetic drugs. J Ethnopharmacol 1989;27:243-275.

26. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G. Lipids and renal disease. J Am Soc Nephrol 2006;17:145-147

27. Memis o'gullar R, Bakan E: Levels of ceruloplasmin, transferin, and lipid peroxidation in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2004, 18:193–197

28. Woronuk Grant, Zerihun Demissie, Mark Rheault, Soheil Mahmoud, Biosynthesis and Therapeutic Properties of Lavandula Essential Oil Constituents, Planta Med 2011; 77: 7–15.

29. Sebai Hichem, Slimen Selmi, Kais Rtibi, Najoua Gharbi, and Mohsen Sakly, Protective Effect of Lavandula stoechas and Rosmarinus officinalis Essential Oils Against Reproductive Damage and Oxidative Stress in Alloxan-Induced Diabetic Rats, J Med Food , 2014, 1–9

30. Divband Kh. Komeili Gh.R., Saeidi- Neek F. Effects of Walnut leaves aqueous extract on blood sugar and serum lipids in diabetic rats. Journal of Birjand University of Medical Sciences 2010;17(1): 11-18.

31. Yibchok -anun, Sirintorn, Sirichai Adisakwattana, Preecha Moonsan, and Walter H. Hsu, Insulin –Secretagogue Activity of p-Methoxycinnamic Acid in Rats, Perfused Rat Pancreat and Pancreatic β-cell Line." *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology ,2008,* 102 (5) (May) :467-482.

32. Ponnusamy, Sudha, Remya Ravindran, Smita Zinjarde, Shobha Bhargava ,and Ameeta Ravi Kumar.2011."Evaluation of Traditional Indian Antidiabetic Medicinal Plants for Human Pancratic Amylase Inhibitory Effect In Vitro." *Evidence –Based Complementary and Alternative Medicine* 2011: 1-10.