

مطالعه‌ی اثر عصاره‌ی الکلی و آبی میوه‌های زرشک، عناب و گلبرگ زعفران بر میانگین آدیپونکتین و پروفایل لیپید سرم در موش‌های دیابتی

دکتر مینا همتی^۱، سمیه اصغری^۲، الهام ظهوری^۲

(۱) گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، (۲) دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسؤل: بیرجند، خیابان غفاری، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، دانشکده پزشکی، بخش بیوشیمی، دکتر مینا همتی؛
e-mail: minahemmati@bums.ac.ir

چکیده

مقدمه: آدیپونکتین پروتئین اختصاصی مترشح از بافت چربی است که می‌تواند روی روند پیشرفت دیابت تاثیرگذار باشد. هدف پژوهش حاضر، بررسی تغییرات سطح سرمی آدیپونکتین و تغییرات سطح سرمی لیپید در موش‌های نر دیابتی مورد درمان با عصاره الکلی و آبی ۳ گونه گیاه دارویی زرشک، عناب و زعفران بود. مواد و روش‌ها: در مطالعه‌ی تجربی حاضر، موش‌های صحرایی به وسیله‌ی تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین دیابتی شدند. موش‌های دیابتی در گروه‌های مختلف تقسیم شده و به مدت ۲۱ روز تحت درمان با عصاره آبی و الکلی گیاهان مورد نظر با دو دوز ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند. سطح سرمی آدیپونکتین، قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید و کلسترول اندازه‌گیری شد و یافته‌ها با استفاده از آزمون آماری یک طرفه آنووا مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌ها: سطح سرمی قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید و VLDL در تمام گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.05$). سطح سرمی کلسترول - HDL تنها در گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی الکلی عناب نسبت به گروه دیابتی کنترل تفاوت معنی‌داری نشان داد. سطح سرمی آدیپونکتین در تمام گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). نتیجه‌گیری: با توجه به نقش آدیپونکتین در تنظیم سوخت و ساز چربی، و با در نظر گرفتن این موضوع که آدیپونکتین در تمام گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره افزایش معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی کنترل داشت، می‌توان تنظیم قند و چربی در گروه‌های دیابتی دریافت‌کننده‌ی عصاره را به این هورمون نسبت داد.

واژگان کلیدی: دیابت، آدیپونکتین، پروفایل لیپید، زرشک، زعفران، عناب

دریافت مقاله: ۹۳/۴/۲۳ - دریافت اصلاحیه: ۹۳/۸/۱۹ - پذیرش مقاله: ۹۳/۸/۲۷

مقدمه

به انسولین همراه می‌باشد. در نتیجه در هر دو مورد بیماری، سوخت و ساز گلوکز در بدن مختل شده و گلوکز خون از حد طبیعی بالاتر می‌رود که با پرنوشی و پراداری خود را نشان می‌دهد. عوامل متعددی در بدن می‌توانند بر میزان قند خون و به طور کلی در روند بیماری دیابت موثر باشند که آدیپونکتین یکی از همین عوامل می‌باشد. آدیپونکتین یک پروتئین اختصاصی مترشح از بافت چربی است که در مراحل اولیه چاقی یا مقاومت به انسولین میزان ترشح آن کاهش می‌یابد.^۲ بر اساس یافته‌های موجود، سازوکار

دیابت یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی می‌باشد. بیماری دیابت به سبب شیوع فراوانی که دارد، امروزه به عنوان یک مشکل بزرگ بهداشتی در دنیا مطرح می‌باشد.^۱ در دیابت نوع یک که به طور عمده بین کودکان، نوجوانان و افراد بالغ جوان دیده می‌شود، سلول‌های تولید کننده انسولین در غده‌ی لوزالمعده به طور کلی از بین رفته که سبب افزایش گلوکز در خون می‌شود، در حالی‌که دیابت نوع دو با مقاومت

مولکولی که بر اساس آن آدیپونکتین حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد، وابسته به فعالیت آنزیم AMPKⁱ (پروتئین (پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP) است که جذب گلوکز را در عضلات افزایش می‌دهد. آنزیم AMPK در کبد با کاهش سطح آنزیم‌های گلوکونئوزنیک مانند فسفو انول پیرووات کربوکسی کیناز و گلوکز ۶- فسفاتاز، منجر به کاهش گلوکز پلاسما می‌شود. همچنین، آدیپونکتین با تحریک AMPK موجب فسفریلاسیون استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز و مهار سنتز لیپیدها می‌گردد. از سوی دیگر آدیپونکتین موجب افزایش بیان ژن‌هایی می‌شود که در اکسیداسیون اسیدهای چرب دخالت دارند. آدیپونکتین از طریق اکسیداسیون اسیدهای چرب میزان اسیدهای چرب آزاد را در عضلات کاهش می‌دهد و موجب کاهش محتوای تری‌گلیسرید عضلات می‌شود.^{۳،۴} در حال حاضر درمان اصلی و موثر برای دیابت قندی، استفاده از انسولین و عوامل کاهنده‌ی قند خون است، 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 دراز مدت بر روندهای ایجاد عوارض ناتوان کننده‌ی دیابت تاثیر ندارند؛ بنابراین نیاز برای یافتن ترکیبات موثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کمتر احساس می‌گردد.^۵ به علت خطرات قلبی - عروقی ناشی از افزایش سطح گلوکز و چربی‌های خون، اختلالات چربی‌ها را باید به عنوان بخشی از درمان جامع دیابت، به سرعت تشخیص داد و درمان کرد. شایع‌ترین الگوی اختلال چربی افزایش تری‌گلیسیریدها و کاهش کلسترول HDL می‌باشد.^۶ با توجه به مطالب یاد شده، پژوهش حاضر به منظور درک بهتر عملکرد گیاهان دارویی به عنوان عاملی موثر در کاهش قند خون و بهبود پروفایل لیپید در مدل حیوانی دیابت انجام شد. در بررسی حاضر تغییرات سطح سرمی آدیپونکتین به عنوان هورمون موثر در کاهش تری‌گلیسرید در گروه‌های مختلف تحت درمان با عصاره‌های آبی و الکلی سه گیاه بومی خراسان جنوبی در موش‌های دیابتی شده مورد بررسی قرار گرفت. استان خراسان جنوبی با توجه به شرایط آب و هوایی، گیاهان بومی خاص خود را دارا می‌باشد. از بین گیاهان بومی این منطقه می‌توان به زرشک، زعفران و عناب اشاره کرد. همتی و همکاران عصاره‌ی آبی گیاه زرشک را برای درمان

موش‌های نر دیابتی به کار برده و تغییرات ایجاد شده در میانگین آدیپونکتین و لیپید را اندازه‌گیری کردند. بر اساس پژوهش اخیر، عصاره‌ی آبی گیاه زرشک توانست پروفایل لیپید موش‌های دیابتی را بهبود بخشد و میانگین آدیپونکتین را به سطح موش‌های طبیعی برساند.^۷

بر اساس بررسی‌های موجود اثرات آنتی‌اکسیدانی و کاهنده‌ی قند خون عصاره‌های آبی و الکلی می‌تواند متفاوت باشد. به عنوان نمونه در بررسی مدنی و همکاران در سال ۲۰۰۶ عصاره‌ی آبی زنجبیل اثر محافظتی موثرتری را نسبت به عصاره هیدروالکلی روی هپاتوسیت‌ها نشان داد.^۸

بر اساس پژوهشی که روی عصاره‌های اتانولی و آبی زیره سبز انجام گرفت، قدرت آنتی‌اکسیدانی عصاره اتانولی زیره سبز بیشتر از عصاره آبی بود. این یافته به دلیل ترکیبات متفاوت موجود در عصاره‌های آبی و الکلی می‌باشد. از بین ترکیبات مختلف می‌توان به ترکیبات فنلی اشاره کرد که درصد آن در عصاره‌های آبی و الکلی متفاوت می‌باشد و اثرات یکسانی در درمان دیابت نخواهند داشت.^۹

با توجه به مطالب یاد شده، هدف پژوهش حاضر بررسی اثرات هایپوگلیسمی و بهبود پروفایل لیپید عصاره‌های آبی و الکلی میوه‌های زرشک، عناب و گلبرگ زعفران در موش‌های دیابتی بود.

مواد و روش‌ها

۱. آزمایشات مربوط به حیوانات

در مطالعه‌ی مداخله‌ای حاضر ۷۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد Sprague Dawley با محدوده‌ی وزنی (۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم) از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. موش‌ها به منظور سازگاری با محیط به مدت یک هفته در شرایط کنترل شده از نظر میزان نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دما (در محدوده ۲۲±۳ درجه سانتی‌گراد) در خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بیرجند نگهداری شدند و در طول مطالعه آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. از این تعداد موش، ۵ سر به عنوان گروه کنترل سالم در نظر گرفته شدند. ۶۵ سر موش باقیمانده، با استفاده از تزریق درون صفاق استرپتوزوسین (STZ)ⁱⁱ با دوز ۶۰ میلی‌گرم نسبت به کیلوگرم وزن موش، دیابتی شدند. یک هفته پس از تزریق استرپتوزوسین، خون‌گیری از دم موش‌ها

ii- Streptozocin

i -AMP- Activated Protein Kinase

وسیله‌ی دستگاه روتاری خارج و در دمای ۳۷ درجه خشک شد و تا زمان مصرف در شیشه‌های رنگی و دور از رطوبت نگهداری گردید.^{۱۱}

برای تهیه‌ی عصاره‌ی آبی، پودر گیاه مورد نظر با نسبت ۱ به ۹ با آب مقطر مخلوط گردید و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه جوشانده شد. پس از سانتریفیوژ (۲ دقیقه در ۲۰۰۰ دور در دقیقه) عصاره با استفاده از کاغذ صافی واتمن شماره یک (آمریکا، Sigma-Aldrich) فیلتر شد و با استفاده از دستگاه فریزدرایر به صورت پودر درآمده و تا زمان مصرف در شیشه‌های رنگی و دور از رطوبت نگهداری شد.

۳. آنالیز آماری داده‌ها

مقایسه‌ی میانگین قند خون ناشتا، آدیپونکتین و سطح لیپیدی در گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه‌ی ۱۶) و با کمک آنالیز واریانس یک طرفه (آزمون متعاقب توکی)، در سطح $\alpha=0/05$ انجام گردید.

یافته‌ها

یافته‌ها نشان داد میانگین سطح سرمی گلوکز، تری‌گلیسرید و VLDL در حالت ناشتا در موش‌های گروه کنترل دیابتی در مقایسه با موش‌های گروه کنترل سالم بیشتر بود ($P=0/013$)، درحالی که این مقادیر در تمام گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره‌های آبی و الکلی نسبت به گروه کنترل دیابتی کمتر بود ($P=0/002$) (جدول ۱ و ۲) (نمودار ۱ و ۲).

بر اساس یافته‌های به دست آمده از بررسی حاضر، میانگین کلسترول تام و کلسترول - LDL در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نشان نداد (جدول ۱ و ۲) و تنها میانگین کلسترول - HDL در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی آبی و الکلی عنباف افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت و به سطح گروه کنترل سالم رسیده بود ($P=0/01$). میانگین سطح سرمی آدیپونکتین در گروه‌های مختلف دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی نسبت به گروه کنترل دیابتی، به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/014$)، در حالی که میانگین سطح سرمی آدیپونکتین در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم کمتر بود (نمودار ۳).

انجام گرفت و با استفاده از دستگاه گلوکومتر، گلوکز خون ناشتای آن‌ها اندازه‌گیری شد و موش‌های با گلوکز خون بالای ۳۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر پلاسما، به عنوان موش‌های دیابتی در نظر گرفته شدند. موش‌های دیابتی در ۱۳ گروه ۵ تایی تقسیم شدند: گروه‌های ۱ تا ۶ دریافت‌کننده‌ی عصاره‌های آبی گیاهان به صورت خوراکی به ترتیب زرشک، زعفران و عنباف با غلظت ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم نسبت به کیلوگرم وزن موش، و گروه‌های ۷ تا ۱۲ دریافت‌کننده‌ی عصاره‌های الکلی گیاهان به صورت خوراکی به ترتیب زرشک، زعفران و عنباف با غلظت ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم نسبت به کیلوگرم وزن موش بودند. گروه ۱۳ نیز تحت عنوان کنترل دیابتی، نرمال سالین دریافت کردند. عصاره‌ها، با استفاده از گاواژ به صورت روزانه و راس ساعت ۱۲ ظهر به موش‌های دیابتی تحت درمان خورنده شد. در انتهای دوره‌ی آزمایش (۲۱ روز)، موش‌ها با استفاده از اتر بیهوش شده و نمونه خون از قلب موش‌ها گرفته شد. برای تهیه‌ی سرم، نمونه‌های خون به مدت ده دقیقه در ۲۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و سرم به دست آمده از هر نمونه در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا موقع مصرف نگهداری شد. سطح سرمی قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید، کلسترول تام و کلسترول - HDL با استفاده از کیت‌های پارس آزمون (ایران) و با روش فتومتری اندازه‌گیری گردید. سطح سرمی کلسترول - LDL بر اساس فرمول فرید والد (Fridewald) محاسبه گردید و سطح سرمی VLDL از تقسیم تری‌گلیسرید بر عدد ۵ محاسبه گردید.^{۱۲} آدیپونکتین سرم با استفاده از روش الیزا و به کمک کیت آدیپونکتین (چین، Glory Science) سنجیده شد. آزمایشات در هر گروه دو مرتبه تکرار گردید و میانگین آن در آنالیز آماری و رسم نمودار استفاده شد.

۲. روش تهیه عصاره

به منظور تهیه‌ی عصاره از میوه عنباف و زرشک و گلبرگ زعفران استفاده شد.

برای تهیه عصاره الکلی پودر گیاه مورد نظر با نسبت ۱ به ۹ با اتانول ۸۰٪ مخلوط و به مدت ۲۴ ساعت بر روی تکان‌دهنده‌ی حرارتی قرار داده شد. الکل باقی‌مانده به

جدول ۱- بررسی اثر عصاره‌ی الکلی گیاهان زرشک، زعفران و عناب بر سطح کلسترول* در موش‌های دیابتی شده توسط STZ

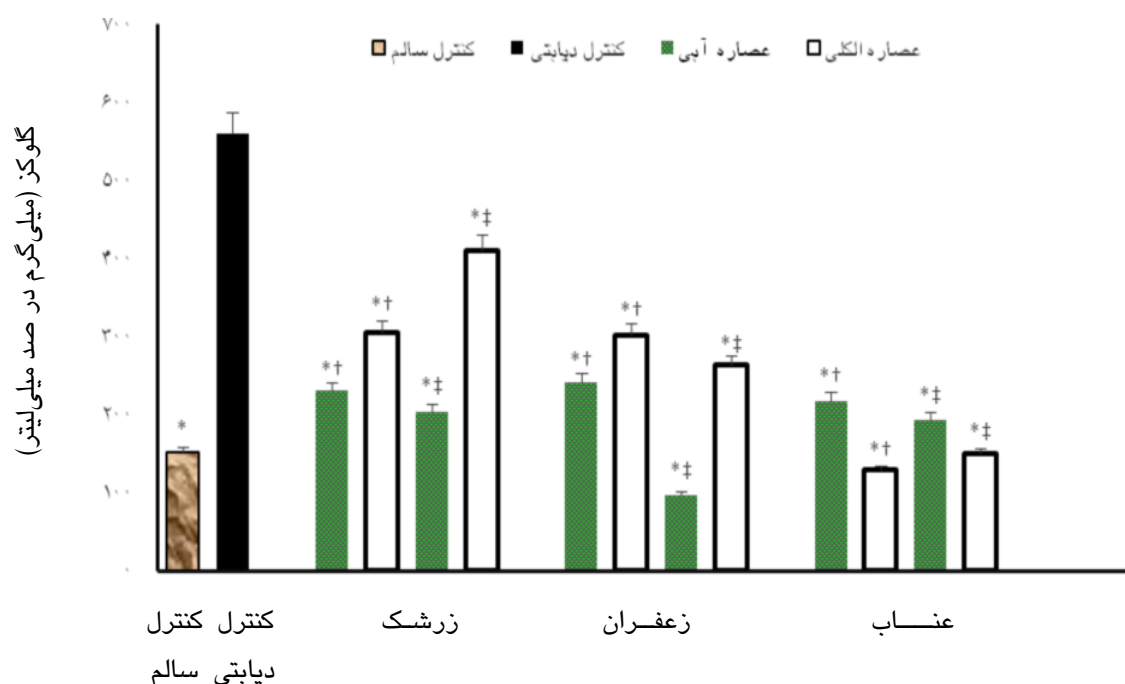
گروه‌های آزمایشی	کلسترول تام	کلسترول - HDL	کلسترول - LDL	VLDL
کنترل دیابتی	۸۷/۲۱±۸	۲۴/۱۲±۷	۳۵/۲۴±۸	۲۲/۷۸±۸
کنترل سالم	۶۵/۱۲±۷	۴۱/۱۳±۵ [†]	۲۱/۱۱±۸	۹/۳۱±۲ [†]
دیابتی+عصاره زرشک (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۷۴/۱۴±۴	۳۱/۱۰±۸	۲۷/۲۲±۹	۱۲/۲۱±۳ [†]
دیابتی+عصاره زرشک (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۶۶/۲۳±۸	۳۴/۱۲±۴	۲۵/۳۳±۷	۱۱/۳۱±۴ [†]
دیابتی+عصاره زعفران (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۶۲/۱۸±۹	۲۶/۱۱±۷	۲۵/۸۲±۶	۶/۱۱±۲ [†]
دیابتی+عصاره زعفران (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۵۴/۱۱±۹	۳۰/۲۱±۹	۲۶/۲۱±۶	۸/۲۳±۳ [†]
دیابتی+عصاره عناب (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۷۰/۳۱±۱۲	۴۴/۳۶±۵	۲۱/۳۵±۱۱	۴/۱۲±۱ [†]
دیابتی+عصاره عناب (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۶۸/۱۷±۱۲	۴۵/۲۸±۷	۲۹/۲۵±۸	۵/۱۱±۲ [†]

* داده‌ها به صورت میانگین (با معیار میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر) ± انحراف معیار برای ۵ سر موش در هر گروه بیان شده است. [†] در هر ستون اختلاف معنی‌دار هر گروه (P<۰/۰۱) با گروه کنترل دیابتی با حروف متفاوت نشان داده شده است.

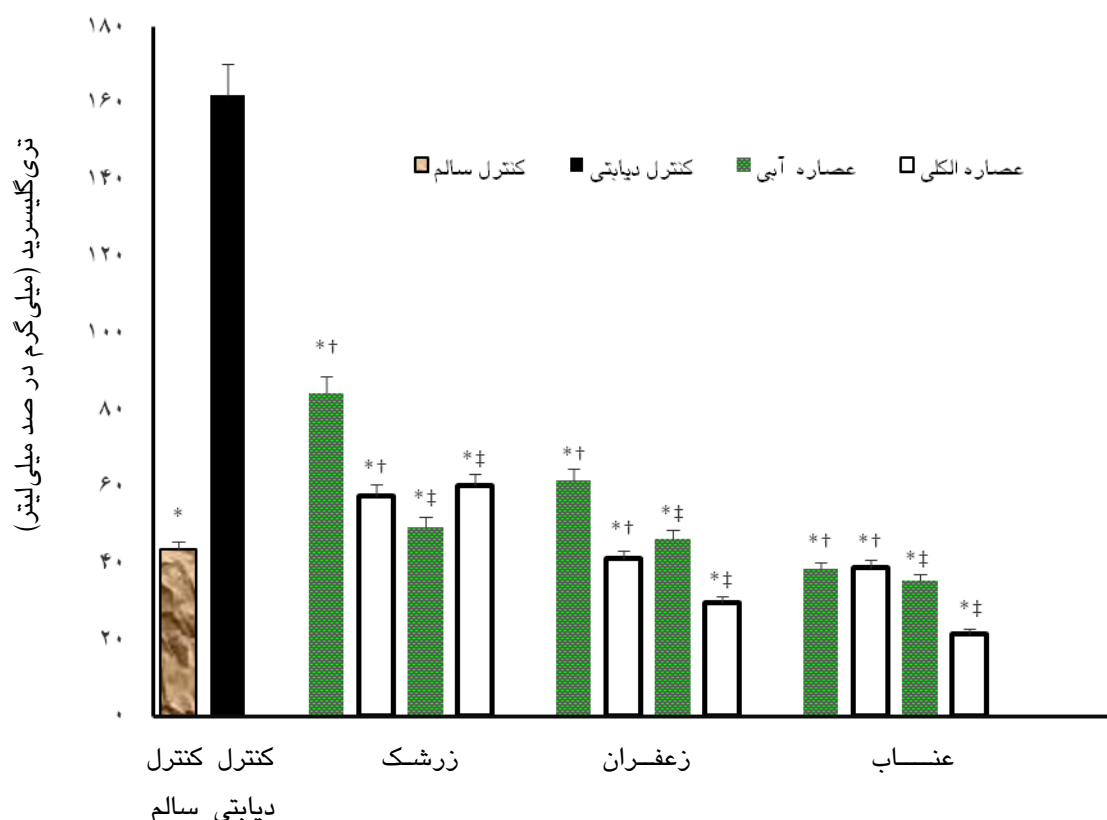
جدول ۲- بررسی اثر عصاره‌ی آبی گیاهان زرشک، زعفران و عناب بر سطح کلسترول* در موش‌های دیابتی شده توسط STZ

گروه‌های آزمایشی	کلسترول تام	کلسترول - HDL	کلسترول - LDL	VLDL
کنترل دیابتی	۸۷/۲۱±۸	۲۴/۱۲±۷	۳۵/۲۴±۸	۲۲/۷۸±۸
کنترل سالم	۶۵/۱۲±۷	۴۱/۱۳±۵ [†]	۲۱/۱۱±۸	۹/۳۱±۲ [†]
دیابتی+عصاره زرشک (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۷۷/۳۵±۱۰	۳۲/۱۱±۹	۲۴/۱۴±۶	۱۲/۱۱±۶ [†]
دیابتی+عصاره زرشک (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۶۶/۴۱±۱۲	۳۳/۲۷±۵	۲۱/۴۲±۸	۱۰/۰۹±۴ [†]
دیابتی+عصاره زعفران (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۷۰/۳۱±۱۵	۳۴/۴۰±۴	۲۴/۱۳±۷	۱۰/۱۰±۱ [†]
دیابتی+عصاره زعفران (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۶۹/۲۳±۷	۳۴/۵۱±۷	۲۰/۲۱±۳	۹/۵۱±۳ [†]
دیابتی+عصاره عناب (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۷۳/۲۵±۳	۴۸/۲۳±۲ [†]	۲۲/۳۳±۳	۸/۴۲±۲ [†]
دیابتی+عصاره عناب (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۶۳/۱۲±۱۲	۴۶/۳۱±۶ [†]	۲۰/۴۵±۸	۷/۳۴±۱ [†]

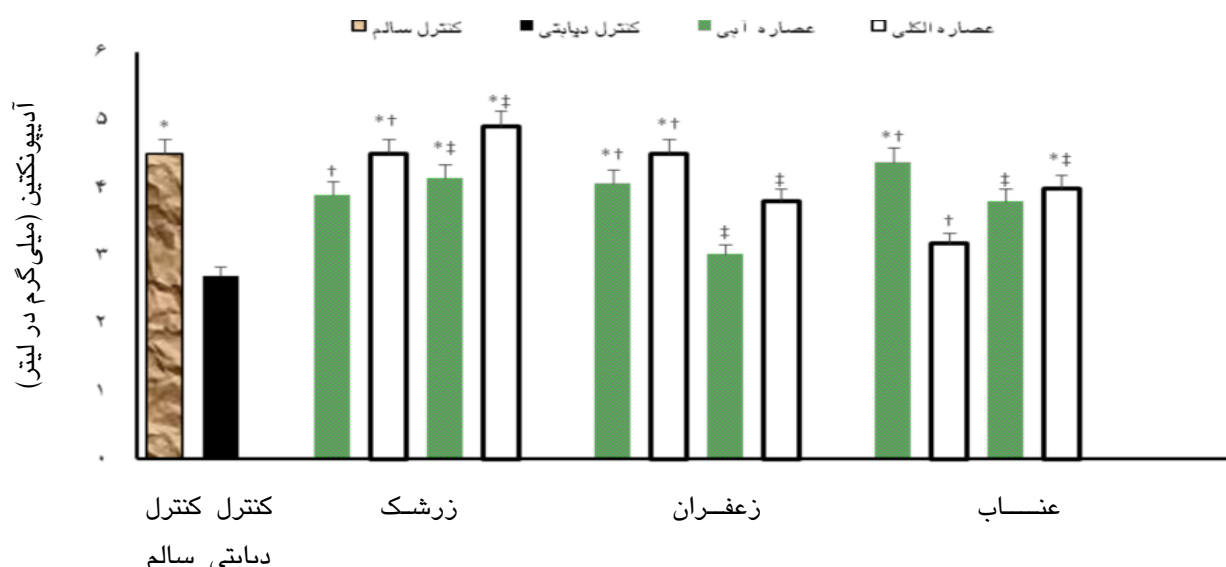
* داده‌ها به صورت میانگین (با معیار میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر) ± انحراف معیار برای ۵ سر موش در هر گروه بیان شده است. [†] در هر ستون اختلاف معنی‌دار هر گروه (P<۰/۰۱) با گروه کنترل دیابتی با حروف متفاوت نشان داده شده است.



نمودار ۱ - مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی گلوکز خون ناشتا در گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی دریافت‌کننده عصاره‌های زرشک، زعفران و عناب. * نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار گلوکز خون ناشتا در سطح $P < 0.01$ در گروه‌های مختلف در مقایسه با گروه دیابتی کنترل می‌باشد. † ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ‡ ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم



نمودار ۲ - مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی تری‌گلیسرید در گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی دریافت‌کننده عصاره‌های زرشک، زعفران و عناب. * نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار تری‌گلیسرید در سطح $P < 0.01$ در گروه‌های مختلف در مقایسه با گروه دیابتی کنترل می‌باشد. † ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ‡ ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم



نمودار ۳- مقایسه‌ی میانگین سطح سرمی آدیپونکتین در گروه‌های کنترل سالم، کنترل دیابتی و دیابتی دریافت‌کننده عصاره‌های زرشک، زعفران و عنب. * نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار آدیپونکتین در سطح $P < 0.01$ در گروه‌های مختلف در مقایسه با گروه دیابتی کنترل می‌باشد. † ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ‡ ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

بحث

علاوه بر نقش آدیپونکتین در کاهش تری‌گلیسرید در افراد دیابتی، کاهش قند خون ایجاد شده توسط عصاره‌ها نیز به کاهش تری‌گلیسرید کمک می‌کند.^{۱۶}

با توجه به این که غلظت کلسترول - HDL پلاسما با تری‌گلیسرید رابطه عکس دارد و با در نظر گرفتن اینکه عصاره‌ها توانستند میزان تری‌گلیسرید را کاهش دهند، بنابراین باید انتظار داشت که با کاهش میزان تری‌گلیسرید، کلسترول - HDL افزایش یابد که فقط عصاره‌ی عنب افزایش معنی‌داری برای کلسترول - HDL نشان می‌دهد، نتیجه بررسی حاضر با مطالعه‌ی شیردل و همکاران همخوانی دارد.^{۱۷}

بسیاری از استرس‌های سلولی از جمله افزایش گلوکز منجر به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد. از آنجا که میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در سلول‌های بتای پانکراس پایین می‌باشد، این سلول‌ها بسیار مستعد استرس اکسیداتیو هستند که پیامد اصلی آن بروز التهاب مزمن و مقاومت به انسولین می‌باشد. بررسی‌ها نشان داده است که آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی با جلوگیری از استرس اکسیداتیو، خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن (مانند دیابت، کبد چرب و...) را کاهش داده و سبب ارتقای سلامت می‌گردند.^{۱۸}

زعفران با نام علمی *Saffron crocus sativus* دارای بودن ترکیبات فعالی مانند crocin، crocetin و

بر اساس یافته‌های به دست آمده از پژوهش حاضر، استفاده از عصاره‌های آبی و الکلی گیاهان مورد نظر سطح سرمی تری‌گلیسرید و قند خون ناشتا را به طور معنی‌داری کاهش، و در مقابل سطح سرمی آدیپونکتین را به طور معنی‌داری افزایش داده‌اند.

با توجه به یافته‌های بررسی‌های دیگر می‌توان گفت که آدیپونکتین ارتباط معکوسی با گلوکز، تری‌گلیسرید، VLDL و کلسترول و ارتباط مستقیم با کلسترول - HDL دارد.^{۱۹} دیابت نوع ۱ با سطح پایین آدیپونکتین همراه است. از آنجا که افزایش آدیپونکتین با کاهش فاکتورهای موثر بر دیابت از جمله گلوکز و تری‌گلیسرید همراه است، می‌توان به ارتباط مستقیم بین آدیپونکتین و انسولین پی برد.^{۱۳، ۱۴} همان‌طور که گفته شد سازوکار مولکولی که آدیپونکتین حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد، وابسته به فعالیت آنزیم AMPK می‌باشد که جذب گلوکز را در عضلات افزایش می‌دهد و در نهایت سبب مهار سنتز لیپید می‌شود.^۲ همچنین، آدیپونکتین موجب افزایش بیان ژن‌هایی می‌شود که در اکسیداسیون اسیدهای چرب دخالت دارند.^{۱۵}

کاروتنوئیدهای دیگری مانند بتاکاروتن، لیکوپن و زآگزانتین و ویتامین‌هایی مانند ریبولفلاوین و تیامین، می‌توانند میزان چربی سرم خون، فشار خون و کلسترول را کاهش دهند و برای درمان اختلالاتی مانند دیابت هم مورد استفاده قرار می‌گیرند. طعم تلخ زعفران ناشی از وجود ماده‌ای به نام پیکروکروسین است. این ماده طی فرآوری گیاه تازه بر اثر تجزیه حرارتی یا آنزیمی به ترکیبات معطر به نام سافرانال تبدیل می‌شود. کروسین‌ها که گلیکوزیدهایی متشکل از کاروتنوئیدی به نام کروسستین و قندها هستند مسوول رنگ زعفران محسوب می‌شوند.^{۱۹}

بر اساس یافته‌های به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، عصاره‌ی آبی زعفران تاثیر بهتری بر سطح سرمی گلوکز و تری‌گلیسرید داشته و این ممکن است به علت وجود سافرانال و کروسین و پیکروکروسین بیشتر در عصاره آبی نسبت به عصاره الکلی باشد. کروسین، کروسستین و سافرانال مواد موثره اصلی زعفران هستند و خاصیت آنتی‌اکسیدانی زعفران ناشی از این ترکیبات می‌باشد. آلفا کروسستین نیز از ترکیبات کاروتنوئیدی محلول در آب زعفران است. اثرات آنتی‌اکسیدانی ضعیفی از عصاره الکلی زعفران گزارش شده است.^{۱۹-۲۲} در مطالعه‌ی کریمی و همکاران (۲۰۰۱) عصاره‌ی الکلی زعفران حاوی آلکالوئید، فلاونوئید و ساپونین بوده که این ترکیبات نیز دارای خواص آنتی‌اکسیدانی هستند و با توجه به یافته‌های به دست آمده می‌توان گفت که به احتمال زیاد خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن‌ها کمتر از سایر ترکیبات زعفران باشد.^{۲۳} در بررسی‌های انجام شده روی میوه‌ی عناب مشخص گردیده عصاره الکلی این میوه حاوی آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی مانند ویتامین C، کاروتنوئیدها و فلاونوئید، اسیدهای چرب، بتاکاروتن، آلفا توکوفرول، هفت ترکیب فنولی شامل کانتین، اسید کافئیک، اپی‌کاتچین، اسید فرولیک، روتین، اسید پی - هیدروکسی بنزوئیک، اسید کلروژنیک می‌باشد.^{۲۴،۲۵} میوه‌ی عناب در مقایسه با ساقه ریشه و برگ‌های آن دارای ویتامین A و C بیشتر و غنی از لینولئیک اسید است.^{۲۶} یافته‌های بررسی حاضر نشان داد که تنها عصاره‌ی الکلی و آبی عناب با هر دو دوز ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر گیلوگرم سبب افزایش معنی‌داری ($P < 0.05$) در سطح سرمی کلسترول - HDL شده است و این نشان‌دهنده‌ی عملکرد بهتر عناب نسبت به گیاهان دیگر می‌باشد. در بررسی حاضر عصاره آبی و الکلی عناب تفاوتی نشان ندادند، در حالی‌که در برخی بررسی‌های دیگر برتری عملکرد

عصاره‌ی آبی عناب نسبت به عصاره الکلی آن نشان داده شده است.^{۲۷،۲۸} عصاره‌ی آبی و الکلی میوه عناب براساس یافته‌های به دست آمده سبب کاهش تری‌گلیسرید گردید. کاهش چشمگیر در میزان تری‌گلیسرید توسط عصاره آبی و الکلی میوه عناب را می‌توان به این صورت توجیه نمود: با بهبود کنترل قند خون و کاهش گلوکز خون توسط عصاره، مصرف شدن گلوکز به جای چربی‌ها برای تولید انرژی، افزایش یافته و استیل کوآنزیم A به دست آمده از اسید پیرویک به جای این که وارد مرحله‌ی سنتز تری‌گلیسریدها گردد، وارد چرخه کربس شده و سبب سوخت و ساز نهایی گلوکز می‌گردد.^{۲۹} عصاره آبی و الکلی میوه عناب توانست میزان کلسترول - HDL را افزایش دهد. با توجه به اینکه غلظت کلسترول - HDL پلاسما با تری‌گلیسرید رابطه‌ی عکس دارد و با در نظر گرفتن این که میوه عناب توانست میزان تری‌گلیسرید را کاهش دهد، بنابراین باید انتظار داشت که با کاهش میزان تری‌گلیسرید، کلسترول - HDL افزایش یابد. با بهبود مسیر سوخت و ساز گلوکز، سوخت و ساز پروتئین‌ها نیز به جای گرایش به سمت اثرات کاتابولیک، مسیرهای آنابولیک را خواهند پیمود که در نتیجه آن، سنتز پروتئین‌هایی نظیر Apo-a1 که ۷۰٪ ساختمان کلسترول - HDL را می‌سازند، افزایش می‌یابد که به نوبه خود منجر به افزایش غلظت کلسترول - HDL می‌گردد.^{۳۰}

زرشک نیز به علت دارا بودن ترکیباتی مانند بربرین، ساپونین، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها بتاکاروتن و اجزای استروئیدی و ویتامین C فراوان، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشد.^{۳۱،۳۲} عصاره‌ی میوه‌ی گیاه زرشک با هر نوع حلالی دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی با درجات متفاوتی است که به اجزای موجود در عصاره بستگی دارد.^{۳۳،۳۴} پلی‌فنول‌های موجود در این گیاه سبب کاهش گلوکز می‌شوند.^{۳۵} بر این اساس مصرف این گیاه اثرات حفاظتی بر بافت‌های مختلف بدن اعمال نموده و در راستای کاهش استرس اکسیداتیو عمل می‌کند. بر اساس یافته‌های پژوهش Gulfraz و همکاران،^{۳۶} کاهش میزان قند خون و افزایش انسولین توسط عصاره زرشک را می‌توان به نقش بربرین در تحریک سلول‌های بتای آسیب دیده‌ی پانکراس در راستای ترشح انسولین نسبت داد. بربرین از راه فعال کردن پروتئین کیناز B، افزایش برداشت گلوکز از طریق مسیر مولکولی AMPK، AMPK-P38، افزایش حساسیت به انسولین و تحریک برداشت گلوکز توسط انسولین، سبب کاهش قند

افزایش داده که این افزایش را می‌توان با کنترل بهتر پروفایل لیپید توسط عنباب مرتبط دانست.

از عصاره‌های آبی و الکلی زرشک، زعفران و عنباب می‌توان برای کاهش تری‌گلیسرید و قند خون و درمان دیابت استفاده کرد. عصاره آبی گیاهان نقش موثرتری در کاهش گلوکز خون و در نتیجه بهبود بیماران دیابتی می‌تواند داشته باشد. عصاره آبی عنباب در مقایسه با گیاهان دیگر، به طور موثرتری پروفایل لیپیدی را در موش‌های دیابتی بهبود بخشیده است. با توجه به نقش آدیپونکتین در تنظیم سوخت و ساز چربی‌ها می‌توان نقش گیاهان دارویی در بهبود پروفایل چربی را به این آدیپوکتین نسبت داد. درمان دیابت به واسطه‌ی عوامل افزایشنده آدیپونکتین، یکی از سازوکارهایی است که مورد توجه پژوهش‌گران قرار گرفته و برای درک سازوکار دقیق عملکرد گیاهان دارویی در این زمینه، نیاز به تحقیقات گسترده‌تری می‌باشد.

سپاسگزاری: مقاله‌ی حاضر، حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با کد ۷۱۱ است. به این‌وسیله از همکاری مسوولین محترم مرکز تحقیقات طب تجربی و معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه جناب آقای دکتر زربان، کمال تشکر را داریم.

i- Extracellular Signal-regulated Kinase

ii- c-Jun N terminal kinase

References

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
- Skvarca A, Tomazic M, Krhin B, Blagus R, Janez A. Adipocytokines and insulin resistance across various degrees of glucose tolerance in pregnancy. *J Int Med Res* 2012; 40: 583-9.
- Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006; 188: 231-44.
- Gil-Campos M, Canete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004; 23: 963-74.
- Suji G, Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: an overview. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003; 49: 635-9.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
- Hemmati M, Asghari S, Zohoori E. Study of changes in adiponectin level in streptozotocin-induced diabetic rats treated with aqueous extract of berberis vulgaris. *J Birjand Uni Med Sci* 2014; 21: 27-34. [Farsi]
- Madani S.H, Naderi Gh, Asgari S, Khaksar D, Talebalhoseini M. Effects of Aqueous and Hydroalcoholic Extracts of Ginger and Silybum on Hepatotoxicity Induced by Thioacetamide in Rats. *Iran J Med Aromat Plant Res* 2006; 2: 79-84. [Farsi]
- Kamkar A, Shariatifar N, Jamshidi A.M, Mohammadian M. Study of antioxidant functional of the water, methanol and ethanol extracts of endemic cuminum cuminum L. and cardaria draba L. in the in vitro systems. *Horizon Med Sci* 2012; 16: 41-9. [Farsi]
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- Mohebbi Sh, Nasri S, Kamalinejad M, Sadat Noori A. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Berberis vulgaris L. root's hydroalcoholic extract and determination of its possible antinociceptive mechanism in male mice. *J Paramed Sci* 2011; 2: 12-8.
- Eizadi M, Nazem F, Behboodi L, Khorshidi D. Correlation between serum adiponectin level and blood glucose concentration in adult asthmatic patients. *Feyz* 2011; 15: 345-51. [Farsi]
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-5.

خون می‌شود. در بررسی دیگر که توسط Arayne و همکاران در سال ۲۰۰۷ صورت گرفت، نشان داده شد بربرین سبب افزایش تولید نوعی گیرنده‌ی پروتئینی در کبد می‌شود که با باند شدن به کلاسترول، دفع آن را فراهم می‌کند.^{۳۱} اثر کاهنده‌ی چربی خون بربرین می‌تواند ناشی از ثبات گیرنده‌های کبدی کلاسترول - LDL به وسیله ERKⁱ و یا افزایش رونویسی فعال پروموتورهای گیرنده کلاسترول - LDL به وسیله JNKⁱⁱ باشد. در بررسی دیگری فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز در کبد موش‌هایی که گیاه زرشک در رژیم غذایی آن‌ها به کار رفته بود، نسبت به گروه کنترل بالاتر بود و این به دلیل اثر مهارکنندگی زرشک بر پراکسیداسیون لیپیدها از راه افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان می‌باشد.^{۳۷} بر اساس یافته‌های به دست آمده از بررسی حاضر، عصاره‌های آبی نسبت به عصاره‌های الکلی در کاهش گلوکز و تری‌گلیسرید خون و افزایش آدیپونکتین موثرتر بودند. عدم مشاهده تفاوت معنی‌دار بر سطح کلاسترول را می‌توان به محدود بودن مدت آزمایش ارتباط داد، اما اثرات کاهنده‌ی قند خون و کاهنده‌ی چربی خون سه گیاه مورد مطالعه به طور کامل مشخص می‌باشد که در این بین عصاره‌های آبی این گیاهان نقش موثرتری داشته است. همچنین گیاه عنباب در مقایسه با زعفران و زرشک سطح آدیپونکتین را بیشتر

14. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947-53.
15. Baba Ahmadi-Rezaie H, Goodarzi MT, Kadkhodaie M, Haddadi nejad Sh, Navidi abbaspoor AK. The correlation between adiponectin with blood lipids and body mass index in women with type 2 diabetes. *Iran South Med J (ISMJ)* 2007; 10: 40-5. [Farsi]
16. Zhang X F, Tan B K H. Effects of an ethanolic extract of *Gynura procumbens* on serum glucose, cholesterol and triglyceride levels in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Singapore Med J* 2000; 41: 9-13.
17. Shirdel Z, Madani H, Mirbadalzadeh R. Investigation into the hypoglycemic effect of hydroalcoholic extract of *Ziziphus Jujuba* Leaves on blood glucose and lipids in Alloxan-Induced diabetes in rats. *Iranian J Diabetes Lipid Dis* 2009; 8: 13-9. [Farsi]
18. Vassort G, Turan B. Protective role of antioxidants in diabetes-induced cardiac dysfunction. *Cardiovasc Toxicol* 2010; 10: 73-86.
19. Sheng L, Qian Z, Zheng S, and Xi L Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase. *Eur J Pharmacol* 2006; 14: 116-22.
20. Mojabi N, Eidi A, Sahraee H, Kamal nejad M, Khamseh F, Khoshbaten A. Study of the effects of alcoholic extract of *Crocus sativus* on the acquisition and expression of morphine-induced conditioned place preference in rats. *Kowsar Med J* 2008; 13: 197-210. [Farsi]
21. Assimopoulou AN, Sinakos Z. Radical scavenging activity of *Crocus sativus* L. extract and its bioactive constituents. *Phytother Res* 2005; 19: 997-1000.
22. Bolhasani A, Bathaie SZ, Yavari I, Moosavi Movahedi AA, Ghaffari M. Separation and purification of some components of Iranian Saffron. *Asian J Chem* 2005; 17: 727-9.
23. Karimi G, Hosseinzadeh H, Khaleghpanah P. Study of antidepressant effect of aqueous and ethanolic extracts of *Crocus sativus* in mice. *Iranian Journal of Basic Med Sci* 2001; 4: 5-11.
24. Al-Reza SM, Bajpai VK, Kang SC Antioxidant and antilisterial effect of seed essential oil and organic extracts from *Zizyphus jujube*. *Food Chem Toxicol* 2009; 47: 2374-80.
25. Bekir S, Adhan NY. Phenolic, alpha-tocopherol, beta-carotene and fatty acid composition of four promising jujube (*Zizipus vulgaris* L.) selections. *J Food Compos Analys* 2010; 23: 700-710.
26. Benammar C, Hichami A, Yessoufou A, Simonin AM, Belarbi M, Allali H, et al. *Zizyphus lotus* L. modulates antioxidant activity and human T-cell proliferation. *BMC Complement Altern Med* 2010; 10: 54.
27. Solati J, Soleimani N. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Ziziphus Vulgaris* L. on streptozocin-induced Diabetic adult male Wistar rats. *Acta Diabetol* 2010; 47 Suppl 1: S219-23.
28. Solati J, Soleimani N. Antidiabetic effects of ethanolic extract of *Ziziphus vulgaris* L. in streptozocin induced diabetic adult male Wistar rats. *J Physiol Pharmacol* 2010; 2: 174-80. [Farsi]
29. Movahedian Ataar A, Eshraghi A, Asgari S, Naderi GM, Badiie A. Antioxidant Effect of *Ziziphus vulgaris*, *Portulaca oleracea*, *Berberis integerima* and *Gundelia tourneforti* on Lipid Peroxidation, Hb Glycosylation and Red Blood Cell Hemolysis. *J Med Plants* 2011; 10: 80-8. [Farsi]
30. Georg P, Ludvic B. Lipids and diabetes. *J Clin Basic Cardiol* 2000; 3: 159-62.
31. Arayne MS, Sultana N, and Bahadur SS. The berberis story: *Berberis vulgaris* in therapeutics. *Pak J Pharmacu Sci* 2007; 20: 83-92.
32. Sabir M, Akhter MH, Bhide NK. Further studies on pharmacology of berberin. *India J Physiol Pharmacol* 1978; 22: 9-23.
33. Motaleb G, Hanachi P, Kua SH, Fauziah O, Asmah R. Evaluation of phenolic content and total antioxidant activity in *Berberis vulgaris* fruit extract. *J Biol Sci* 2005; 5: 648-53.
34. Hanachi P, Golkho SH. Using HPLC to determination the composition and antioxidant activity of *Berberis vulgaris*. *Eur J Sci Res* 2009; 29: 47-54.
35. Zovko Koncic M, Kremer D, Karlovic K, Kosalec I. Evaluation of antioxidant activities and phenolic content of *Berberis vulgaris* L. and *Berberis croatica* Horvat. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 2176-80.
36. Gulfranz M, Mehmood S, Ahmad A, Fatima N, Praveen Z, Williamson EM. Comparison of the Antidiabetic Activity of *Berberis lyceum* Root Extract and Berberine in Alloxan-induced Diabetic Rats. *Phytother Res* 2008; 22: 1208-12.
37. Kanda samy M, Veerendar channabasappa Y, Bhim charan M, Tapankumar M. Hepato protective and Antioxidant Role of berberis tinctoria Lesch Leaves on paracetamol Induced Hepatic Damage in Rats. *Iran J Pharmacol Ther* 2005; 4: 64-9.

Original Article

Effects of Alcoholic and Aqueous Extract of Barberry, Jujube and Saffron Petals on Serum Level of Adiponectin and Lipid Profile in Diabetic Rats

Hemmati M¹, Asghari S², Zohoori E²

¹Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, & ²Birjand University of Medical Sciences, Birjand, I.R. Iran

e-mail: minahemmati@bums.ac.ir

Received: 14/07/2014 Accepted: 18/11/2014

Abstract

Introduction: Adiponectin is a protein hormone secreted from adipose tissue that can affect diabetes progression. The aim of this study was to investigate the changes in serum levels of adiponectin in diabetic rats treated with alcoholic and aqueous extracts of three medicinal plants, jujube (*Ziziphus jujuba*), barberry (*Berberis vulgaris*) and saffron (*Crocus sativus*). **Materials and Methods:** In this study, streptozocin-induced diabetic rats were treated with two doses of aqueous and alcoholic extracts of the herbs, 25 and 100 mg/kg respectively, for 21 days. After the treatment period, the levels of adiponectin, fasting blood glucose, triglycerides and cholesterol were measured and the results were analyzed using one way ANOVA test. **Results:** In all the diabetic groups receiving extracts, serum levels of fasting blood glucose, triglycerides and VLDL (very low density lipoprotein), showed a significant decrease ($P<0.05$). Serum level of HDL (high density lipoprotein) increased significantly only in the group receiving jujube ($P<0.05$), whereas adiponectin level was significantly increased in all the treated groups. **Conclusion:** Given the role of adiponectin in regulating lipid metabolism, and the increased level of adiponectin in the treated diabetic groups, it can be said that the extracts regulate glucose and lipid metabolism by changes in adiponectin level. Further studies are recommended to confirm these findings.

Keywords: Diabetes, Adiponectin, Lipid profile, *Berberis vulgaris*, *Crocus sativus*, *Ziziphus jujubamill*