

بررسی تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی گیاه ختمی (*Althaea officinalis. L*) بر سطح قند خون و پروفایل‌های چربی در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوسین

دکتر سعید چنگیزی آشتیانی^۱، پروین یار محمدی^۱، ناصر حسینی^۲، دکتر ایرج صالحی^۲، دکتر مجید رمضانی^۴
(۱) گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران، (۲) گروه گیاهان دارویی دانشگاه اراک، اراک، ایران، (۳) گروه فیزیولوژی،
دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، (۴) مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم
پزشکی تهران، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول:** اراک، سردشت، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده
پیراپزشکی، دکتر سعید چنگیزی آشتیانی: e-mail: dr.ashtiyani@arakmu.ac.ir

چکیده

مقدمه: گیاه ختمی در فهرست گیاهان دارویی با پتانسیل اثر ضد دیابتی قرار دارد. مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر کاهنده قند و پروفایل‌های چربی عصاره ریشه‌ی گیاه ختمی در رت‌های دیابتی شده نوع یک طراحی شد. **مواد و روش‌ها:** ۷۰ سر رت نر نژاد ویستار در ۷ گروه (در هر گروه: ۱۰=تعداد) کنترل، شاهد، کنترل دیابتی، دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی ریشه‌ی ختمی به ترتیب با دوز ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ و دریافت‌کننده‌ی گلی‌بنکلامید با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن طی ۴ هفته به صورت گاواژ مورد مطالعه قرار گرفتند. دیابتی شدن توسط تزریق داخل صفاقی استرپتوزوسین انجام شد. **یافته‌ها:** دریافت عصاره‌ی الکلی گیاه ختمی در هر سه دوز باعث کاهش قند خون ناشتا نسبت به گروه کنترل دیابتی ($P<0/05$) و همچنین بهبود دیس‌لیپیدمی ($P<0/05$) شد. بدین‌صورت که کاهش معنی‌داری سطوح کلسترول، تری‌گلیسرید و LDL و افزایش سطح HDL مشاهده شد. پس از پایان دوره، سطح قند خون ناشتا در گروه درمان با گلی‌بنکلامید نسبت به گروه کنترل دیابتی و دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن عصاره، کاهش معنی‌داری داشت ($P<0/05$). ولی بین میزان قند خون در گروه تحت درمان با دوز ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه درمان با گلی‌بنکلامید اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که عصاره‌ی الکلی ریشه ختمی دارای اثرات کاهنده قند و چربی خون در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوسین است.

واژگان کلیدی: استرپتوزوسین، دیابت نوع یک، دیس‌لیپیدمی، ریشه‌ی ختمی

دریافت مقاله: ۹۴/۲/۶ - دریافت اصلاحیه: ۹۴/۴/۷ - پذیرش مقاله: ۹۴/۴/۴

مقدمه

برابر بین زنان و مردان است. در سال ۲۰۱۲ و ۲۰۱۳ دیابت سبب مرگ ۱/۵-۵/۱ میلیون نفر در جهان شد که در واقع هشتمین علت مرگ در دنیا محسوب می‌گردد. پیش‌بینی می‌گردد که در سال ۲۰۳۵ این تعداد به ۵۹۲ میلیون نفر خواهد رسید.^{۱،۲}

اگرچه داروهای کنونی در درمان دیابت می‌توانند در کنترل علائم بیماری مفید باشند، اما معمولاً این داروها همراه با عوارض جانبی هستند که از آن جمله می‌توان به کاهش قند خون، مقاومت دارویی، سمیت کبدی، اسیدوز لاکتیک و افزایش وزن اشاره کرد.^۳ همچنین ممکن است کاهش پاسخ‌دهی به دارو در طول درمان رخ دهد. داروهای

دیابت نوعی بیماری متابولیک با تاثیر بر متابولیسم گلوکز، چربی و پروتئین و یک مشکل بزرگ بهداشتی با شیوع رو به افزایش در جهان و مسبب عوارضی نظیر نفروپاتی، نوروپاتی، رتینوپاتی است. شیوع جهانی دیابت به طور چشم‌گیری در دو دهه‌ی گذشته افزایش یافته است.^۱ مطالعات آماری در مورد دیابت شیرین در سال ۲۰۱۳ نشان می‌دهند که حدود ۳۸۲ میلیون نفر در سراسر جهان از این بیماری رنج می‌برند و ۹ درصد آن‌ها دارای دیابت نوع ۲ هستند. این معادل ۸/۳ درصد کل جمعیت بالغین جهان با نسبتی تقریباً

کاهش‌دهنده‌ی گلوکز به طور موثری افزایش لیپیدهای خون را کنترل نمی‌کنند. همچنین اثرات جانبی داروها و تداخلات آن‌ها با یکدیگر که در بدن انسان یا در هنگام آزمایش‌های مختلف آشکار می‌شوند، نیز مسئله مهمی است که باید مدنظر باشد.^۲ استفاده از ختمی در درمان دیابت در طب سنتی دارای سابقه طولانی می‌باشد.^۴ به طور سنتی، در طول تاریخ از گیاهان متفاوتی برای کاهش قند خون و بهبود اثرات دیابت استفاده شده است. داروهای گیاهی به خاطر کم بودن اثرات جانبی، در دسترس بودن، هزینه نسبتاً کم و موثر بودنشان، به طور وسیعی در سراسر جهان تجویز شده و می‌شوند. این گیاهان دارای مواد موثره‌ی گوناگونی می‌باشند که باعث اثرات ضد دیابتی آن‌ها می‌شود. استفاده‌ی دارویی از گیاه ختمی از زمان‌های قدیم بین مردم معمول بوده است. گیاه ختمی با نام علمی *Althaea officinalis*. L از خانواده‌ی Malvaceae که با نام Marshmallow هم از آن یاد می‌شود، یکی از مهم‌ترین گیاهان دارویی خانواده‌ی مالواسه است که منشأ آن را نواحی مختلف آسیا و اروپا می‌دانند. نام این گیاه از لغت یونانی Altho به معنی التیام‌دهنده‌ی زخم گرفته شده است. ختمی دارای اثرات نرم‌کننده، آرام‌کننده و رفع تحریکات جلدی است و در مورد التهاب، سرفه‌های شدید، آنژین، برونشیت، بیماری با منشأ التهاب، سنگ کلیه، یبوست، و دل‌پیچه کاربرد دارد. ترکیبات شیمیایی ریشه، ساقه و برگ در این گیاه تقریباً یکسان است؛ با این وجود مقدار و درصد ترکیبات در بخش‌های مختلف گیاه متفاوت است. درصد بالایی از موسیلاژ گیاه در ریشه‌ی آن جای گرفته است. همچنین، محتویات فلاونوئیدی و پکتین ریشه بیشتر از سایر قسمت‌های گیاه است. هر سه‌ی این ترکیبات دارای پتانسیل هایپوگلیسمی و ضد دیابتی هستند. علاوه بر این، بیشترین خواص ضد التهابی گیاه مربوط به موسیلاژ این گیاه است.^{۵،۶} از جمله ترکیبات مهم شناخته شده در گیاه ختمی، فلاونوئیدها از گروه پلی‌فنل‌ها، پلی‌ساکاریدها، موسین‌ها و آنتوسیانین‌ها و فیبرها با خاصیت آنتی‌اکسیدانی و حذف‌کننده رادیکال آزاد اکسیژن هستند. همان‌گونه که ذکر شد، این گیاه می‌تواند باعث تحریک ترشح انسولین شود.^۷ همچنین می‌تواند میزان لیپیدهای پلاسما را به طور موثری کاهش دهد.^۸ با توجه به اثرات ضد التهابی این گیاه و نقش التهاب در ایجاد دیابت که در بررسی‌های متعددی به اثبات رسیده است و همچنین به علت تاثیر مثبت این گیاه در کاهش فشار خون و تاثیر موثر گیاه در التیام زخم، این گیاه

می‌تواند در کاهش عوارض ناشی از دیابت بسیار موثر باشد.^{۵،۹،۱۰} مطالعات بسیار محدودی در خصوص اثربخشی عصاره‌ی ریشه ختمی بر میزان قند خون وجود دارد. تومادا^۱ و همکارانش در سال ۱۹۸۷ نشان دادند که تجویز داخل صفاقی پلی‌ساکاریدهای مشتق شده از ریشه‌ی ختمی به رت‌های غیر دیابتی به صورت معنی‌داری قند خون را کاهش می‌دهد.^{۱۱} همچنین مطالعه احمدی و همکارانش بر روی عصاره آبی ریشه‌ی ختمی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز در رت‌های دیابتی شده نوع یک با استرپتوزوسین طی مدت ۴۰ روز حاکی از اثرات کاهش قند خون توسط عصاره مذکور بود.^{۱۲} با این حال، اثرات کاهنده این نوع ختمی و نیز عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی گیاه بر کاهش قند خون ناشی از دیابت به ثبت نرسیده است. لذا هدف ما در این پژوهش، بررسی تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی گیاه ختمی بر کاهش قند خون و پروفایل چربی در رت‌های دیابتی شده نوع یک با روش القا توسط استرپتوزوسین بود.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه تجربی، رت‌های نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۵۰ گرم از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اراک تهیه و پس از یک هفته دسترسی آزادانه به آب و غذا، جهت خو گرفتن به محیط، تحت شرایط کنترل شده دمایی ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد و برخورداری از ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. غذا و آب به طور آزادانه در دسترس حیوانات قرار داشت. روش کار با حیوانات مورد تصویب کمیته‌ی اخلاق کار با حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اراک، ایران با کد اخلاق ۹۳-۱۶۱-۳ قرار گرفت.

عصاره‌گیری

ریشه‌ی گیاه ختمی از خانواده‌ی مالواسه، پس از جمع‌آوری و تایید توسط متخصص گیاهان دارویی، در سایه و به دور از رطوبت و نور مستقیم آفتاب خشک گردید. سپس توسط آسیاب به پودر تبدیل شد. عصاره‌ی الکلی با روش سوکسله تهیه شد. برای این منظور، ۱۵۰ گرم از پودر ریشه با مقدار ۱۰۰۰ میلی‌لیتر الکل ۷۰ درجه وارد دستگاه سوکسله (EME ساخت آلمان) گردید و به مدت ۱۲ تا ۱۸

گروه ۶ (دوز حداکثری): رت‌ها، بعد از دیابتی شدن نوع یک، عصاره‌ی ریشه‌ی ختمی (دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به صورت گاواژ به مدت ۲۸ روز دریافت کردند. گروه ۷ (گلی‌بنکلامید): رت‌ها، بعد از دیابتی شدن، روزانه داروی گلی‌بنکلامید (پورسینا، ایران) را با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاواژ به مدت ۲۸ روز دریافت کردند.

در پایان، ۱۲ ساعت قبل از خون‌گیری، مواد غذایی از دسترس حیوان خارج و فقط آب در اختیار حیوانات قرار گرفت. پس از بیهوشی سبک با اتر و انجام خون‌گیری، برای جداسازی سرم، به مدت ۲۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ دور در هر دقیقه نمونه‌ها سانتریفوژ (مدل Hettich ساخت آلمان) شدند.^{۱۴} فاکتورهای بیوشیمیایی سرم شامل پروفایل‌های لیپیدی (قند، کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و HDL خون) با استفاده از کیت آنزیمی پارس آزمون ایران و دستگاه اتوآنالیزر (Selectral xl ساخت هلند) اندازه‌گیری شدند.

تحلیل آماری

اطلاعات به دست آمده در این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ بررسی شدند. با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA)، میانگین متغیرها در ۷ گروه تحلیل آماری شدند. پس از مشاهده‌ی معنی‌دار شدن اختلاف بین گروه‌ها، با استفاده از آزمون پست‌آزمون Tukey، گروه‌ها دو به دو مقایسه شدند. همچنین به منظور مقایسه درون گروهی و بین گروهی داده‌های مرتبط با اندازه‌گیری قند خون طی سه مرحله زمانی، از آزمون آماری آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات^۱ و بین گروهی از آزمون تی مستقل استفاده شد. اختلاف مقادیر قند خون در شروع (قبل از دیابتی کردن)، روز صفر (روزی که دیابتی شدن حیوانات محرز می‌گردید) و روز آخر آزمایش مقایسه شد. نتایج حاصل از این بررسی به صورت میانگین±انحراف معیار گزارش گردیدند. $P<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی بر تغییرات قند خون

در مدل دیابت نوع یک

سطح قند خون در گروه کنترل دیابتی نوع یک نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری داشت ($P<0/0001$). استفاده

ساعت عمل استخراج انجام شد. عصاره‌ی حاصله با دستگاه حذف حلال تغلیظ شد و داخل ظرف شیشه‌ای استریل منتقل و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا عصاره‌ی خشک به دست آید. پودر حاصل در آب مقطر حل شد و از دوز مناسب آن یعنی ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد.^{۱۳}

القای دیابت نوع یک و روش کار

رت‌ها به ۷ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. بعد از یک هفته همه رت‌ها وزن شدند و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از دم آن‌ها خون‌گیری شد و قند خون آن‌ها با دستگاه گلوکومتر اندازه‌گیری شد. سپس به طور تصادفی یک گروه جدا شد که به عنوان گروه کنترل سالم در نظر گرفته شد. از ۶ گروه دیگر، یک گروه به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد.^۵ در گروه دیگر، تزریق تک دوز درون صفاقی استرپتوزوسین (شرکت sigma) محلول در سرم فیزیولوژی به میزان ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام شد که با این روش رت‌ها ۲ تا ۴ روز پس از تزریق دیابتی نوع یک شدند. جهت خنثی کردن پارامتر استرس ناشی از تزریق استرپتوزوسین، به رت‌های گروه شاهد تنها نرمال سالین تزریق شد. ملاک دیابتی شدن نوع یک، افزایش گلوکز خون به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر بود.^{۱۴}

جهت اندازه‌گیری قند خون، بعد از قرار دادن حیوان در محفظه مخصوص و ایجاد سوراخی کوچک در انتهای دم، قطره‌ای خون بر روی پروپ دستگاه گلوکومتر (CQMS CO, Korea)، با دقت اندازه‌گیری ۸۸ درصد میزان قند خون قرار داده می‌شد.

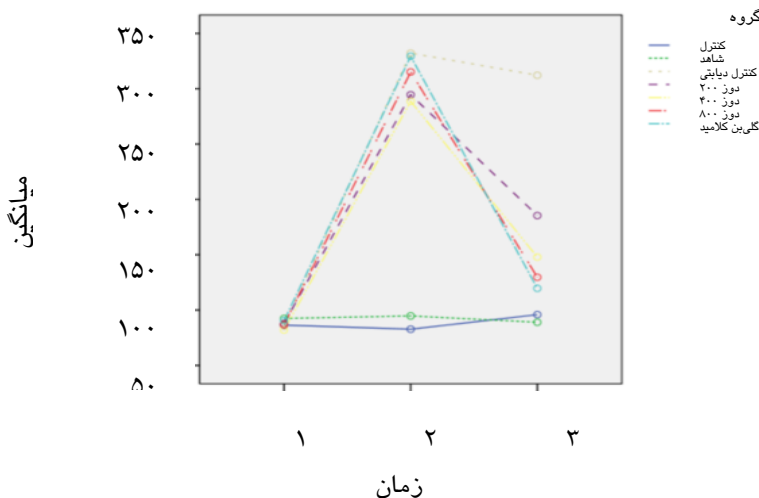
گروه‌های مورد مطالعه به این شکل طبقه‌بندی شدند: گروه ۱ (گروه کنترل سالم): رت‌ها، در این گروه تحت هیچ‌گونه مداخله‌ای از قبیل تزریق و گاواژ قرار نگرفتند. گروه ۲ (شاهد): رت‌های این گروه روزانه ۱ میلی‌لیتر نرمال سالین را به صورت گاواژ به عنوان دارونما دریافت کردند. گروه ۳ (کنترل دیابتی نوع یک): رت‌ها، بعد از دیابتی شدن، روزانه ۱ میلی‌لیتر نرمال سالین را روزانه به صورت گاواژ دریافت کردند. گروه ۴ (دوز حداقل): رت‌ها، بعد از دیابتی شدن، روزانه عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی (دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به صورت گاواژ به مدت ۲۸ روز دریافت کردند. گروه ۵ (دوز متوسط): رت‌ها، بعد از دیابتی شدن نوع یک، عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی (دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به صورت گاواژ به مدت ۲۸ روز دریافت کردند.

از عصاره‌ی الکلی گیاه ختمی به صورت گاواژ برای مدت ۲۸ روز در هر سه دوز، مقادیر پلاسمایی قند خون ناشتا را به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش داد ($P<0/0001$). سطح قند خون ناشتا در دوز ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم نسبت به دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم کاهش معنی‌داری مشاهده شد ($P<0/0001$). سطح قند خون ناشتا در گروه تحت درمان با گلی بنکلامید، اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه‌های تحت درمان با عصاره با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم و دوز ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم نداشت، ولی نسبت به گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم کاهش معنی‌داری مشاهده شد ($P<0/0001$) (جدول ۱). طبق نتایج اثر زمان ($P<0/0001$)، اثر گروه ($P<0/0001$)، و اثر متقابل زمان و گروه ($P<0/0001$)، معنی‌دار بود. (نمودار ۱)

جدول ۱- مقایسه‌ی تاثیر مقادیر مختلف عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی گیاه ختمی بر میزان قند خون رت‌های دیابتی شده‌ی نوع یک با استرپتوزوسین

روز بیست و هشتم	روز صفر	شروع آزمایش	قندخون	گروه‌ها
۹۵/۸۶±۵/۱۸	۸۲/۷۱±۳/۱۶	۸۶/۴۳±۲/۳۸		کنترل
۸۹/۰۰±۴/۶۴	۹۴/۷۱±۴/۳۹	۹۲/۴۳±۳/۹۶		شاهد
۳۱۲/۲۰±۲۴/۵۷*	۳۳۲/۲۰±۱۸/۰۸* ^Ω	۸۵/۴۰±۲/۸۳		کنترل دیابتی
۱۸۵/۴۳±۸/۱۹* ^{†‡§} ap	۲۹۴/۵۷±۱۲/۷۴* ^{Ωμ}	۸۷/۷۱±۳/۶۳		دیابتی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن
۱۴۷/۸۳±۱۷* ^{†‡§} β	۲۸۸/۶۷±۸/۳۵* ^{Ωμ}	۸۲/۰۰±۴/۳۳		دیابتی با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن
۱۲۹/۶۷±۷/۴۱* ^{†‡§} β	۳۱۵/۱۷±۲۶/۶۴* ^Ω	۸۶/۸۳±۵/۵۲		دیابتی با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن
۱۱۹/۶۳±۸/۷* ^{†‡§} βa	۳۲۹/۳۸±۱۶/۷۷* ^Ω	۹۰/۵۰±۴/۳۵		دیابتی تحت درمان با گلی‌بنکلامید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن

در هر گروه ۱۰ حیوان مورد استفاده قرار گرفت و داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار می‌باشند. ^Ω اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه شاهد، [†] اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل دیابتی، [‡] اختلاف معنی‌دار با گلی بن کلامید، [§] اختلاف معنی‌دار روز صفر و روز بیست و هشتم، ^μ اختلاف معنی‌دار شروع آزمایش و روز صفر، ^β اختلاف معنی‌دار دوز ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره با سایر گروه‌ها، ^α اختلاف معنی‌دار شروع آزمایش و روز بیست و هشتم، ^a اختلاف معنی‌دار دوز ۴۰۰ میلی‌گرم عصاره با سایر گروه‌ها، ^p اختلاف معنی‌دار دوز ۸۰۰ میلی‌گرم عصاره با سایر گروه‌ها



نمودار ۱- اثر ترکیبی زمان و گروه‌ها بر میانگین‌ها در مدل بر اساس آزمون تکرار متواتر Post hoc multiple comparison tests

در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P<0/0001$) و دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P=0/04$)، در پایان آزمایش نسبت به شروع آزمایش افزایش معنی‌داری را نشان داد. رت‌های تحت درمان با عصاره الکلی گیاه ختمی با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری در میانگین وزن شروع و پایان آزمایش نداشتند. همچنین میانگین وزن پایان آزمایش در رت‌های گروه تحت درمان با گلی بنکلامید نسبت به شروع آزمایش افزایش معنی‌داری داشت ($P=0/02$) (جدول ۲).

تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی بر وزن

میانگین وزن رت‌های گروه کنترل در پایان آزمایش نسبت به شروع آزمایش افزایش معنی‌داری داشت ($P<0/0001$). همچنین، میانگین وزن رت‌های گروه شاهد در پایان آزمایش نسبت به شروع آزمایش افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P<0/0001$). میانگین وزن حیوانات گروه کنترل دیابتی نوع یک در پایان آزمایش در مقایسه با روز نخست کاهش معنی‌داری را نشان دادند ($P<0/0001$). میانگین وزن رت‌های گروه دیابتی نوع یک تحت درمان با عصاره‌ی ختمی

جدول ۲- تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی در دوزهای مختلف بر وزن رت‌های دیابتی شده‌ی نوع یک با استرپتوزوسین

گروه‌ها	وزن بر حسب گرم	شروع آزمایش	روز بیست و هشتم
کنترل		۲۰۳±۳/۲	۲۳۵/۲±۴/۳*
شاهد		۲۰۱/۱±۳/۱	۲۳۳/۸±۴/۲*
کنترل دیابتی		۲۲۶/۴±۱۳/۸	۱۶۹/۸±۱۳/۱*
دیابتی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن		۲۲۱/۷±۷/۰۵ ^a	۲۵۱/۴±۴/۲ ^{a,p,β}
دیابتی با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن		۲۲۷/۳±۴/۴ ^a	۲۴۳/۵±۳/۴ ^β
دیابتی با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن		۲۱۲±۳/۹ ^a	۲۱۷±۴/۴ ^β
دیابتی تحت درمان با گلی‌بنکلامید با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن		۲۰۳/۱±۵ ^a	۲۲۹/۶±۸/۰*

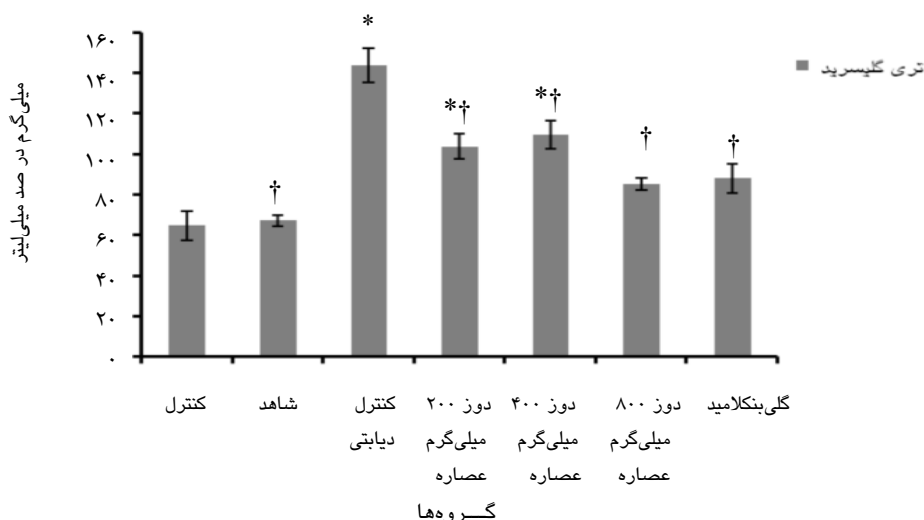
در هر گروه ۱۰ حیوان مورد استفاده قرار گرفتند و داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار هستند. ^a اختلاف معنی‌دار نسبت به شروع آزمایش، ^β اختلاف معنی‌دار وزن روز صفر در گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ با ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، ^p اختلاف معنی‌دار وزن روز صفر در گروه دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ با ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن. * اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل دیابتی و شاهد.

تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی گیاه ختمی بر پروفایل‌های لیپیدی در مدل دیابتی نوع یک

تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی بر تری‌گلیسرید

سطح تری‌گلیسرید در گروه کنترل دیابتی نوع یک نسبت به گروه کنترل ($P<0/0001$) و گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P<0/0001$). استفاده از عصاره‌ی الکلی

گیاه ختمی به صورت گاوژ برای مدت ۲۸ روز در هر سه دوز حداقلی، متوسط و حداکثری، سطح تری‌گلیسرید را به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش داد ($P<0/0001$). همچنین، سطح تری‌گلیسرید در رت‌های دریافت‌کننده‌ی گلی‌بنکلامید نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری را نشان دادند ($P<0/0001$) (نمودار ۲).

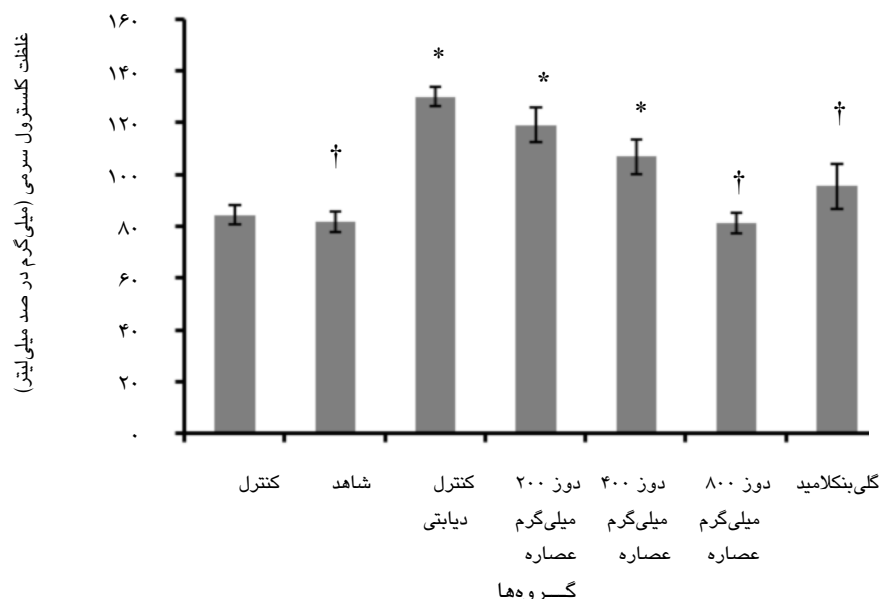


نمودار ۲- تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی در دوزهای مختلف بر غلظت سرمی تری‌گلیسرید در رت‌های دیابتی شده نوع یک با استرپتوزوسین. * اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد، [†] اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی.

تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی بر کلسترول تام

مقادیر کلسترول تام در گروه کنترل دیابتی نوع یک نسبت به گروه کنترل و گروه شاهد افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P<0/0001$). همچنین مقادیر کلسترول تام در گروه تحت درمان با دوز حداقلی ($P<0/0001$) و دوز متوسط عصاره ($P=0/006$) نسبت به گروه شاهد افزایش

معنی‌داری را نشان داد. مقادیر کلسترول تام در گروه‌های تحت درمان با دوز ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن و همچنین گروه تحت تیمار با گلی‌بنکلامید نسبت به گروه کنترل دیابتی نوع یک کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P<0/001$). (نمودار ۳).



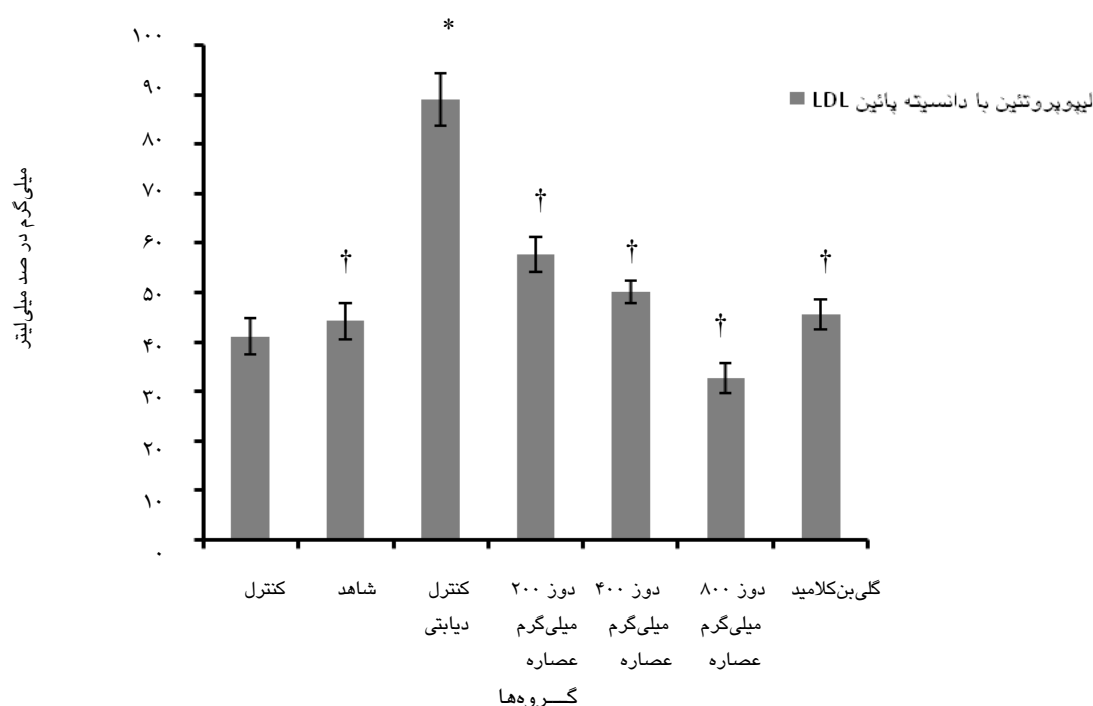
نمودار ۳- تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی در دوزهای مختلف بر غلظت سرمی کلسترول تام در رت‌های دیابتی شده‌ی نوع یک با استرپتوزوسین.* اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل و شاهد، † اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل دیابتی. اختلاف معنی‌دار دوزهای ۲۰۰ با ۸۰۰ میلی‌گرم ($P<0/001$).

تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی بر کلسترول HDL در مدل دیابتی نوع یک

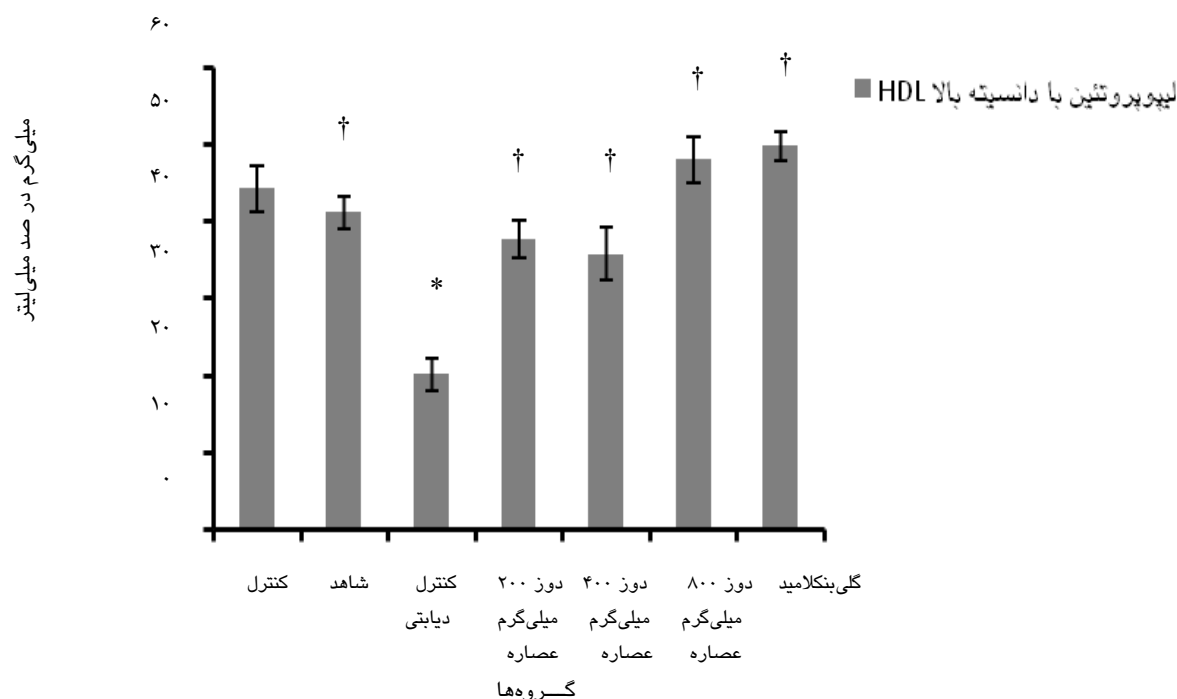
مقادیر HDL آن در رت‌های گروه کنترل دیابتی نوع یک نسبت به رت‌های گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری داشت ($P<0/0001$). مقادیر HDL در رت‌های گروه کنترل دیابتی نوع یک نسبت به رت‌های گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت ($P<0/0001$). سطح HDL در گروه‌های تحت درمان با عصاره‌ی الکلی گیاه ختمی (دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و همچنین در رت‌های تحت درمان با گلی بنکلامید نسبت به گروه کنترل دیابتی نوع یک افزایش معنی‌داری را نشان داد ($P<0/0001$), سطح HDL در دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره نسبت به دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P=0/02$) و دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره، افزایش معنی‌داری را نشان داد (نمودار ۵).

۳-۲-۴. تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی بر کلسترول LDL در مدل دیابتی نوع یک

در رت‌های گروه کنترل دیابتی نوع یک نسبت به گروه کنترل سطح LDL افزایش معنی‌داری مشاهده شد ($P<0/0001$). همچنین، سطح LDL در رت‌های گروه کنترل دیابتی نوع یک نسبت به رت‌های گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت ($P<0/0001$). سطح LDL در گروه‌های تحت درمان با عصاره‌ی الکلی گیاه ختمی (دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و رت‌های گروه تحت درمان با گلی بنکلامید نسبت به گروه کنترل دیابتی نوع یک کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P<0/0001$). سطح LDL در دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P=0/002$) و همچنین دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P=0/001$) عصاره کاهش معنی‌داری داشت. همچنین مقادیر آن در دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه تحت درمان با گلی‌بنکلامید کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P=0/01$) (نمودار ۴).



نمودار ۴- تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی در دوزهای مختلف بر غلظت سرمی LDL در رت‌های دیابتی شده‌ی نوع یک با استرپتوزوسین. *اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه شاهد، † اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل دیابتی. اختلاف معنی‌دار دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ با ۸۰۰ میلی‌گرم (به ترتیب $P<0/01$ و $P<0/05$).

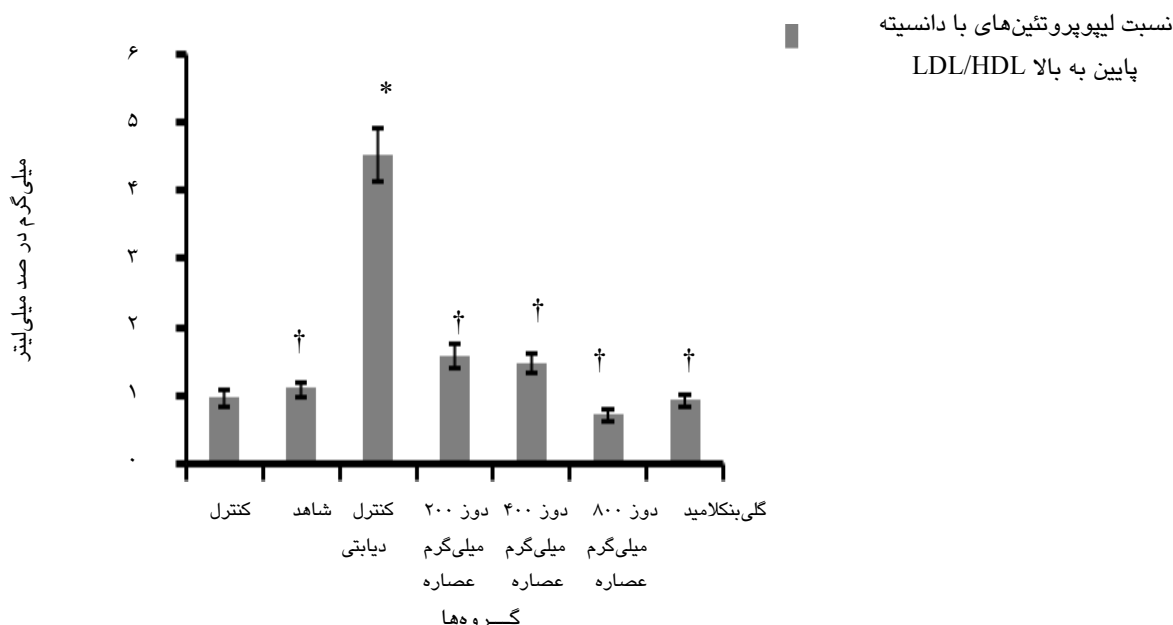


نمودار ۵- تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی در دوزهای مختلف بر غلظت سرمی HDL در رت‌های دیابتی شده‌ی نوع یک با استرپتوزوسین. *اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه شاهد، † اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل دیابتی. اختلاف معنی‌دار دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ با گلی بن کلامید (به ترتیب $P<0/05$ و $P<0/01$) و نیز اختلاف معنی‌دار دوزهای ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم با یکدیگر (به ترتیب $P<0/05$).

تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی بر نسبت LDL/HDL

در مدل دیابتی نوع یک

نسبت LDL/HDL در گروه کنترل دیابتی نوع یک نسبت به رت‌های گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0.0001$). نسبت LDL/HDL در رت‌های گروه کنترل دیابتی نوع یک نسبت به رت‌های گروه شاهد افزایش معنی-



نمودار ۶- تاثیر عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی در دوزهای مختلف بر نسبت LDL/HDL در رت‌های دیابتی شده‌ی نوع یک با استرپتوزوسین. *اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه شاهد، † اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل دیابتی. اختلاف معنی‌دار دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ و نیز ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم با یکدیگر (به ترتیب $P < 0.05$ و $P < 0.01$).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که دریافت عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی به مدت ۲۸ روز به صورت گاواژ موجب کاهش سطح گلوکز پلازما نسبت به گروه کنترل دیابتی نوع یک به صورت وابسته به دوز می‌شود. همچنین کاهش معنی‌دار سطوح تری‌گلیسرید و کلسترول تام پلازما در گروه‌های تیمار با عصاره‌ی الکلی ختمی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی نوع یک، به همراه کاهش معنی‌داری در میانگین LDL پلاسمایی، افزایش معنی‌دار کلسترول HDL و بهبود نسبت LDL/HDL از دیگر نتایج حاصل از این مطالعه است.

مطالعات قبلی در زمینه‌ی دیابت نوع یک نشان داده‌اند که دیابت القا شده توسط استرپتوزوسین در رت سبب افزایش معنی‌دار سطوح پلاسمایی گلوکز، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL و کاهش معنی‌دار سطح HDL می‌شود که این

موضوع در مطالعه‌ی حاضر نیز دیده شد. همچنین به دلیل عارضه‌ی متابولیک دیابت و تغییراتی که در سوخت و ساز بدن حاصل می‌شود، وزن بدن کاهش می‌یابد که نتایج این بررسی نیز تأییدکننده‌ی آن است.^{۱۵-۱۷}

در مطالعه‌ای بر روی مصرف گیاه ملاستوما مالاباتریکوم^۱ نشان داده شد که در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوسین افزایش سطح گلوکز خون می‌تواند به طور غیرمستقیم موجب افزایش سطح کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و کاهش سطح HDL شود که این خود تا حدودی توجیه‌کننده تغییرات نامطلوب سطح چربی‌های سرم در رت‌های دیابتی شده در این تحقیق است،^{۱۵} که در بررسی حاضر نیز تأیید شد. علت تغییرات نامطلوب در سطح قند و چربی‌های پلاسمایی دیابت نوع یک را می‌توان به کاهش میزان انسولین خون یا کم اثری این هورمون نسبت

داد. انسولین که هورمونی سازنده است، سبب تحریک برداشت گلوکز توسط بافت‌های چربی و عضله، افزایش تبدیل گلوکز به گلیکوژن یا چربی جهت ذخیره‌سازی، جلوگیری از تولید گلوکز توسط کبد، تحریک ساخت پروتئین و نیز مانع از شکستن آن می‌شود.^{۵،۱۸،۱۹}

نتایج این مطالعه نشان داد که دریافت عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی به مدت ۲۸ روز به صورت گاواژ موجب کاهش سطح گلوکز پلاسما نسبت به گروه کنترل دیابتی به صورت وابسته به دوز می‌شود، به طوری‌که در گروه‌های تحت تیمار با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم این کاهش محسوس و معنی‌دار بود. با این وجود به نظر می‌رسد که مقادیر گلوکز خون هنوز بالاتر از حد طبیعی بود. با این حال بین میزان قند خون در گروه تحت درمان با دوزهای بالای عصاره پس از پایان دوره نسبت به گروه درمان با گلی‌بنکلامید اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت و عصاره توانست همانند داروی متداول گلی‌بنکلامید در کاهش گلوکز خون عمل کند. ترکیبات شیمیایی اصلی کلیه گیاهانی که موجب کاهش قند خون می‌شوند، شامل ترکیبات فنلی، گلیکوزیدها، آلکالوئیدها، گلیکان‌ها، تری‌ترپن‌ها، موسیلاژها، پلی‌ساکاریدها، روغن‌ها، ویتامین‌ها، ساپونین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها، پپتیدها، آمینواسیدها و پروتئین‌ها است.^{۵،۲۰} گیاهان دارویی موثر در درمان دیابت، دارای مقادیر قابل ملاحظه‌ای از عناصر کمیاب روی، مس، منگنز، کروم، کلسیم و پتاسیم هستند و وجود این عناصر، مسئول تشدید فعالیت انسولین است.^۵ همچنین تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که پلی‌ساکاریدها، فلاونوئیدها، الیگوپروتئین‌ها، پلی‌پپتیدها، استروئیدها، آلکالوئیدها و پکتین موجود در گیاهان دارویی می‌توانند خاصیت کاهش‌دهنده قند و چربی خون برخی از گیاهان موثر در درمان دیابت را از نظر جلوگیری از تغییرات بیوشیمیایی خون به خوبی توجیه نمایند.^{۵،۱۸} فرآیندهای پیشنهاد شده برای این ترکیبات، تحریک گلیکوژنز، مهار کانال‌های پتاسیمی در سلول‌های بتای پانکراس و تنظیم جذب قند از روده هستند؛ همچنین گزارش شده است که مصرف غذای حاوی این ترکیبات، موجب توزیع بهتر چربی‌ها در بین زیر گروه‌های چربی می‌شود، حتی زمانی که مقدار کل چربی تغییر نکرده باشد.^{۲۱} موارد ذکر شده می‌تواند تا حدودی اثر هایپوگلیسمیک ریشه‌ی گیاه ختمی را در این بررسی توجیه کند.

اثر مثبت آنتی‌اکسیدان‌ها و همچنین گیاهان دارویی با خواص آنتی‌اکسیدانی در کاهش چربی و قند خون در بررسی‌های متعددی گزارش شده است.^{۲۲،۲۳} آنتی‌اکسیدان‌ها با حذف رادیکال‌های آزاد اکسیژن در کاهش اختلالات متابولیسمی ناشی از استرس اکسیداسیون موثر هستند.^{۲۴} فلاونوئیدها جزء ترکیبات پلی‌فنلی هستند و مهم‌ترین تأثیر آن‌ها، اثرات آنتی‌اکسیدانتی این ترکیبات است با توجه به حضور ترکیبات فلاونوئیدی در ریشه‌ی گیاه ختمی، احتمالاً این عصاره با بهبود فعالیت آنزیم کاتالاز و مهار آنزیم آلفا آمیلاز می‌تواند در کاهش عوارض دیابت با واسطه تقویت پاسخ آنتی‌اکسیدانتی در رت‌های دیابتی موثر باشد.^{۲۵} یافته‌های قبلی نشان می‌دهند که تجویز فلاونوئیدها جذب گلوکز توسط سلول‌های کبد، چربی و عضله را افزایش می‌دهد، هر چند مکانیسم اثر آن متفاوت از انسولین است.^{۲۵} بخشی از اثرات هایپوگلیسمیک فلاونوئیدها را می‌توان به افزایش دادن فعالیت هگزوکیناز و گلوکوکیناز کبدی و همچنین خاصیت شبه انسولینی برخی از آن‌ها دانست که از این طریق قادر به کاهش علائم دیابت قندی هستند؛ در نتیجه فلاونوئیدها موجب کاهش قند پلاسما می‌شوند.^{۲۶،۲۷} فلاونوئید کوئرستین جذب گلوکز را در روده مهار می‌کند. این عمل به طور اختصاصی از طریق مهار آنزیم آلفا گلوکوسیداز روده‌ای صورت می‌گیرد.^{۲۶} احتمالاً حضور این ماده در عصاره‌ی ریشه‌ی ختمی از طریق مکانیسم فوق در کاهش قند خون موثر است.

پکتین موجود در گیاهان از سه طریق، شامل افزایش استفاده از گلوکز در کبد برای پیوند گلیکوژن، کاهش گلیکوژنولیز و کاهش گلوکونئوژنز، سبب کاهش قند خون می‌شود.^{۲۸} بر این اساس و با توجه به وجود این ماده در ریشه‌ی گیاه ختمی، یکی دیگر از اثرات عصاره مذکور احتمالاً مهار فسفریلاز کبدی است که از این طریق می‌تواند از تجزیه گلیکوژن ذخیره شده در سلول‌های کبدی جلوگیری کند، همچنین تا حدودی از فعالیت آنزیم‌هایی که موجب پیش‌برد ساخت گلیکوژن می‌شوند، بکاهد.

کومارین یکی دیگر از ترکیبات ریشه‌ی ختمی است. مطالعات نشان داده‌اند که این ترکیب نیز بر دیابت القا شده با استرپتوزوسین و نیکوتین آمید در رت موثر است و باعث کاهش قند خون می‌شود. تجویز کومارین به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۴۵ روز به رت‌ها موجب افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های هگزوکیناز و گلوکز و همچنین

کاهش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های گلوکز فسفاتاز و فروکتوز ۶-بیس فسفاتاز، یعنی کاهش مسیر گلوکونئوز شد.^{۲۹} احتمالاً عصاره‌ی ریشه‌ی ختمی به دلیل داشتن کومارین با کاهش فعالیت آنزیم‌های ذکر شده موجب کاهش مسیر گلوکونئوز و کاهش قند خون شده است.

بر اساس مطالعه میگوئل^۱ و همکارانش، آنتوسیانین با مهار آنزیم آلفاگلوکوسیداز روده‌ای در فرآیند تبدیل دی‌ساکارید به مونوساکارید تاخیر می‌اندازد و از این طریق سبب کاهش قند خون می‌شود.^{۲۰} احتمالاً عصاره‌ی ریشه‌ی ختمی نیز به دلیل داشتن آنتوسیانین سبب مهار آنزیم آلفاگلوکوسیداز روده‌ای می‌شود و از این طریق اثر هیپوگلیسمیک خود را اعمال می‌کند.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد بین دوزهای مختلف مصرفی عصاره‌ی ختمی در کاهش میزان قندخون و داروی آنتی‌دیابتیک گلی‌بنکلامید، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد، در صورتی‌که داروی گلی‌بنکلامید در مقایسه با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره‌ی ختمی باعث کاهش معنی‌داری در قند خون شد. این نتیجه مخالف با نتایج مطالعه احمدی و همکارانش است که نشان دادند بین عصاره‌ی ختمی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و داروی آنتی‌دیابتیک گلی‌بنکلامید در کاهش میزان قندخون، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.^{۱۶} دلیل این اختلاف را می‌توان زمان کمتر دریافت عصاره در مطالعه حاضر دانست. داروی گلی‌بنکلامید از دسته داروهای آنتی‌دیابتیک سولفونیل اوره است که آزاد شدن انسولین را از سلول‌های بتای پانکراس افزایش می‌دهد. احتمالاً عصاره‌ی ریشه ختمی از طریق مکانیسم فوق توانسته است با افزایش آزادسازی انسولین از سلول‌های بتای پانکراس که در اثر عمل استرپتوزوسین آسیب ندیده‌اند، سبب کاهش قندخون شود.

نتایج این مطالعه نشان داد مصرف عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی به مدت ۲۸ روز به صورت گاواژ تاثیر معنی‌داری بر افزایش وزن رت‌های دیابتی دارد. اثرات مثبت گیاهان دارویی در جلوگیری از کاهش وزن رت‌های دیابتی را می‌توان به تاثیر این گیاهان در تنظیم سوخت و ساز قند و چربی‌ها دانست؛ به علاوه بهبود وزن رت‌های دیابتی احتمالاً به علت افزایش انسولین و کنترل قند در رت‌هایی است که عصاره دریافت کرده‌اند.

نتایج این مطالعه نشان داد که سطوح تری‌گلیسرید و کلسترول تام پلاسما در گروه‌های تیمار با عصاره‌ی الکلی ختمی، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی دارد. یافته‌های مطالعه‌های قبلی نشان می‌دهند که پلی‌ساکاریدها، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین، پلی‌پتیدها، استروئیدها، آلکالوئیدها و پکتین موجود در گیاهان دارویی می‌توانند خاصیت هیپولیپیدمیک احتمالی برخی از گیاهان مورد استفاده در درمان دیابت را توجیه کنند.^{۵،۳۱}

مواد موثر گیاه می‌توانند سبب بازسازی و ترمیم جزایر لانگرهانس و به دنبال آن افزایش سطح انسولین شوند. افزایش سطح انسولین، لیپوپروتئین لیپاز را فعال می‌سازد که این آنزیم، تری‌گلیسریدها را تجزیه کرده و موجب کاهش سطح سرمی آن می‌گردد، زیرا در بیماری دیابت نوع یک فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز کاهش می‌یابد.^{۳۱،۳۲}

در تحقیقی که بر روی خواص هایپولیپیدمیک گیاه گلیسرزا گلابرا^{۱۱} انجام شد، کاهش تری‌گلیسرید پلاسما در گروه‌های تیمار با عصاره‌ی این گیاه، احتمالاً به دلیل تحریک ترشح انسولین و فعال شدن لیپوپروتئین لیپاز عروقی بود. این آنزیم تری‌گلیسریدها را تجزیه می‌کند و غلظت آن‌ها را در خون کاهش می‌دهد.^{۳۲} مطالب ذکر شده می‌توانند کاهش سطح تری‌گلیسرید پلاسمایی را در بررسی حاضر تا حدودی توجیه نمایند. اثرات برخی از گیاهان در کاهش کلسترول پلاسما از طریق مهار بیوسنتز کلسترول و همچنین افزایش تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی و افزایش ترشح صفرا در کبد صورت می‌گیرد.^{۳۳}

تنظیم ساخت کلسترول در آغاز مسیر و در مرحله HMG-COA صورت می‌گیرد. آنزیم ردوکتاز، واکنش احیایی تبدیل هیدروکسی متیل گلوئاریل کوآنزیم A به موالونات را کاتالیز می‌کند. گزارش شده است که برخی مواد موثر در برخی از گیاهان با مهار غیرمستقیم آنزیم HMG-COA ردوکتاز سبب کاهش ساخت کلسترول و در نتیجه کاهش سطوح پلاسمایی آن می‌شوند.^{۳۳} در چندین مطالعه، اثرات هیپولیپیدمی و هایپوکلسترولمی فلاونوئیدهای گیاهی (نظیر کوئرستین، و نارنجبین) مورد بررسی و تایید قرار گرفته است.^{۲۷،۳۴،۳۵} همچنین مشخص شده است، برخی فلاونوئیدهای دیگر نظیر سینارینولوتئولین موجود در گیاهان دارویی در ساخت کلسترول دخالت دارند. لوتئولین قادر است بیوسنتز

کلسترول را تا ۶۰ درصد مقدار طبیعی مهار کند. از طرف دیگر، فلاونوئید موجود در گیاهان دارویی بر تولید و ترشح صفرا اثر دارد و با مهار بیوسنتز کلسترول و افزایش دفع صفراوی آن در کبد، میزان کلسترول خون کاهش می‌یابد.^{۲۶} موارد ذکر شده می‌توانند تا حدودی اثر هایپولیپیدمی ریشه‌ی گیاه ختمی را در این بررسی توجیه کنند.

براون و همکارانش در یک متاآنالیز نشان دادند که فیبرهای محلول به طور وابسته به دوز، سطح سرمی کلسترول تام و کلسترول LDL را کاهش می‌دهند.^{۲۷} همچنین فیبرهای غذایی می‌توانند با افزایش سنتز کلسترول صفراوی باعث افزایش دفع آن از طریق مدفوع گردند. رژیم غنی از فیبر میزان تری‌گلیسیرید را با مهار لیپوژنز در کبد کاهش می‌دهد.^{۲۸،۲۹} احتمالاً بخشی از اثربخشی این عصاره در مطالعه‌ی حاضر از این طریق به انجام رسیده است.

نتایج این مطالعه نشان داد که دریافت عصاره‌ی الکلی ختمی به مدت ۲۸ روز به صورت گاواژ موجب کاهش معنی‌داری در میانگین LDL پلاسمایی گروه‌های تیمار با عصاره نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌شود، و نیز این گیاه سبب بهبود و افزایش معنی‌دار کلسترول HDL در این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل دیابتی می‌گردد. این تغییرات مطلوب ناشی از درمان با عصاره وابسته به دوز است، به طوری‌که در مورد فاکتور LDL، با افزایش دوز دریافتی کاهش میزان سطوح فاکتور یاد شده چشمگیرتر و مطلوب‌تر است. در مورد HDL نیز باید ذکر کرد که افزایش میزان این لیپوپروتئین پلاسمایی متناسب با افزایش دوز عصاره است. نتایج این بررسی نشان داد که تیمار رت‌های دیابتی با عصاره‌ی ختمی موجب بهبود تغییرات نامطلوب کلسترول HDL و LDL می‌گردد که این امر در کاهش عوارض قلبی - عروقی ناشی از دیابت می‌تواند موثر باشد. با توجه به اثر هایپوگلیسمیک عصاره‌ی ختمی، احتمالاً می‌توان کاهش سطح کلسترول LDL و افزایش سطح کلسترول HDL در حضور عصاره را به اثر پایین آوردن قند خون نسبت داد. مشخص شده است که متعاقب کاهش کلسترول تام از میزان LDL نیز کاسته می‌شود. از طرفی، افزایش کاتابولیسم LDL که احتمالاً ناشی از تاثیر عصاره‌های گیاهی می‌باشد، نیز می‌تواند دلیل دیگری برای کاهش LDL در گروه‌های تیمار شده با عصاره باشد. همچنین تایید شده است که برخی از فلاونوئیدها (از قبیل کاتشین، اپیکاتشین، کوئرستین، نارینجین) و اسیدهای فنلی (نظیر گالیک اسید) بیان گیرنده

LDL را در هیپاتوسیت‌های کبدی افزایش می‌دهند. بدین ترتیب، پلی‌فنل‌ها تولید این لیپوپروتئین را در کبد کاهش داده و کلیرانس آن‌ها را در سلول‌های کبدی افزایش می‌دهند.^{۳۰}

اثر هایپوگلیسمی کوئرستین را در رت‌های دیابتی شده با آلوکسان گزارش کرده‌اند. براساس نتیجه این تحقیق، کوئرستین علاوه بر قند خون، کلسترول و LDL را به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد.^{۳۱} افزایش میزان HDL می‌تواند به علت افزایش APO-A1 باشد که بخش اصلی آپوپروتئین HDL را تشکیل می‌دهد.^{۳۲} همچنین افزایش HDL در گروه‌های تیمار شده با عصاره می‌تواند دلیلی برای کاهش کلسترول باشد. فلاونوئیدها از طریق افزایش ساخت ApoA-I میزان HDL را افزایش می‌دهند.^{۳۳} لذا، افزایش میزان HDL در گروه‌های مورد مطالعه، احتمالاً ناشی از وجود ترکیبات فلاونوئیدی موجود در گیاه ختمی است.

پلی‌ساکاریدهای موجود در گیاهان به اسید صفراوی متصل شده و از جریان مداوم آن جلوگیری می‌کنند. موسیلاژ سبب مهار جذب کلسترول مضر و کاهش لیپید سرم و بافت می‌شود و در سلول‌های جدا شده از کبد موش مشاهده شده است که موسیلاژ سبب کاهش ساخت و ترشح ApoB و VLDL می‌شود.^{۳۴} پکتین موجود در گیاهان باعث افزایش در دفع اسیدهای صفراوی شده و در نتیجه سبب افزایش ساخت اسیدهای صفراوی از کلسترول، کاهش کلسترول و کاهش ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شود. از سوی دیگر، فیبر موجود در گیاهان، کاهش پارامترهای لیپیدی را در پی دارد و میزان کلسترول LDL پلاسما را از طریق جلوگیری از جذب اسیدهای صفراوی و کلسترول و افزایش فعالیت گیرنده LDL کاهش می‌دهد.^{۳۵} لذا، کاهش میزان LDL در گروه‌های مورد مطالعه احتمالاً ناشی از وجود فیبرهای غذایی محلول (پکتین، موسیلاژ و صمغ) موجود در گیاه ختمی است. بر اساس یافته‌های این مطالعه، هر سه دوز عصاره استفاده شده توانستند نسبت LDL به HDL را در مقایسه با گروه کنترل دیابتی دریافت‌کننده نرمال سالیین کاهش دهند. لذا می‌توان گفت این عصاره می‌تواند توانایی بهبود صدمات ناشی از بیماری قلبی - عروقی را داشته باشد. مقایسه هم‌زمان تاثیر عصاره‌ی آبی و هیدروالکلی در یک بساط تحقیقاتی مشابه به منظور ارزیابی و مقایسه عملکرد عصاره‌ها با یکدیگر و نیز تحلیل عصاره‌ی نهایی به منظور تعیین درصد و نوع مواد موثره

تغییرات سودمند در سطوح لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسمایی در رت می‌شود.

سپاسگزاری: این مقاله بخشی از پایان‌نامه‌ی دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی و طرح مصوب به شماره ۱۰۸۰ دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد. بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که ما را در تصویب و اجرای این طرح یاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

جهت کشف مکانیسم عمل عصاره از جمله موارد پیش رو در تحقیقات بعدی می‌باشد.

از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که عصاره‌ی الکلی ریشه‌ی ختمی دارای اثرات کاهشده قند خون است و منجر به

References

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010. *Lancet* 2012; 380: 2197-223.
- Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys* 2015; 25.
- SZ B, Sharma PK, Srivastava P, N. Kumar. An Over view of the Mechanisms of Plant Ingredients in the Treatment. *Scholars Research Library* 2010; 2: 369-87.
- Kumar S, Saini M, Kumar V, Prakash O, Arya R, Rana M, et al. Traditional medicinal plants curing diabetes: A promise for today and tomorrow. *Asian Journal of Traditional Medicines* 2012; 7: 178-88.
- Patel D, Kumar R, Laloo D, Hemalatha S. Natural medicines from plant source used for therapy of diabetes mellitus: An overview of its pharmacological aspects. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2012; 2: 239-50.
- Al-Snafi AE. The Pharmaceutical Importance of *Althaea officinalis* and *Althaea rosea* : A Review. *International Journal of PharmTech Research* 2013; 5: 1378-85.
- Chauhan A, Sharma PK, Srivastava P, Kumar N, Dudhe R. Plants Having Potential Antidiabetic Activity: A Review. *Der Pharmacia Lettre* 2010; 2: 369-87.
- Baby Joseph, D. Jini. Insight into the Hypoglycaemic Effect of Traditional Indian Herbs used in the Treatment of Diabetes. *Research Journal of Medicinal Plant*, 2011; 5: 352-76.
- Dehghan E, Dashti H, Baghizadeh A. Antibacterial Effect of Ethanol Extract (*Althaea Officinalis*) on *Streptococcus Pyogenes* Compared with Prevalent Antibiotics In-Vitro. *Universit of Rafsanjan* 2013; 12: 461-74.[Farsi]
- Ivan A, Press IRH, Totowa N. Medicinal Plants of the World. 2001; 2: 37-42.
- Tomoda M, Shimizu N, Oshima Y, Takahashi M, Murakami M, Hikino H. Hypoglycemic activity of twenty plant mucilages and three modified products. *Planta Med* 1987; 53: 8-12.
- Ahmadi R, Khoshshokhan M, Tabatabaeifa ZS. Comparison of the effect of hydroalcoholic extract of *althaea officinalis* root and glibenclamide on blood glucose level in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Qom Univ Med Sci J* 2014; 8: 68-73.[Farsi]
- Fahimi Z, Cheraghi J, Pilehvarian AA, Sayehmiri K, AKhosravi. Effects of *Alcea angulata* Root Alcoholic Extract on Blood Lipid of Male Rabbit. *Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences* 2011; 20: 23-32. [Farsi]
- Ramos-Lobo AM, Buonfiglio DC, Cipolla-Neto J. Streptozotocin-induced diabetes disrupts the body temperature daily rhythm in rats. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 39.
- Kumar V, Ahmed D, Gupta PS, Anwar F, Mujeeb M. Anti-diabetic, anti-oxidant and anti-hyperlipidemic activities of *Melastoma malabathricum* Linn. leaves in streptozotocin induced diabetic rats. *BMC complementary and Alternative Medicine* 2013; 13: 222.
- Azizi R, Goodarzi MT, Salemi Z. Effect of biochanin A on serum visfatin level of streptozocin-induced diabetic rats. *Iran Red Crescent Med J* 2014 5; 16: e15424.
- Rajaei Z, Hadjzadeh MA, Moradi R, Ghorbani A, Saghbehi A. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of hydroalcoholic extract of *Securigera securidaca* seeds in streptozotocin-induced diabetic rats. *Adv Biomed Res* 2015; 30; 4: 33.
- Sharma A, Sharma AK, Chand T, Khardiya M, Yadav KC. Antidiabetic and Antihyperlipidemic Activity of *Cucurbita maxima* Duchense (Pumpkin) Seeds on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *ZDB* 2006; 1: 108-16.
- Ozougwu J, Obimba C, Belonwu C, Unakalamba CB. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Academic Journals* 2013; 4: 46-57.
- Patel DK, Prasad SK, Kumar R, Hemalatha S. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic Property. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012; 2: 320-330.
- Almario RU, Vonghavaravat V, Wong R, Kasim-Karakas SE. Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 72-9.
- Iranloye B, Arikawe A, Rotimi G, Sogbade A. Anti-diabetic and anti-oxidant effects of *Zingiber Officinale* on alloxan-induced and insulin-resistant diabetic male rats. *Niger J Physiol Sci* 2011; 26: 89-96.
- Skottova N, Krecman V. Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug. *Physiol Res* 1998; 47: 1-7.
- Hou L, Zhou B, Yang L, Liu ZL. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by flavonols and their glycosides. *Chem Phys Lipids* 2004; 129: 209-19.
- Su HC, Hung LM, Chen JK. Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E1339-E46.
- Kim JH, Kang MJ, Choi HN, Jeong SM, Lee YM, Kim JI. Quercetin attenuates fasting and postprandial hyperglycemia in animal models of diabetes mellitus. *Nutr Res Pract* 2011; 5: 107-11.
- Nuraliev IUN, Avezov GA. The efficacy of quercetin in alloxan diabetes. *Eksp Klin Farmakol* 1991; 55: 42-4.
- Gomathy R, Vijayalekshmi N, Kurup P. Hypoglycemic action of the pectin present in the juice of the inflorescence stalk of plantain (*Musa sapientum*) mechanism of action. *J Biosc* 1990; 15: 297-303.

29. Pari L, Rajarajeswari N. Efficacy of coumarin on hepatic key enzymes of glucose metabolism in chemical induced type 2 diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2009; 181: 292-6.
30. Miguel M. Anthocyanins: Antioxidant and/or anti-inflammatory activities. *J Appl Pharma Sci* 2011; 1: 07-15.
31. Valcheva-Kuzmanova S, Kuzmanov K, Tancheva S, Belcheva A. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Aronia melanocarpa fruit juice in streptozotocin-induced diabetic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007; 29: 101-5.
32. Kalaiarasi P, Kaviarasan K, Pugalendi KV. Hypolipidemic activity of 18 β -glycyrrhetic acid on streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2009; 612: 93-7.
33. Romero AL, West KL, Zern T, Fernandez ML. The seeds from *Plantago ovata* lower plasma lipids by altering hepatic and bile acid metabolism in guinea pigs. *J Nutr* 2002; 132: 1194-8.
34. Fernandes AA, Novelli ELB, Junior AF, Galhardi CM. Effect of Naringerin on Biochemical Parameters in the Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Braz Arch Biol Technol* 2009; 52: 51-9.
35. Feng L-J, Yu C-H, Ying K-J, Hua J, Dai XY. Hypolipidemic and antioxidant effects of total flavonoids of *Perilla Frutescens* leaves in hyperlipidemia rats induced by high-fat diet. *Food Research International* 2011; 44: 404-9.
36. Chen G, Wang H, Zhang X, Yang ST. Nutraceuticals and functional foods in the management of hyperlipidemia. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54: 1180-201.
37. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 30-42.
38. Talati R, Baker WL, Pablonia MS, White CM, Coleman CI. The effects of barley-derived soluble fiber on serum lipids. *Ann Fam Med* 2009; 7: 157-63.
39. Khogare D. Effect of dietary fiber on blood lipid profile of selected respondent. *International Food Research Journal* 2012; 19: 297-302.
40. Fabiane K, Ricardo S, Oliveira T, Nagem T, AD Pinto, Oliveira M, et al. Effect of flavonoids morin; quercetin and nicotinic acid on lipid metabolism of rats experimentally fed with triton. *Braz Arch Biol Technol* 2001; 44: 263-7.
41. Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. Harper's illustrated biochemistry (LANGE basic science): McGraw-Hill Medical; 2003.
42. Pal S, Ho N, Santos C, Dubois P, Mamo J, Croft K, et al. Red wine polyphenolics increase LDL receptor expression and activity and suppress the secretion of ApoB100 from human HepG2 cells. *J Nutr* 2003; 133: 700-6.
43. Rafieian-Kopaei M, Asgary S, Hajian S, Roozbehani S. Effect of mucilage extracted from the fruit of *Hibiscus esculentus* on preventive of increasing glucose and lipid profile of diabetic rats by streptozotocin. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2013; 15: 48-55. [Farsi]

Original Article

The Effect of *Althaea officinalis*.L Root Alcoholic Extract on Blood Sugar Level and Lipid Profiles of Streptozotocin Induced-Diabetic Rats

Changizi Ashtiyani S¹, Yarmohammadi P¹, Hosseini N², Salehi I³, Ramezani M⁴

¹Department of Physiology, Arak University of Medical Sciences, & ²Department of Medicinal Plants, Faculty of Agriculture and Natural Resources, Arak University, Arak, Iran, ³Department of Physiology, Faculty of ParaMedicine, Hamadan University of Medical Science, ⁴Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

e-mail: dr.ashtiyani@arakmu.ac.ir

Received: 26/04/2015 Accepted: 05/07/2015

Abstract

Introduction: *Althaea officinalis* is listed among potential anti-diabetic herbal medicines. This study aimed to investigate the effect of the alcoholic extract of *Althaea officinalis* root on lowering blood sugar and lipid profiles in the treatment of type I diabetes. **Materials and Methods:** Seventy male Wistar rats were divided into 7 groups (n=10 each) as follows: Non-diabetic control, sham receiving normal saline (NS), and the diabetic control groups, which received extract of *Althaea officinalis* at doses of 200, 400, 800 mg/kg body weight respectively through gastric gavage and glibenclamide 5 mg/kg, for a period of 4 weeks. Diabetes was induced by streptozotocin (STZ) (60 mg/kg body weight). **Results:** The hydroalcoholic extract of *Althaea officinalis* significantly decreased blood glucose levels ($P<0.05$) in diabetic rats treated, at all doses (200, 400, 800 mg/kg). Significant improvement was also observed in dyslipidemia ($p<0.05$), caused by diabetes mellitus, as confirmed by reduced levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and significantly elevated levels of HDL. Fasting blood glucose levels of glibenclamide treated rats 200 mg/kg doses of the extract were significantly lower than those in the diabetic control group ($P<0.05$). However levels of fasting blood glucose in the group treated with 400, 800 mg/kg doses of the extract had no significant difference, as compared to the group treated with glibenclamide ($P<0.05$). **Conclusion:** Results of this study discovered significant hypolipidemic and hypoglycemic effects for the extract of *Althaea officinalis* in Wistar rats.

Keywords: *Althaea officinalis*, Diabetes, Dyslipidemia, Streptozotocin