



Effect of administration of *Teucrium polium* on blood glucose and lipid levels in streptozotocin-induced diabetic rats

Mehrdad Solati¹, Gholamreza Farshidfar², Mohammad Kazem Vakil¹, Paknoush Saberi², Mohammad Kamalinajad³, Nepton Soltani^{4*}

1. Dept. of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran
2. Dept. of Biochemistry, Faculty of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran
3. Dept. of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Shahid Bahashti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, and Research Center for Cardiovascular Diseases, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran

Received: 29 May 2012

Accepted: 25 Oct 2012

Abstract

Introduction: Recently, the search for appropriate hypoglycemic agents has been focused on plants. *Teucrium polium* is traditionally used in Iran to manage, control and treat diabetes. We designed this study to elucidate the effect of the administration of oral doses of aqueous and ethanol extract from *Teucrium polium* on plasma glucose, lipid profiles and liver enzymes in diabetic and non diabetic rats.

Methods: In this study, we used 50 rats, which were divided into 5 groups (n=10): two groups served as non-diabetic controls (NDC), while the other groups had diabetes induced with a single injection of streptozotocin (STZ). *Teucrium polium*-treated chronic diabetic (TE-CD) and *Teucrium polium*-treated controls (TE-C) received 1g/l of *Teucrium polium* added to their drinking water for 8 weeks.

Results: Administration of *Teucrium polium* caused Ca/Mg ratio, plasma glucose, glucose tolerance test (IPGTT), high density lipoprotein (HDL), triglyceride, very low density lipoprotein (VLDL) concentrations to return to normal levels, but total cholesterol and low density lipoprotein (LDL) and liver enzyme were increased.

Conclusion: Our results support the hypothesis that *Teucrium polium* could play a role in the management of diabetes, but it has toxic effects on the liver in STZ-induced diabetic rats. It seems that *Teucrium polium* cannot be used for prevention of type one diabetes.

Key words: Diabetes, Lipid profile, *Teucrium polium*, Blood glucose, Ca/Mg ratio

* Corresponding author e-mail: solnep2002@yahoo.com
nsoltani@hums.ac.ir

Available online at: www.phypha.ir/ppj

بررسی تجویز عصاره آبی- الکی گیاه کلپوره بر تغییرات قند خون و پروفایل چربی در موشهای صحرایی نر دیابتی

مهرداد صولتی^۱، غلامرضا فرشیدفر^۲، محمد کاظم وکیل^۱، پاک نوش صابری^۲، محمد کمالی نژاد^۳، نپتون سلطانی^{۴*}
۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس
۲. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس
۳. گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۴. گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس
دریافت: ۹ خرداد ۹۱ پذیرش: ۴ آبان ۹۱

چکیده

مقدمه: مردم تمایل زیادی به استفاده از گیاهان دارویی پیدا کرده‌اند. در ایران به طور سنتی از کلپوره (*Teucrium polium*) برای پیشگیری و درمان دیابت استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه تأثیر تجویز عصاره آبی- الکی کلپوره در مدل حیوانی دیابت بر میزان قند خون و پروفایل لیپیدها و اثرات کبدی آن بود.
روش‌ها: در این مطالعه از ۵۰ عدد رت استفاده شد. سه گروه از حیوانات با تجویز داخل صفاقی ۶۰ mg/kg استرپتوزوتوسین (STZ) دیابتی شدند و دو گروه دیگر به صورت سالم نگهداری شدند. یک گروه از حیوانات دیابتی ۱۰ روز پس از دیابت گردن زده شدند و یک گروه از حیوانات سالم و دیابتی از آب آشامیدنی معمولی و دو گروه دیگر از آب آشامیدنی حاوی ۱ گرم بر لیتر عصاره به مدت دو ماه استفاده نمودند.
یافته‌ها: میزان قند خون، تری گلیسرید، VLDL و کسر کلسیم بر منیزیم در گروه دریافت کننده عصاره دو ماه پس از درمان نسبت به گروه دیابتی کاهش معنی داری پیدا کرد، میزان HDL، کلسترول و LDL در گروه دریافت کننده عصاره نسبت به گروه دیابتی افزایش معنی داری را نشان داد همچنین آزمون تحمل گلوکز نیز نسبت به گروه دیابتی دو ماه پس از درمان به حالت طبیعی بازگشت اما آنزیم‌های کبدی به طور معنی داری نسبت به گروه سالم غیر دیابتی افزایش نشان داد.
نتیجه گیری: تجویز عصاره آبی- الکی برگ کلپوره می‌تواند بعضی علائم دیابت را بهبود بخشد ولی به دلیل سمیت کبدی نمی‌توان از آن برای درمان و پیشگیری از دیابت کمک گرفت.

واژه‌های کلیدی: دیابت، عصاره کلپوره، قند خون، پروفایل لیپیدها، کسر کلسیم بر منیزیم

مقدمه

رخ می‌دهد [۱۶، ۲۵] دیابت بیماری با اثرات گسترده جهانی است. تعداد مبتلایان به این بیماری سال به سال در حال افزایش است [۶، ۲۳]. کشور ما نیز از نظر مبتلایان به دیابت جزو مناطق با تراکم بالا در سطح جهان محسوب می‌شود. دیابت و عوارض مرتبط با آن تا حد قابل توجهی تبدیل به یک مشکل بهداشت اجتماعی شده است. از مشکلات عمده بیماران دیابتی افزایش قند خون و کاهش ترشح انسولین است که به نوبه خود سبب ایجاد سایر عوارض دیابتی می‌شود. بنابراین به

دیابت قندی یکی از مشکلات عمده جامعه است که به دلیل کاهش ترشح انسولین و یا کاهش پاسخ‌دهی به انسولین

solnep2002@yahoo.com
nsoltani@hums.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

است. اما در برخی از مطالعات نیز نشان داده شده است که کلپوره تأثیری بر روی قند خون ندارد [۹] در خصوص عوارض کلپوره نیز مطالعات محدود و اندکی در دست است از جمله عوارض ذکر شده برای این دارو کاهش اشتها [۹، ۱۸] اثر بر روی افزایش چربیهای خون و اثرات هپاتوتوکسیک آن است [۱۸]. از طرفی برخی از گزارشها این گیاه را بدون عارضه معرفی کرده‌اند [۴، ۸، ۹، ۲۲]. اما شاید اثرات هپاتوتوکسیک آن به نحوه خالص سازی آن و تجویز آن بستگی داشته باشد.

از آنجایی که اطلاعات کمی در مورد اثرات مضر و یا سودمند این گیاه در درمان و یا پیشگیری از دیابت وجود دارد و علاوه بر آن نتایج موجود نیز ضد و نقیض هستند. این مطالعه قصد دارد نشان دهد آیا تجویز عصاره آبی-الکلی کلپوره در مدل حیوانی دیابت می‌تواند میزان قند خون را کاهش دهد و سبب بهبود پروفایل لیپیدها شود و منجر به بهبود برخی از علائم دیابت گردد و آیا این گیاه اثرات مضر کبدی دارد یا خیر؟

مواد و روش ها

در این مطالعه از ۵۰ عدد رت نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۱۸۰ گرم استفاده شد. کلیه حیوانات در شرایط دمایی ۲۲±۲ درجه سانتیگراد و چرخه نوری ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. حیوانات به صورت تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند ابتدا از طریق ورید دمی خون گیری به عمل آمد و کلیه فاکتورهای مورد بررسی در این تحقیق سنجش گردید. سپس سه گروه از حیوانات به روش زیر دیابتی شدند و دو گروه دیگر به صورت سالم نگهداری شدند. حیوانات با تجویز داخل صفاقی ۶۰ mg/kg استرپتوزوتوسین دیابتی شدند [۱۲، ۲۰، ۲۱]. قبل از القای دیابت به کمک گلوکومتر (Canada Ascensia ELITE XL metr) قند خون غیر ناشتای حیوانات از طریق ورید دمی اندازه گیری شد [۲۱]. ده روز پس از القای دیابت قند خون و وزن حیوانات کنترل می‌گردید. حیواناتی که قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم در میلی لیتر داشتند به عنوان دیابتی تلقی شدند [۲۱].

یک گروه از حیوانات ۱۰ روز پس از القای دیابت گردن زده شدند (به خاطر اینکه مشخص شود ده روز پس از القای دیابت

نظر می‌رسد یافتن ترکیباتی که بتواند از بروز دیابت جلوگیری کند می‌تواند به بهداشت جامعه کمک کند.

امروزه به دلیل در دسترس بودن گیاهان دارویی و استفاده آسان از آنها تمایل مردم به مصرف گیاهان دارویی افزایش یافته است. اما در برخی از موارد استفاده نادرست از گیاهان دارویی می‌تواند در طولانی مدت عوارض جبران ناپذیری را در افراد مصرف کننده آنها بوجود آورد. لذا داشتن اطلاعاتی در خصوص اثرات آنها می‌تواند در جهت کمک به بهداشت جامعه مفید باشد. در این میان از جمله گیاهانی که به دلیل فراوانی در کشور به طور گسترده ای توسط مردم مصرف می‌شود گیاه کلپوره (*Teucrium polium*) است. عصاره این گیاه حاوی دی تربنوتیدها، گلیکوزید، متوکسی جنگوانین و اسانس فرار است که بیشترین مواد این اسانس ژرمارکرن، بتاکاریوفیلین همولین و کاریوفیلین اکساید است [۸]. برخی از اثرات بیولوژیک و درمانی که برای کلپوره گزارش شده است شامل: اثرات آنتی اکسیدان، ضد التهاب، ضد درد، آنتی میکروبیال، محافظ سلول‌های کبدی و کاهنده قند خون و چربی خون است [۱۱].

گزارش شده است که تزریق وریدی کلپوره در رت‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین به طور موثری قند خون را پایین می‌آورد و همچنین دیده شده است که گاواژ کردن عصاره آبی-الکلی کلپوره نیز می‌تواند سطح انسولین را در رت‌ها افزایش دهد [۱۱] و برخی مطالعات افزایش حساسیت به انسولین را به عنوان دلیل کاهش قند خون در مصرف کنندگان کلپوره گزارش کرده‌اند [۳، ۹، ۱۸] ما در مطالعه قبلی خود نشان دادیم که عصاره آبی-الکلی کلپوره در پانکراس ایزوله می‌تواند سبب افزایش ترشح انسولین از طریق باز کردن کانال‌های کلسیمی و بستن کانال‌های پتاسیمی شود [۱۱].

وحیدی و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که اثر جوشانده کلپوره در رت‌های دیابتی به مدت ۲ هفته توانسته سطح قند خون و سطح تری گلیسیرید خون را به طور معنی داری کاهش دهد اما بر روی کلسترول و آنزیم‌های کبدی تأثیر قابل توجهی نداشته است [۲۶]. Stefkov و همکارانش در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که عصاره گیاه کلپوره سبب کاهش قند خون می‌شود ولی اثری بر روی میزان چربیهای پلاسما ندارد همچنین آنها نشان دادند که تجویز این عصاره به صورت خوراکی مؤثرتر از تجویز آن به صورت تزریق درون صفاقی

زیست شیمی و اسپکتروفوتومتر (مدل Visible-7220) سنجش شدند.

در این تحقیق VLDL از طریق تقسیم تری گلیسرید بر عدد ۵ بدست آمد و LDL از فرمول زیر محاسبه گردید. $HDL-VLDL=LDL$ -کلسترول [۱۷، ۲۴].

لازم به ذکر است که در این مطالعه جهت تهیه عصاره، گیاه تازه کلپوره در سایه و در دمای 26 ± 1 درجه سانتیگراد و در هوای خشک برای مدت دو هفته نگهداری شدند. گیاه خشکیده را پودر کرده و پودر آن وزن شد و به ازای سه برابر وزن پودر خشک شده اتیل الکل به آن اضافه کرده و به مدت ۷۲ ساعت آنرا در الکل قرار داده شد و روز سوم با پمپ خلأ و ارلن بوخنر صاف کرده و در دستگاه روتاری قرار داده و با دور ۶۰ و دمای ۵۰ درجه سانتیگراد، ۵۰۰ سی سی از عصاره را به مدت ۴ ساعت غلیظ گردید. عصاره غلیظ شده در بشر به مدت ۶ روز در زیر هود قرار داده شد تا عصاره خشک و خرمایی رنگ شد [۱۱].

کلیه نتایج به صورت $Mean \pm SEM$ گزارش شده است. برای مقایسه آماری نتایج از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و $post\ test$ توکی استفاده شده است. در صورت $p < 0.05$ نتایج به عنوان معنی دار تلقی شده است.

یافته ها

بین پنج گروه قبل از مداخله از نظر وزن، قند خون غیر ناشتا، نتایج آزمون تحمل گلوکز، میزان کلسیم، منیزیم و پروفایل لیپیدها تفاوت معنی داری وجود نداشت (نتایج نشان داده نشده است).

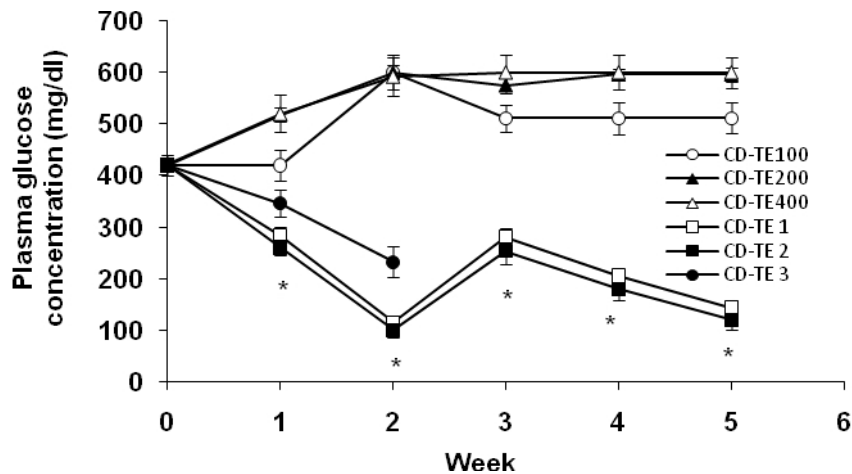
شکل ۱ تغییرات قند خون غیر ناشتای حیوانات دیابتی دریافت کننده غلظت‌های مختلف عصاره کلپوره را نشان می‌دهد. همان‌طور که در منحنی دیده می‌شود، در روز صفر بعد از القای دیابت بین گروه‌ها تفاوتی وجود ندارد. اما قند خون در گروه‌های دیابتی دریافت کننده عصاره ۱ و ۲ گرم بر لیتر قند خون کاهش یافته و تفاوت معنی داری ($P < 0.0001$) بین این دو گروه با سایر گروه‌ها مشاهده می‌شود. همان‌طور نتایج نشان می‌دهد دوز ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر لیتر عصاره نتوانسته است قند خون را کاهش دهد و دوز ۳ گرم بر لیتر نیز

چه علائمی در حیوانات ظاهر می‌شود) و خون‌گیری از آنها صورت گرفت و خون جمع آوری شده سانتریفوژ شد و سرم آن جهت اندازه‌گیری کلسیم، منیزیم، آنزیم‌های کبدی و پروفایل لیپیدها (کیت تهیه شده از شرکت زیست شیمی و استفاده از اسپکتروفوتومتر مدل Visible-7220) جدا شد و در فریزر منفی ۷۰ درجه سانتیگراد نگهداری شد. یک گروه از حیوانات دیابتی به مدت دو ماه ۱ گرم در لیتر عصاره آبی-الکلی کلپوره که به آب آشامیدنی افزوده شده بود دریافت نمودند و گروه دیگر دیابتی در همین مدت تنها آب آشامیدنی معمولی دریافت نمودند. یک گروه از حیوانات سالم آب آشامیدنی معمولی و گروه دیگر آب حاوی یک گرم در لیتر عصاره آبی-الکلی کلپوره به مدت دو ماه دریافت نمودند.

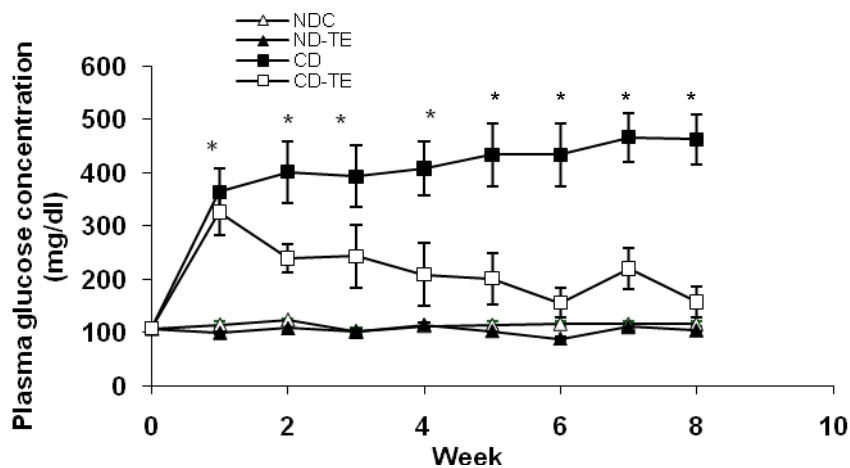
دوز کلپوره بکار رفته در این مطالعه بر اساس یک مطالعه مقدماتی بدست آمد دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ میلی گرم در لیتر و ۱، ۲ و ۳ گرم در لیتر امتحان شد برای این منظور گروه‌های جداگانه‌ای از حیوانات دیابتی در نظر گرفته شد ($n=10$) و ده روز پس از القای دیابت حیوانات به مدت پنج هفته تحت درمان با دوزهای مختلف کلپوره قرار گرفتند و ملاک موثر بودن عصاره پایین آمدن قند خون و زنده بودن حیوانات بود.

هشت هفته پس از مداخله تست تحمل گلوکز در گروه‌های دیابتی دریافت کننده آب معمولی و دریافت کننده عصاره کلپوره و حیوانات گروه سالم دریافت کننده آب معمولی به صورت زیر انجام شد: ابتدا کلیه حیوانات از شب قبل از آزمایش به مدت ۱۷ ساعت ناشتا گذاشته شدند سپس قند خون ناشتا آنها به کمک گلوکومتر چک شد و سپس گلوکز ۲۰ در صد به طریق درون صفاقی و به مقدار ۱/۵ گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به آنها تزریق شد. سپس قند خون ۱۰ دقیقه، ۲۰ دقیقه، ۳۰ دقیقه، ۱ ساعت و ۲ ساعت بعد اندازه‌گیری شد [۲۰].

علاوه بر این دو ماه بعد از مداخله کلیه حیوانات با تزریق داخل صفاقی ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن کتامین بیهوش شده و سپس با گردن زدن حیوانات از آنها خون‌گیری به عمل آمد. پس از سانتریفوژ کردن سرم آن جدا شده و در ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. کلسیم، منیزیم، کلسترول، تری گلیسرید، HDL و آنزیم‌های کبدی شامل AST، ALT به روش کالری متری به کمک کیت‌های تهیه شده از شرکت



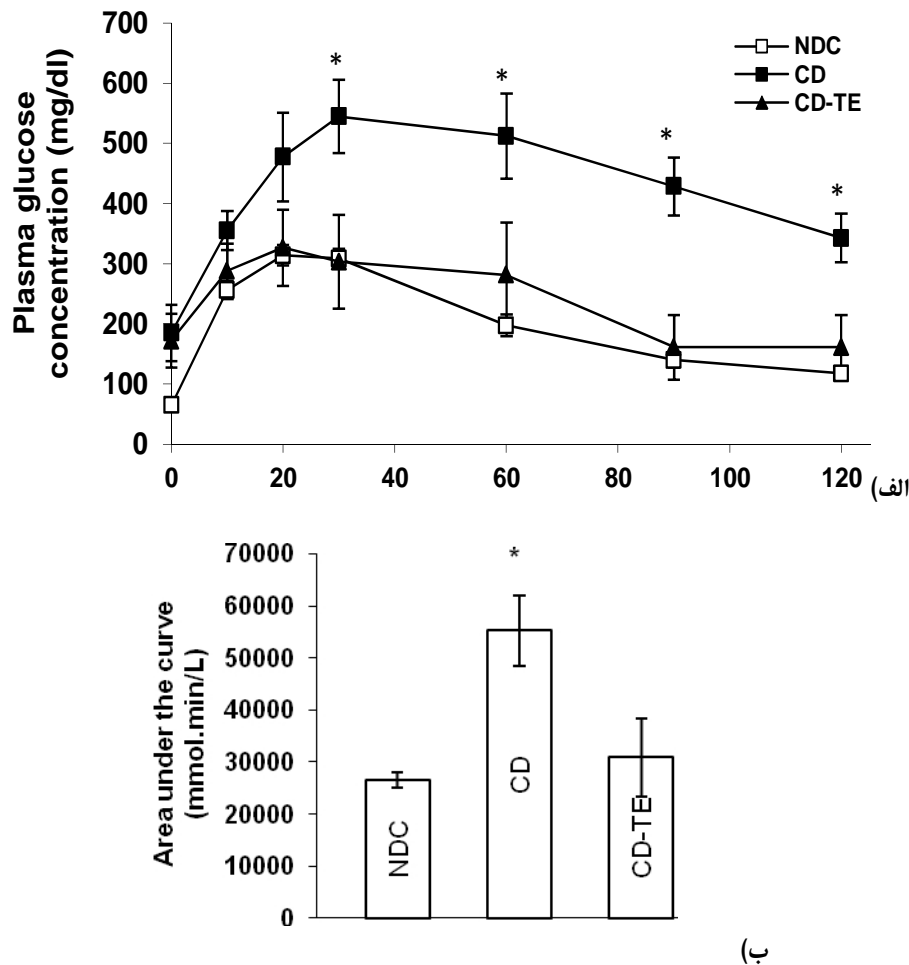
شکل ۱- تغییرات غلظت قند خون غیر ناشتا در گروه‌های دیابتی مزمن (CD) دریافت کننده غلظت‌های مختلف عصاره کلیپوره (TE100mg/l, TE200mg/l, TE400 mg/l,) پس از پنج هفته درمان (تعداد ۱۰ عدد رت در هر گروه وجود داشت) * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی مزمن دریافت کننده عصاره ۱ و ۳ گرم در لیتر با سایر گروه‌ها (P<0.0001)



شکل ۲- تغییرات غلظت قند خون غیر ناشتا در گروه‌های سالم غیر دیابتی (NDC)، سالم غیر دیابتی دریافت کننده عصاره کلیپوره (ND-TE)، دیابتی حاد (AC)، دیابتی مزمن (CD)، دیابتی مزمن دریافت کننده کلیپوره (CD-TE) پس از هشت هفته (تعداد ۱۰ عدد رت در هر گروه وجود داشت) * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی مزمن دریافت کننده آب معمولی با سایر گروه‌ها (P<0.001)

دیابت همانطور که در نمودار نیز مشخص است میزان قند خون به طور معنی داری ($P < 0.001$) در گروه‌های دیابتی دریافت کننده آب معمولی و عصاره نسبت به قبل و دو گروه غیر دیابتی افزایش یافته است. اما در هفته دوم پس تجویز عصاره میزان قند خون در گروه سالم دریافت کننده عصاره تغییری نکرده است اما در گروه دیابتی دریافت کننده عصاره قند به صورت معنی داری کاهش یافته به $243/25 \pm 59/3$ میلی گرم بر دسی لیتر رسیده است ($P < 0.001$) و این سیر کاهشی تا پایان هفته هشتم ادامه داشته است به طوری که در هفته هشتم میزان قند خون در گروه دیابتی دریافت کننده عصاره به

اثرات توکسیک داشته و حیوانات این گروه پس از دو هفته درمان مردند. شکل ۲ تغییرات قند خون غیر ناشتای حیوانات دیابتی دریافت کننده عصاره و آب معمولی و حیوانات سالم دریافت کننده عصاره و آب معمولی را نشان می‌دهد. همانطور که در منحنی دیده می‌شود، در روز صفر قبل از القای دیابت بین گروه‌ها تفاوتی وجود ندارد که به ترتیب در گروه دیابتی دریافت کننده عصاره و آب معمولی ($107/44 \pm 7/35$) و $108/5 \pm 7/8$ میلی گرم بر دسی لیتر) است و در گروه‌های سالم دریافت کننده عصاره و آب معمولی به ترتیب ($106/4 \pm 6/7$) و $107/35 \pm 7/5$ میلی گرم بر دسی لیتر) بود. اما پس از القای

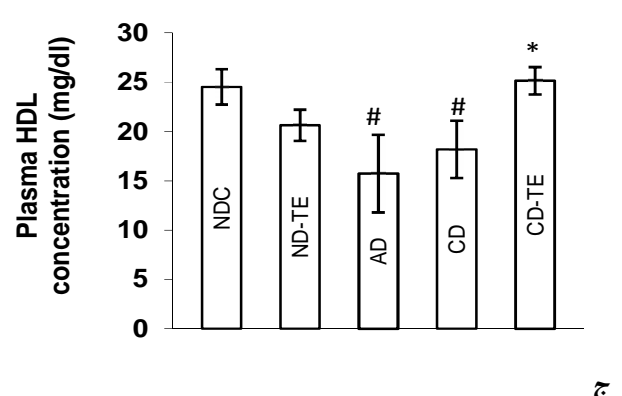
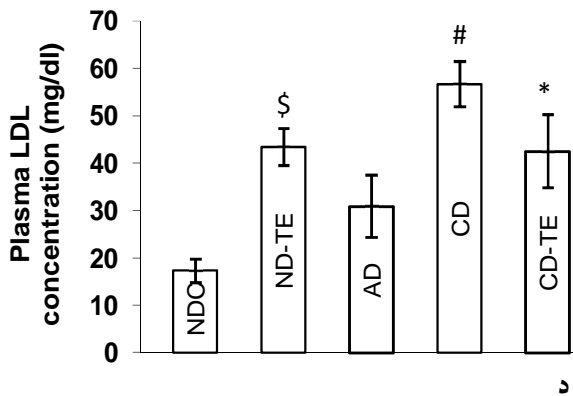
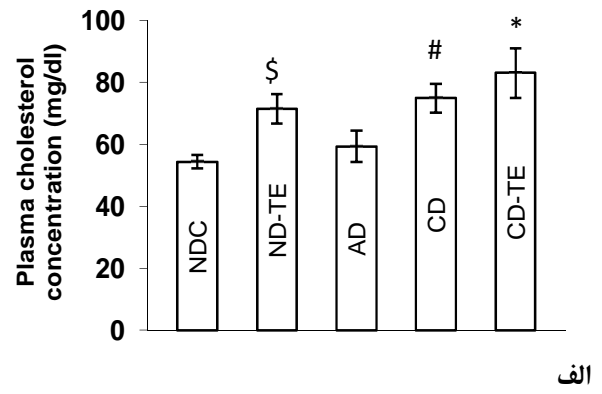
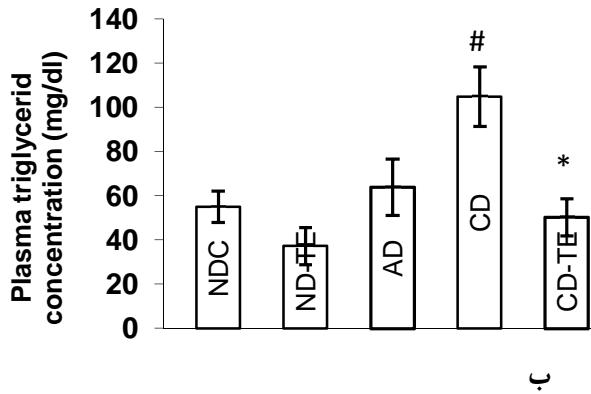


شکل ۳- تغییرات آزمون تحمل گلوکز (الف) و سطح زیر منحنی (ب) پس از هشت هفته در گروه‌های دیابتی مزمن (CD)، کنترل سالم (NDC) و دیابتی مزمن دریافت کننده عصاره کلپوره (CD-TE) (تعداد ۱۰ عدد رت در هر گروه وجود داشت). * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی مزمن با سایر گروه‌ها ($P < 0.001$)

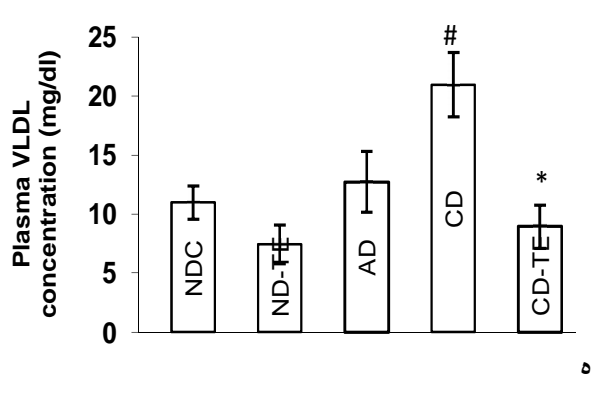
درحالی‌که در گروه دیابتی درمان شده با عصاره ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق گلوکز میزان قند خون کاهش یافته و به مقدار پایه خود رسیده است (160.8 ± 53.94 میلی گرم بر دسی لیتر) و از دقیقه ۲۰ تا ۱۲۰ بین دو گروهها تفاوت معنی داری ($P < 0.001$) وجود دارد. همانطور که در شکل ب مشاهده می‌شود بین سطح زیر منحنی سه گروه دو ماه پس از درمان تفاوت معنی داری وجود دارد به طوری که سطح زیر منحنی در گروه دیابتی دریافت کننده آب معمولی و گروه سالم دریافت کننده آب معمولی به ترتیب (55273.5 ± 6764.681 و 2660.4 ± 1430.906 میلی گرم بر دسی لیتر) است در حالی که در گروه دیابتی دریافت کننده عصاره 30872 ± 7464.7 می‌باشد. و نتایج تفاوت معنی داری را بین گروه دیابتی دریافت کننده عصاره و سایر گروهها وجود دارد ($P < 0.001$).

رسیده است که تفاوت معنی داری با گروه‌های سالم دریافت کننده عصاره و آب معمولی نداشته است.

همانطور که نتایج آزمون تحمل گلوکز داخل صفاقی و سطح زیر منحنی مربوط به آن (شکل ۳ الف و ب) در گروه‌های دیابتی دریافت کننده عصاره و آب معمولی و گروه سالم دریافت کننده آب معمولی نشان می‌دهد. در تمام گروه‌ها پس از تزریق گلوکز میزان قند خون افزایش یافته که به ترتیب در گروه‌های دیابتی دریافت کننده عصاره و آب معمولی (355.5 ± 32.47 و 288.2 ± 44.89 میلی گرم بر دسی لیتر)، و در گروه سالم دریافت کننده آب معمولی (255.96 ± 15.06 میلی گرم بر دسی لیتر) رسید. در گروه دیابتی دریافت کننده آب معمولی پس از ۱۲۰ دقیقه قند خون به سطح نرمال باز نگشته (342.9 ± 40.78 میلی گرم بر دسی لیتر)

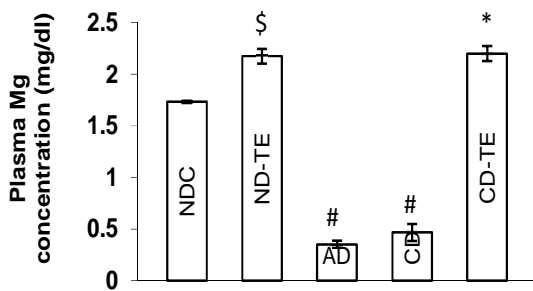


شکل ۴- تغییرات غلظت کلسترول (الف)، تری گلیسرید (ب)، HDL (ج)، LDL (د) و VLDL (ه) پس از هشت هفته در گروه‌های سالم غیر دیابتی (NDC)، سالم غیر دیابتی دریافت کننده عصاره کلپوره (ND-TE)، دیابتی حاد (AC)، دیابتی مزمن (CD)، دیابتی مزمن دریافت کننده کلپوره (CD-TE) (تعداد ۱۰ عدد رت در هر گروه وجود داشت)
 * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی مزمن دریافت عصاره کلپوره با گروه دیابتی مزمن (P<0.001)
 # نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی مزمن با گروه کنترل سالم (P<0.001)
 \$ نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه سالم دریافت کننده عصاره کلپوره با گروه کنترل سالم (P<0.001)



کلسترول و LDL به صورت معنی داری (p<0/001) نسبت به گروه سالم دریافت کننده آب معمولی افزایش نشان داد. مقادیر کلسترول از ۵۹/۳۳±۵/۰۶ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی حاد و ۶۸/۶۵±۵/۵۳ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی مزمن دریافت کننده آب معمولی به ۸۳±۸ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی مزمن دریافت کننده عصاره رسید. مقادیر تری گلیسرید از ۶۳/۶۵±۱۲/۶۱ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی حاد و ۱۰۴/۸±۱۳/۵ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه

شکل ۴ میزان تغییرات غلظت کلسترول (الف)، تری گلیسرید (ب)، HDL (ج)، LDL (د) و VLDL (ه) را نشان می‌دهد. همانطور که ملاحظه می‌شود ده روز و هشت هفته پس از القای دیابت غلظت کلسترول، تری گلیسرید، LDL و VLDL نسبت به گروه سالم دریافت کننده آب معمولی افزایش معنی داری (p<0/001) پیدا کرد اما تجویز عصاره آبی - الکلی کلپوره به مدت هشت هفته سبب کاهش معنی داری (p<0/001) در میزان تری گلیسرید و VLDL گردید اما میزان



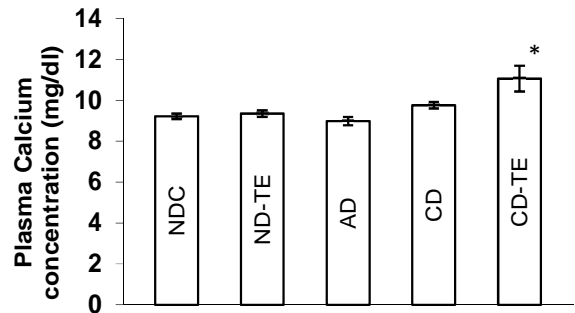
ب

شکل ۵- تغییرات غلظت کلسیم (الف) و منیزیم (ب) پلاسما و کسر کلسیم بر منیزیم (ج) پس از هشت هفته در گروه‌های سالم غیر دیابتی (NDC)، سالم غیر دیابتی دریافت کننده عصاره کلپوره (ND-TE)، دیابتی حاد (AC)، دیابتی مزمن (CD)، دیابتی مزمن دریافت کننده کلپوره (CD-TE) (تعداد ۱۰ عدد رت در هر گروه وجود داشت)

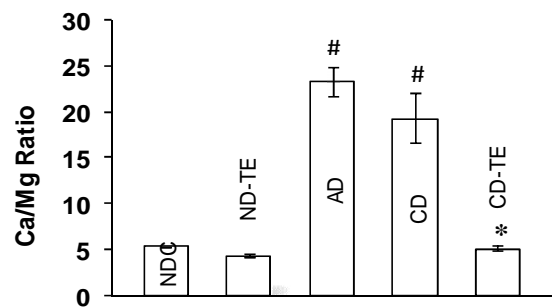
* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی مزمن دریافت کننده کلپوره با گروه دیابتی مزمن ($P < 0.001$)

نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی مزمن و حاد با گروه کنترل سالم ($P < 0.001$)

\$ نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه سالم دریافت کننده عصاره کلپوره با گروه کنترل سالم ($P < 0.001$)



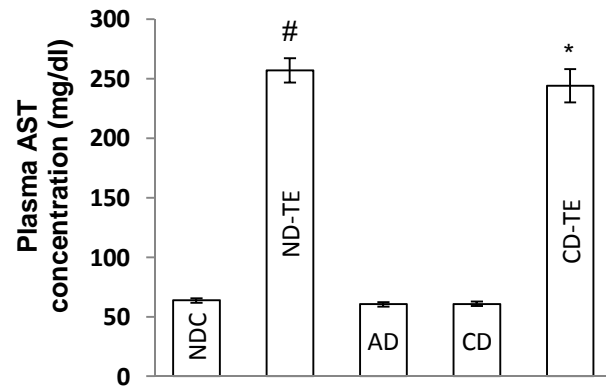
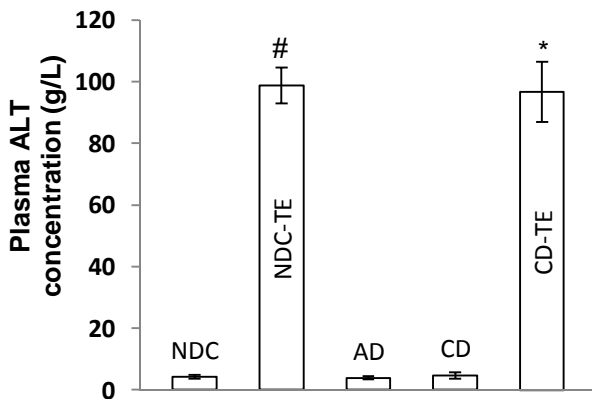
الف



ج

شده است. به ترتیب میزان کلسیم سرم در گروه‌های دیابتی دریافت کننده عصاره و آب معمولی ($11/06 \pm 0/62$) و $9/76 \pm 0/16$ (mg/dl) بود در حالیکه در گروه سالم دریافت کننده آب معمولی $9/22 \pm 0/12$ است. غلظت کلسیم در گروه سالم دریافت کننده عصاره $9/35 \pm 0/16$ mg/dl بود که تفاوت معنی داری را با گروه دیابتی دریافت کننده عصاره نشان می‌دهد ($p < 0/01$) (شکل ۵ الف). همانطور که در شکل ۵ ب نشان داده شده است غلظت منیزیم در گروه‌های دیابتی حاد و دریافت کننده آب معمولی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری ($p < 0/01$) را نشان می‌دهد و این مقادیر به ترتیب در گروه‌های دیابتی حاد و دریافت کننده آب معمولی $0/46 \pm 0/082$ ، $0/35 \pm 0/035$ میلی گرم بر دسی لیتر در مقابل $1/73 \pm 0/011$ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه سالم دریافت کننده آب معمولی است. غلظت منیزیم در گروه سالم دریافت کننده عصاره نسبت به گروه سالم دریافت کننده آب معمولی به طور معنی داری ($p < 0/01$) افزایش نشان داده است در حالیکه در گروه دیابتی دریافت کننده عصاره نسبت به گروه دیابتی حاد و دریافت کننده آب معمولی و سالم دریافت کننده

دیابتی در یافت کننده آب معمولی به $50/25 \pm 8/33$ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی دریافت کننده عصاره رسید. مقادیر LDL از $30/88 \pm 6/51$ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی حاد و $56/72 \pm 4/72$ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی دریافت کننده آب معمولی به $42/51 \pm 7/62$ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی دریافت کننده عصاره رسید. مقادیر VLDL از $12/73 \pm 2/52$ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی حاد و $20/96 \pm 2/7$ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی دریافت کننده آب معمولی به $8/93 \pm 1/48$ میلی گرم بر دسی لیتر در گروه دیابتی دریافت کننده عصاره رسید. همانطور که نتایج نشان می‌دهد ده روز و هشت هفته پس از القای دیابت غلظت HDL نسبت به گروه سالم دریافت کننده آب معمولی کاهش معنی داری ($p < 0/01$) یافت اما تجویز عصاره آبی- الکی کلپوره در حیوانات دیابتی به مدت هشت هفته سبب افزایش معنی داری ($p < 0/01$) در غلظت HDL شد. نتایج این مطالعه حاکی از آن است که تجویز عصاره کلپوره در حیوانات دیابتی به مدت هشت هفته سبب افزایش میزان کلسیم پلاسما در مقایسه با گروه‌های سالم و دیابتی دریافت کننده آب معمولی



ب

الف

شکل ۶- تغییرات غلظت AST (الف) و ALT (ب) پس از هشت هفته در گروه‌های سالم غیر دیابتی (NDC)، سالم غیر دیابتی دریافت کننده عصاره کلپوره (ND-TE)، دیابتی حاد (AD)، دیابتی مزمن (CD)، دیابتی مزمن دریافت کننده کلپوره (CD-TE) (تعداد ۱۰ عدد رت در هر گروه وجود داشت) * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه دیابتی مزمن دریافت کننده عصاره کلپوره با گروه‌های سالم غیر دیابتی و دیابتی حاد و مزمن ($P < 0.001$) # نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه سالم غیر دیابتی دریافت کننده عصاره کلپوره با گروه‌های سالم غیر دیابتی و دیابتی حاد و مزمن ($P < 0.001$)

میزان قند خون را پس از هشت هفته نسبت به گروه دیابتی دریافت کننده آب معمولی و همین‌طور نسبت به اولین روز تجویز به طور معنی داری کاهش دهد. علاوه بر این تری گلیسرید و VLDL را در مقایسه با گروه دیابتی کنترل نشده کاهش معنی داری داد در صورتی که کلسیم، منیزیم، کلسترول، LDL و HDL نسبت به گروه دیابتی کنترل نشده افزایش معنی داری را نشان داد همچنین آزمون تحمل گلوکز نیز نسبت به گروه دیابت کنترل نشده هشت هفته پس از درمان به حالت طبیعی بازگشت. کلپوره توسط بسیاری از مردم به عنوان ضد التهاب، ضد درد، آنتی میکروبیال، محافظ سلول‌های کبدی و کاهنده قند خون و چربی خون مصرف می‌شود [۱۱].

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز یک گرم در لیتر عصاره کلپوره به حیوانات دیابتی به مدت هشت هفته قادر است میزان قند خون را کاهش دهد. اثرات کاهش دهنده قند خون کلپوره توسط بسیاری از محققین نیز نشان داده شده است [۵، ۶، ۱۱، ۱۴، ۲۶] اما در برخی از مطالعات نیز نشان داده شده است که کلپوره تأثیری بر روی قند خون ندارد [۹]. که شاید علت آن تفاوت در نوع گونه گیاه آنها با مطالعه ما باشد. مطالعات قبلی ما نشان داد که کلپوره سبب افزایش ترشح انسولین در پانکراس ایزوله می‌شود [۱۱] و در این مطالعه با توجه به تست تحمل گلوکز شاید بتوان بر این باور باشیم که عصاره کلپوره بتواند سبب اصلاح سلولهای بتا پانکراس که

آب معمولی افزایش معنی داری ($p < 0.001$) داشته است.

همانطور که در شکل ۵ چ دیده می‌شود دو ماه پس از القای دیابت کسر کلسیم بر منیزیم در گروه دیابتی مزمن (۱۹/۳±۲/۶۵) به طور معنی داری ($p < 0.001$) نسبت به دو گروه‌های سالم و دیابتی مزمن دریافت کننده عصاره افزایش یافته است در حالیکه در گروه دیابتی مزمن دریافت کننده عصاره این کسر (۵/۰۴±۰/۲۸) به طور معنی داری ($p < 0.001$) نسبت به گروه دیابتی حاد و مزمن کاهش یافته است.

نتایج این مطالعه نشان دهنده آن است که تجویز عصاره کلپوره در حیوانات سالم غیر دیابتی و دیابتی به مدت هشت هفته سبب افزایش میزان آنزیم‌های کبدی به طور معنی داری شده است ($p < 0.001$). به طوری که سطح آنزیم AST از ۶۳/۶۲±۱/۸ گرم در لیتر در گروه سالم غیر دیابتی به ۲۴۴±۱۳/۹ گرم در لیتر در گروه دیابتی مزمن دریافت کننده عصاره و ۲۵۶/۶۷±۱۰/۳ در گروه غیر دیابتی دریافت کننده عصاره رسید. همچنین سطح آنزیم ALT از ۴/۲۵±۰/۶ گرم در لیتر در گروه سالم غیر دیابتی به ۹۶±۱۳/۹ گرم در لیتر در گروه دیابتی مزمن دریافت کننده عصاره و ۹۸/۷۵±۵/۷ گرم در لیتر در گروه غیر دیابتی دریافت کننده عصاره رسید (شکل ۶).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز عصاره کلپوره توانست

شناخته نشده است و دیورز اسمزی ایجاد شده در دیابت یکی از دلایل کاهش غلظت منیزیم است [۲]. اما به دنبال تجویز عصاره کلپوره غلظت منیزیم پلاسما افزایش یافته و به حد نرمال باز گشت. اما نکته ای که حائز اهمیت است این است که تجویز عصاره در حیوانات سالم نیز سبب افزایش غلظت منیزیم پلاسما شده است و از آنجایی که برخی از مطالعات کاهش منیزیم پلاسما را ریسکی برای ابتلا به دیابت می دانند [۱، ۱۹، ۲۱] بنابراین شاید از نتایج این مطالعه بتوان این طور نتیجه گیری کرد که استفاده از این عصاره به عنوان یک مکمل غذایی در افراد سالم می تواند ریسک ابتلا به دیابت را کاهش دهد اما چون نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز این عصاره در حیوانات سالم و دیابتی سبب افزایش آنزیم های کبدی می شود شاید نتوان از آن استفاده کرد. ما در این مطالعه همچنان نشان دادیم که تجویز عصاره کلپوره در حیوانات دیابتی سبب افزایش غلظت کلسیم پلاسما می شود اما نکته مهم این است که به دنبال تجویز عصاره کلپوره به مدت هشت هفته غلظت منیزیم پلاسما افزایش یافته و این امر سبب کاهش کسر کلسیم بر منیزیم شده است. مطالعات مختلف نشان داده اند که کسر کلسیم بر منیزیم به عنوان معیاری برای آترواسکلروز در عروق مطرح است [۱۴]. افزایش این کسر نشان دهنده این مسئله است که عروق بدن دچار آترواسکلروز هستند. ما در این مطالعه نشان دادیم که کسر کلسیم بر منیزیم هشت هفته پس از القای دیابت به طور معنی داری افزایش می یابد علت این افزایش شاید کاهش غلظت منیزیم پلاسما به دنبال القای دیابت باشد که با نتایج قبلی ما هماهنگی دارد [۱۹].

در مطالعه ما دیده شد که سطح آنزیم های کبدی به دنبال درمان با کلپوره بالا رفته است که نتایج مشابه نتایج مطالعات شهرکی و همکاران [۱۸، ۲۶] است. نتایج مطالعه نصرتی و همکاران [۱۹] نشان داد که به دنبال درمان با کلپوره سطح آنزیم های کبدی افت پیدا کرده است ولی در مطالعه کریمی و همکاران [۸] دیده شد که درمان با کلپوره تأثیری بر عملکرد کبد و سطح آنزیم ها نداشته است. شاید یکی از دلایل افزایش آنزیم های کبدی در این مطالعه مربوط به شرایط تهیه و ناخالصی های همراه در آن باشد. علاوه بر این در طب سنتی معمولاً به سرد و یا گرم بودن دارو توجه خاصی می شود زیرا

توسط استرپتوزوتوسین آسیب دیده اند شده و ترشح انسولین را افزایش دهد. همان طور که نتایج این مطالعه نشان می دهد که تجویز عصاره کلپوره سبب بهبود آزمون تحمل گلوکز می شود که این نکته نیز توانایی سلول های بتای پانکراس در گروه درمان شده با عصاره را در ترشح انسولین نشان می دهد در حالیکه در گروه دیابت کنترل نشده با تزریق داخل صفاقی گلوکز قند خون بالا می رود ولی به دلیل عدم توانایی پانکراس این حیوانات در ترشح انسولین قند خون نمی تواند پس از دو ساعت به حالت اولیه خود باز گردد. در حالیکه در گروه دریافت کننده عصاره احتمالاً به علت افزایش توانایی پانکراس در ترشح انسولین پس از گذشت ۳۰ دقیقه قند خون کاهش یافته و بعد از دو ساعت کاملاً به حد اولیه خود باز گشته است.

این مطالعه همچنین نشان داد که به دنبال القای دیابت غلظت کلسترول، تری گلیسرید، LDL و VLDL پلاسما افزایش یافته که این موضوع با مطالعات قبلی ما و دیگران که بر روی دیابت صورت گرفته است مطابقت دارد [۷، ۱۹] علت افزایش این دسته از لیپیدها به دنبال القای دیابت کاهش غلظت منیزیم پلاسما می باشد [۱۵] که نتایج این مطالعه نیز این کاهش را نشان داده است. منیزیم به عنوان یک کوفاکتور برای متابولیسم لیپیدها عمل می کند [۷] و همچنین در ترشح صفرا [۱۵] نیز دخیل است بنابراین به دنبال کاهش منیزیم متابولیسم چربی ها در بدن دچار اختلال می گردد. ولی تجویز یک گرم بر لیتر از عصاره کلپوره که به آب آشامیدنی افزوده شده بود به مدت هشت هفته سبب اصلاح غلظت برخی از آنها شد. Stevkof و همکارانش [۲۲] و اسماعیلی و همکارش [۵] مشاهده کردند که درمان با کلپوره تأثیری بر میزان چربی های خون ندارد. در مطالعه نصرتی و همکاران [۱۳] و کریمی و همکاران [۸] دیده شد که به دنبال درمان با کلپوره سطح چربی های خون کاهش معنی داری داشته است ولی در مطالعه شهرکی و همکاران [۱۸] سطح چربی ها افزایش یافت. به طور قطع نمی توان علت اختلاف مطالعات را توجیه کرد شاید یکی از دلایل آن تفاوت در گونه گیاه و یا دوز به کار رفته و یا نحوه تجویز آن باشد.

نتایج ما همچنان نشان داد که به دنبال القای دیابت غلظت منیزیم پلاسما کاهش یافت که با نتایج قبلی ما هماهنگی دارد [۱۹]. علت کاهش منیزیم به دنبال القای دیابت به درستی

دیابتی شود. اما برخی از نتایج حاکی از آن است که استفاده از این گیاه به عنوان یک داروی ضد دیابت و یا یک مکمل غذایی به تنهایی توصیه نمی‌شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از زحمات آقایان مصطفی کاظمی تکنسین آزمایشگاه فیزیولوژی و بالوانه تکنسین آزمایشگاه پاتولوژی به خاطر همکاری‌های صمیمانه اشان سپاسگزاری می‌نمایند.

دارو بر اساس تغییر طبع بیمار تجویز می‌شود. در طب سنتی پزشکان معتقد هستند که برخی از گیاهان که گرم هستند اگر به صورت تنها تجویز شوند سبب افزایش سطح آنزیم‌های کبدی می‌شوند. احتمالاً کلپوره نیز چنین خاصیتی دارد بنابراین اگر همراه با سایر ترکیبات گیاهی خنک تجویز شود شاید اثرات مسمومیت کبدی کمتری داشته باشد.

به طور خلاصه از نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تجویز عصاره کلپوره در حیوانات دیابتی توانست میزان قند خون را کاهش دهد. همچنین عصاره توانست سبب بهبود آزمون تحمل گلوکز و برخی از پروفایل لیپیدها در حیوانات

glycemia. *Diabetes Care* 26 (2003) 810-818.

References

- [1] Altura BM, Altura BT, Cardiovascular risk factors and magnesium: relationships to atherosclerosis, ischemic heart disease and hypertension. *Magn Trace Elem* 10 (1991) 182-192.
- [2] Anetor JI, Senjobi A, Ajose OA, Agbedana EO, Decreased serum magnesium and zinc levels: atherogenic implications in type-2 diabetes mellitus in Nigerians. *Nutr Health* 16 (2002) 291-300.
- [3] Ardestani A, Yazdanparast R, Jamshidi SH, Therapeutic effects of Teucrium polium extract on oxidative stress in pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food* 3 (2008) 525-32.
- [4] Esmaeili MA, Yazdanparast R, Hypoglycemic effect of Teucrium polium: studies with rat pancreatic islets. *J Ethnopharmacol* 1(2004) 27-30.
- [5] Esmaeili MA, Zohri F, Sadeghi H, Antioxidant free radical scavenging activities of Salvia brachyantha and its protective effects of major flavonoids from Teucrium polium on beta-cell destruction in a model of streptozotocin-induced diabetes. *Planta Med* 13 (2009) 1418-20.
- [6] Gillespie KM, Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 175(2006) 165-703.
- [7] Jenkins AJ, Lyons T, Zheng DY, Otvos JD, Lackland DT, Mcgee D, Garvey WT, Klein RL, Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort-Associations with gender and
- [8] Karimi F, Abbasi S, Bateni AR, The effect of Teucrium polium on blood glucose in diabetes mellitus type 2; A comparison with glibenclamide. *Iran south Med J* 2 (1380) 96-103.
- [9] Kasabri V, Afifi FU, Hamdan I, In vitro and in vivo acute antihyperglycemic effects of five selected indigenous plants from Jordan used in traditional medicine. *J Ethnopharmacol* 133 (2011) 888-96.
- [10] Khaksar S, Kesmati M, Rezaie A, Rasekh A, Effect of estrogen on the process of wound healing in diabetic rats. *Physiol Pharmacol* 3 (2010) 242-251.
- [11] Mirghazanfari SM, Keshavarz M, Nabavizadeh F, Soltani N, Kamalinejad M, The effect of Teucrium polium extracts on insulin release from in situ isolated perfused rat pancreas in a newly modified isolation method: the role of Ca²⁺ and K⁺ channels. *Iran Biomed J* 4 (2010) 178-85.
- [12] Müller A, Schott-Ohly P, Dohle C, Gleichmann H, Differential regulation of Th1-type and Th2-type cytokine profiles in pancreatic islets of C57BL/6 and BALB/c mice by multiple low doses of streptozotocin. *Immunobiology* 205 (2002) 35-50.
- [13] Nosrati N, Aghazadeh S, Yazdanparast R, Effects of Teucrium polium on insulin resistance in Naonalcoholicseatohepatitis. *J Acupunct Meridian Stud* 2 (2010) 104-10.
- [14] Ojewole JA, Hypoglycemic and hypotensive effects of Psidium guajava Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract. *Methods Find Exp clin pharmacol* 27 (2005) 689-95.
- [15] Rayssiguier Y, Gueux E, Durlach V, Durlach J, Nassir

- F, Mazur A, Magnesium and the cardiovascular system: I. New experimental data on magnesium and lipoproteins. In: Halpern, M.j. (Ed.), *Molecular biology of atherosclerosis, Proceedings of the 57th European Atherosclerosis Society Meeting*. John Libbey & Company Ltd, Eastleigh (1992) 507-512.
- [16] Satin LS, Kinard TA, Neurotransmitters and their receptors in the islets of Langerhans of the pancreas: what messages do acetylcholine, glutamate, and GABA transmit? *Endocrine* 3 (1998) 213-23.
- [17] Saunders JP, Donner TW, Sadler JH, Levin GV, Makris NG, Effects of acute and repeated oral doses of D-tagatose on plasma uric acid in normal and diabetic humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 29 (1999) S57-S65.
- [18] Shahraki MR, Arab MR, Mirimokaddam E, Palan MJ, The effect of Teucrium polium (Calpoureh) on liverfunction, serum lipids and glucose in diabetic male rats. *Iran Biomed J* 1 (2007) 65-68.
- [19] Soltani N, Keshavarz M, Dehpour AR, Effect of oral magnesium sulfate administration on blood pressure and lipid profile in streptozocin diabetic rat. *Eur J Pharmacol* 560 (2007) 201-5.
- [20] Soltani N, Kumar M, Glinka Y, Prud'homme GJ, Wang Q, Gene therapy of diabetes using a novel GLP-1/IgG1-Fc fusion construct normalizes glucose levels in db/db mice. *Gene Ther* 14 (2007) 162-72.
- [21] Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, ZahedAsl SZ, Dehpour AR, Relaxatory effect of magnesium on mesenteric vascular beds differs from normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 508 (2005) 177-81.
- [22] Stevkof G, Kulevanova S, Miova B, Dinevska S, Molgaard P, Jager AK, Josefson K, Effects of *Teucrium polium* spp. *capitatum* flavonoids on the lipid and carbohydrate metabolism in rats. *Pharm Biol* 49 (2011) 885-92.
- [23] Stumvoll M, Goldstein BJ, TimonHaeften WV, Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365 (2005) 1333-46.
- [24] Sun N, Yang G, Zhao H, Savelkoul HF, An L, Multidose streptozotocin induction of diabetes in BALB/c mice induces a dominant oxidative macrophage and a conversion of TH1 to TH2 phenotypes during disease progression. *Mediators Inflamm* 31 (2005) 202-9.
- [25] Taniguchi H, Okada Y, Seguchi H, Shimada C, Seki M, Tsutou A, Baba S, High concentration of gamma-aminobutyric acid in pancreatic beta cells. *Diabetes* 28 (1979) 629-33.
- [26] Vahidi AR, Dashti-moghadam MH, Bagheri M, The effect of Teucriumpolium Boiled extract in diabetic rats. *Iran J of diabetes and obesity* 2 (2010) 27-32.