اثر پالماتین هیدروکلراید بر برخی فاکتورهای بیوشیمیایی سرم در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

پیراسته نوروزی[۱]، حمید کلالیان مقدم[۲*]، ویدا حجتی[۱]

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران
۲- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران
*نویسنده مسئول مکاتبات: h.kalalian@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۳/۲/۳

چکیده

بیماری دیابت اختلالی است متابولیکی که از دیرباز گریبان‌گیر نوع بشر بوده است و شیوع بالایی در سراسرجهان دارد. استرس اکسیداتیو به میزان زیادی با ایجاد دیابت و عوارض ناشی از آن در ارتباط می‌باشد. عوامل آنتی‌اکسیدان به خصوص با منشا گیاهی در پیشگیری از عوارض دیابت بسیار حائز اهمیت می‌باشند. هدف از این مطالعه، ارزیابی تاثیر پالماتین هیدروکلراید بر برخی فاکتورهای بیوشیمیایی سرم در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می‌باشد. در این تحقیق، ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۴۰ گرم، به طور تصادفی انتخاب و به چهار گروه کنترل، غیردیابتی تیمار شده با پالماتین هیدروکلراید، دیابتی و دیابتی تیمار شده با پالماتین هیدروکلراید تقسیم شدند. دیابت با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین با دوز ۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم القا و یک هفته پس از تزریق، تیمار با پالماتین هیدروکلراید با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به مدت شش هفته و به صورت زیرجلدی انجام شد. آسیب‌های بیضه‌ای بوسیله رنگ-آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین مشخص شد و فاکتورهای بیوشیمیایی و هورمونی خون مورد سنجش قرار گرفت. داده‌ها با نرم‌افزار Prism-5.0 و آزمون‌های یکطرفه ANOVA و توکی تجزیه و تحلیل شدند. نتایج نشان داد که دیابت با ایجاد استرس‌های اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد، باعث افزایش گلوکز و کاهش انسولین اختلال در چربی‌های خون یعنی افزایش تری‌گلیسرید و کلسترول می‌شود. در نمونه های تیمارشده با پالماتین این عوارض بهبود یافته، همچنین میزان گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید کاهش یافته ($P\leq ۰/۰۰۱$) و باعث افزایش انسولین ($P\leq ۰/۰۰۱$) شده است. با توجه به نتایج بدست‌آمده، پالماتین هیدروکلراید دارای اثر پایین‌آورندگی قند و چربی در خون موش‌های صحرایی دیابتی است که این اثر می‌تواند برای کاستن عوارض قلبی- عروقی ناشی از دیابت قندی مورد توجه قرار گیرد.

کلمات کلیدی: دیابت، موش صحرایی، پالماتین، کلسترول، گلوکز

مقدمه

بیماری دیابت ناشی از اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها است که بر اثر فقدان ترشح انسولین یا کاهش حساسیت بافت‌ها به انسولین ایجاد می‌شود [۱]. این بیماری عوارض حاد و مزمن بسیاری بر اندام‌های مختلف دارد و اختلالاتی چون نوروپاتی، نفروپاتی [۱] و رتینوپاتی [۵]، اختلال در رفتارهای جنسی و بافت تولیدمثلی [۶] ایجاد می‌کند. افزایش سطح برخی لیپیدها در این بیماری با افزایش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی همراه است. افزایش قندخون از چند مسیر جداگانه استرس اکسیداتیو را القا می-نماید. از جمله می‌توان عدم تعادل اکسیداسیون و احیاء، افزایش، فعالیت آلدوز ردوکتاز [۶]، افزایش محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون [۴]، تغییر در فعالیت پروتئین کینازC،

Archive of SID
www.SID.ir

اختلال در تعادل پروستانوئیدها [۴] و افزایش تولید سوپر اکسیدهای میتوکندریایی را نام برد [۳]. به طور کلی دیابت با ایجاد رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو، منجربه اکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA می‌گردد و اختلال در عملکرد DNA میتوکندریایی از بارزترین آسیب‌های متابولیسمی این بیماری می‌باشد. از این رو به منظور برطرف کردن آسیب‌های اکسیداتیو، محققان از داروهای متعدد با خاصیت آنتی‌اکسیدانی از جمله ویتامین E، ویتامین C و بتاکاروتن استفاده نموده‌اند [۱۷]. پالماتین هیدروکلراید یک پروتوبربرین از گروه الکالوئیدها است که در ریشه، ریزوم و پوست ساقه خانواده‌های گیاهان متعددی از جمله *Berberis aristata*، *Coptidis rhizome*، *Coptis chinensi franchs* یافت شده است. همچنین گیاه زرشک خاردار (*Berberis aristata*) که در طب هندوستان به عنوان Daruharidra شناخته می‌شود، به طور گسترده در سیستم‌های مختلف طب سنتی برای درمان انواع بیماری‌ها از جمله بیماری‌های چشم، گوش، رماتیسم، یرقان، دیابت، اختلالات معده، پوست، تب مالاریا و به عنوان نیروبخش استفاده شده است [۱۳] نیز در طب سنتی شرق آسیا، از این گیاهان به عنوان دارو در درمان اسهال و التهاب روده و معده استفاده شده است [۱۶]. پالماتین دارای آثار آنتی‌اکسیدان، ضدالتهابی، ضدمالاریا، ضد میکربی، ضد سرطان، آرام بخشی و کاهنده قند و چربی خون است [۱۳]. پالماتین در بافت میوکارد موش‌های صحرایی تحت ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون، به مقدار قابل توجهی میزان سوپراکسید دسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) را افزایش داد. SOD یک آنزیم آنتی‌اکسیدان است که تبدیل O_2^- (سوپراکسید) را به H_2O_2 و O_2 کاتالیز می‌کند. بنابراین پالماتین می‌تواند آزادسازی رادیکال‌های آزاد را طی ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون کاهش دهد [۱۶] در دیابت ملیتوس گلوکز بالا به راحتی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان GPx، SOD و CAT را غیرفعال می‌کند. قند بالا و گلایکه شدن این پروتئین‌ها، سبب استرس اکسیداتیو می‌شود که خود سبب پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود [۱۵]. شایان ذکر است که عصاره کاپتیس ریزوم و عناصر فعال آن نظیر پالماتین، پراکسی نیتریت را پاکسازی می‌کند و سلول‌ها را از آسیب ناشی از پراکسی نیتریت محافظت می‌کند [۱۴]. همچنین در بررسی عصاره *بربریس آریستاتا* و اجزای زیستی فعال آن از جمله پالماتین آشکار شد که به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی عصاره گیاه، موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان محافظت قابل ملاحظه‌ای در برابر انواع واکنش‌گر اکسیژن بدست آوردند [۱۴]. این ترکیب علاوه بر کاهش قابل ملاحظه قند خون (بدون اثر هایپوگلایسمی در گروه کنترل)، فعالیت کاتالاز، سوپراکسیدار دسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد و پراکسیداسیون لیپید را کاهش می‌دهد [۱۵].

مواد و روش کار

جهت انجام مطالعه از ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن متوسط ۴۰ ± ۲۴۰ گرم، تهیه شده از مؤسسه پاستور کرج استفاده شد. حیوانات در حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی واحد شاهرود در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و میزان رطوبت ۳۰٪ نگهداری شدند. این شرایط طی آزمایش نیز حفظ گردید. موش‌ها به منظور انطباق با محیط، از یک هفته قبل از شروع آزمایش، در محیط حیوانخانه قرار گرفتند. در طول مطالعه جهت تغذیه آنها از غذای مخصوص موش (غذای فشرده) و آب آشامیدنی شهری در داخل ظروف آب‌خوری مخصوص استفاده گردید و حیوانات به طور آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. موش‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی کنترل دیابتی، دیابتی تیمارشده با پالماتین هیدروکلراید، کنترل سالم و غیردیابتی تیمارشده با پالماتین هیدروکلراید تقسیم شدند.

Archive of SID

www.SID.ir

داروهای به کار رفته در این آزمایش شامل پالماتین هیدروکلراید (SC-۲۰۵۷۸۸) و استرپتوزوتوسین (S0۱۳۰) بودند، که پالماتین هیدروکلراید از شرکت سانتا کروز بیوتکنولوژی آمریکا و استرپتوزوتوسین (STZ) از شرکت سیگما کتامین (k113) و زایلزین (x1251) خریداری شد. القای دیابتی با تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (۵۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) حل شده در بافر سیترات (۰/۰۵ مولار با PH= ۴/۵) دیابتی شدند. جهت حصول اطمینان از دیابتی شدن موش‌ها ۷۲ ساعت بعد از تزریق STZ، سنجش قند خون با استفاده از خون سیاهرگ دمی و به کمک دستگاه Glucoard 01 انجام شد و موش‌های صحرایی دارای قند خون بالاتر از ۳۰۰mg/dl به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. موش‌ها در گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند. گروه دوم و نیز گروه چهارم یک هفته پس از القای دیابت، روزانه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از داروی پالماتین هیدروکلراید (حل شده در آب مقطر) را به صورت زیرجلدی (شکل ۲-۲) دریافت نمودند و محل تزریق روزانه تعویض شد. با نمونه‌گیری از سیاهرگ دمی میزان قند خون در هفته‌های ۱، ۳، ۵ و ۷ پس از تزریق استرپتوزوتوسین سنجش شد. از حیوانات در یک نوبت پس از اتمام دوره‌ی آزمایش جهت اندازه گیری فاکتورهای بیوشیمیایی و هورمونی خونگیری به عمل آمد. قبل از خونگیری حیوانات با تزریق مواد هوشبری کتامین و دیازپام به صورت درون صفاقی بیهوش شدند. سپس حیوانات بر روی تخته تشریح فیکس شده و خون مستقیماً از قلب آنها گرفته شد. خون گرفته شده درون لوله آزمایش ریخته شد و در انکوباتور قرار گرفت تا تشکیل لخته دهد سپس نمونه‌ها به مدت ۱۰-۵ دقیقه در دستگاه سانتریفوژ با دور 3000 rpm قرار گرفتند تا سرم آنها جدا شود.

اندازه‌گیری سطح هورمون‌ها و انسولین به وسیله کیت Monobind تهیه شده در کشور آلمان و به روش الیزا انجام شد. سایر فاکتوری‌های بیوشیمیایی توسط کیت پارس آزمون با دستگاه فتومتر اندازه‌گیری شد. محاسبه آماری داده-ها با نرم‌افزار-prism-5.0 و آزمون‌های one way ANOVA و توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نمودار۱ نشان می‌دهد وزن موش‌های گروه کنترل تیمار با دارو در مقایسه با گروه کنترل در هفته هفتم کاهش معنی-داری داشته است ($P \leq$ ۰/۰۰۱). این میزان در گروه دیابتی تیمار با دارو از هفته پنجم به بعد افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داده ($P \leq$۰/۰۰۱) و از هفته سوم کاهش معنی‌دار وزن نسبت به گروه کنترل تیمار با دارو مشاهده گردید ($P <$ ۰/۰۱). همچنین در وزن گروه کنترل دیابتی از هفته سوم به بعد کاهش آماری معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($P \leq$ ۰/۰۰۱).

در نمودار ۲، میزان قند خون درگروه دیابتی تیمار با دارو از هفته سوم به بعد کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل دیابتی نشان داد ($P <$ ۰/۰۵).

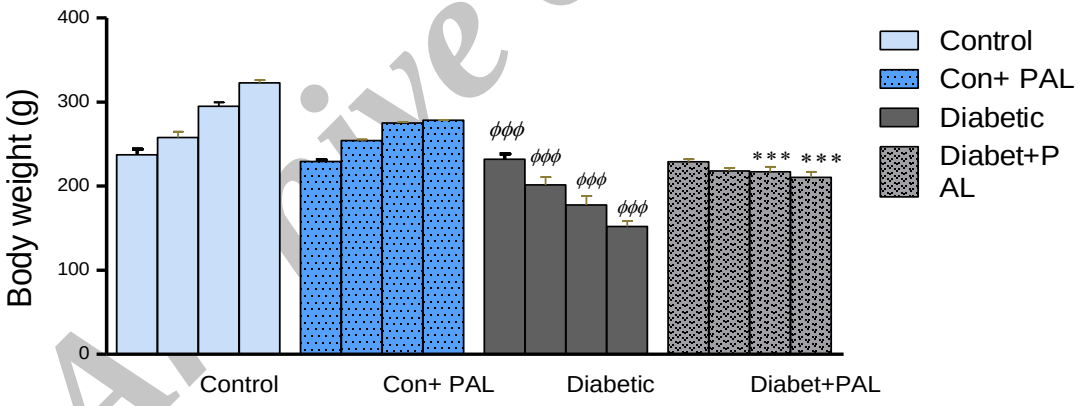
نمودار۳ میزان انسولین بین گروه دیابت و کنترل را نشان می‌دهد که دیابت سبب کاهش معنی‌دار در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل شده است ($P \leq$ ۰/۰۰۱). همچنین کاهش انسولین در گروه دیابتی تیمار با دارو نیز نسبت به گروه کنترل تیمار با دارو کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P \leq$ ۰/۰۰۱). در گروه دیابتی تیمار با دارو، انسولین نسبت به گروه دیابتی افزایش یافته و میزان انسولین در گروه کنترل تیمار با دارو نسبت به کنترل کاهش یافته اما معنی‌دار نیست. مقدار انسولین در گروه دیابتی تیمار با دارو نسبت به گروه دیابتی افزایش یافته و معنی‌دار است.

نمودار ۴ مقایسه میزان کلسترول سرم خون بین گروه دیابتی و کنترل را نشان می‌دهد که دیابت سبب افزایش آن در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل و گروه کنترل تیمار با دارو شده

Archive of SID

www.SID.ir

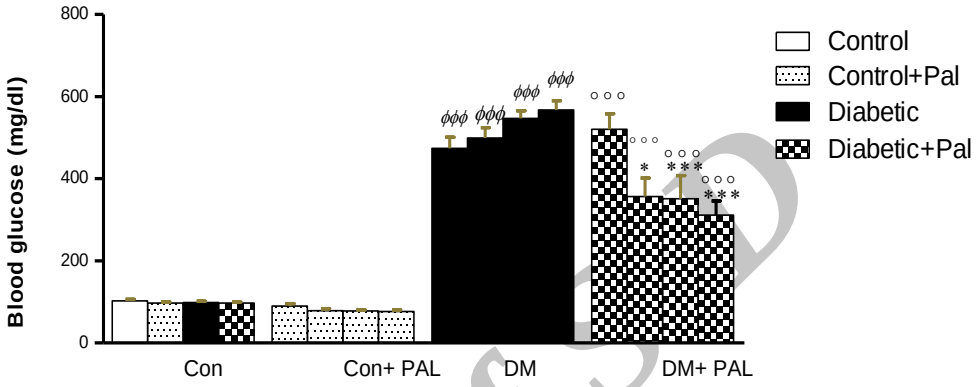
است ($P \leq ۰/۰۰۱$). در گروه دیابتی تیمار با دارو، کلسترول خون نسبت به گروه دیابتی تا حدود نزدیک به گروه کنترل کاهش یافته و این مقدار معنی‌دار است ($P \leq ۰/۰۰۱$). بعلاوه اختلاف کلسترول بین گروه دیابت تیمار با دارو و گروه کنترل تیمار با دارو افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد ($P \leq ۰/۰۰۱$). در گروه کنترل تیمار با دارو کاهش معنی-داری نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود ($P \leq ۰/۰۰۱$). نمودار ۵ مقایسه میزان تری‌گلیسرید خون بین گروه دیابتی و کنترل را نشان می‌دهد که دیابت سبب افزایش معنی‌دار در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل شده است ($P \leq ۰/۰۰۱$). همچنین تری گلیسرید در گروه دیابت تیمار با دارو نسبت به گروه کنترل تیمار با دارو اختلاف معنی‌داری نشان می‌دهد ($P \leq ۰/۰۰۱$). در گروه دیابت تیمار با دارو نسبت به گروه دیابتی کاهش معنی‌داری مشخص شده است ($P \leq ۰/۰۰۱$).



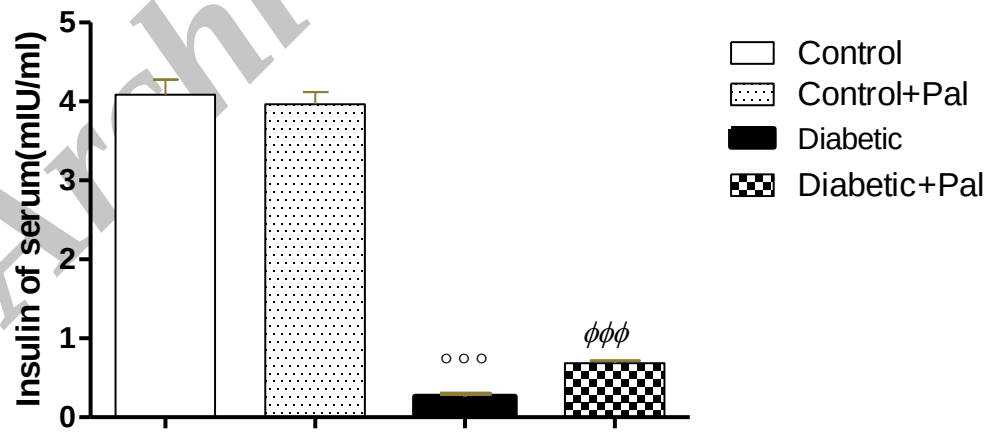
نمودار۱ـ وزن در هفته اول، هفته سوم، پنجم و هفتم بین گروه کنترل و دیابت. تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با ϕϕϕ و تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با *** و تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل تیمار با دارو در سطح $P <۰/۰۱$ را با ∞و در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با ∞∞ نشان داده شده است.

Archive of SID

www.SID.ir

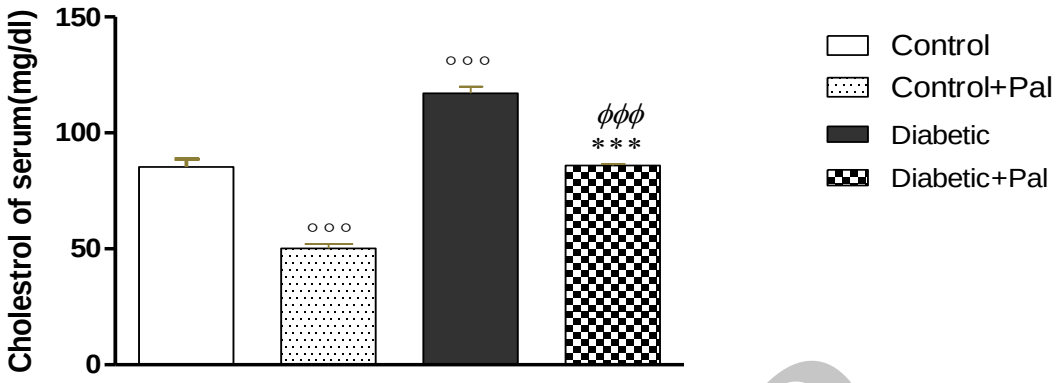


نمودار ۲ـ قند خون در هفته اول، هفته سوم، پنجم و هفتم بین گروه‌های کنترل و دیابت. ارزیابی میزان قند خون گروه‌ها هر دو هفته یک بار، نشان داد که گروه دیابتی تیمار با دارو از هفته سوم به بعد، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی و گروه دیابتی در تمام هفته‌ها افزایش معنی‌داری ($P \leq ۰/۰۰۱$) نسبت به گروه کنترل داشت. تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ را با ϕϕϕ و تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی در سطح $P < ۰/۰۵$ با * و در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با *** نشان داده شده است.

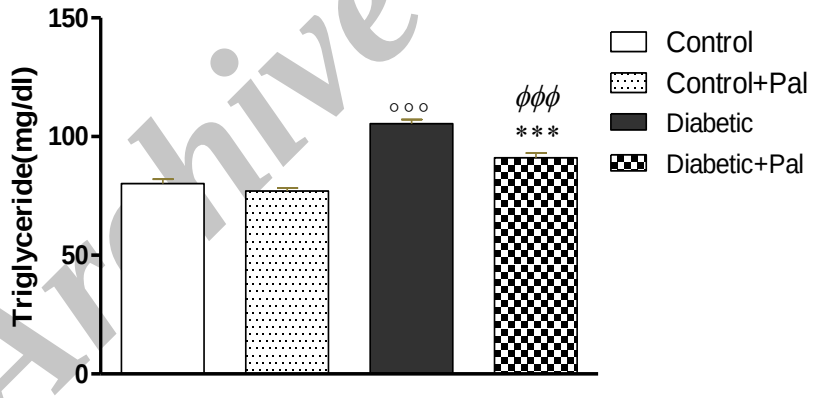


نمودار ۳ـ میزان انسولین سرم خون بین گروه‌های دیابت و کنترل. تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با ∘∘∘ و تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با ϕϕϕ نشان داده شده است. تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل تیمار با دارو در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با *** نشان داده شده است.

www.SID.ir



نمودار ۴ـ میزان کلسترول سرم خون بین گروه‌های دیابت و کنترل. دیابت سبب افزایش در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل وگروه کنترل تیماربا دارو شده است ($P \leq ۰/۰۰۱$). تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با °°°و تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با ϕϕϕ و تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل تیمار با دارو در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با *** نشان داده شده است.



نمودار۵ـ میزان تری گلیسرید سرم خون بین گروه دیابت و کنترل. تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با °°° و تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با ϕϕϕ و تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل تیمار با دارو در سطح $P \leq ۰/۰۰۱$ با *** نشان داده شده است.

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد، پالماتین سبب کاهش گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید و افزایش میزان انسولین سرم خون در گروه‌های درمانی می‌شود. شواهد موجود مشخص کرد که استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی به دلیل تولید بیش از حد اکسیژن باز فعال شده (Ros) افزایش می‌یابد که در نتیجه باعث کاهش کارآیی دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌شود [۱۹].

Archive of SID
www.SID.ir

اکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و ماکرومولکول‌های دیگر در طول گسترش دیابت اتفاق می‌افتد [۲]. موتاسیون در DNA میتوکندریایی، همچنین در بافت‌های دیابتی گزارش شده است، که یک نوع استرس اکسیداتیو وابسته به آسیب میتوکندریایی است [۲]. پالماتین یک آلکالوئید گیاهی است که در طب سنتی چین و هند بکار می‌رفته است و به عنوان یک داروی ضد افزایش قند خون در چین بوسیله بسیاری از پزشکان تجویز می‌شود. واکنش‌های مشخصی را با متابولیسم چربی و کربوهیدرات نشان داده است. مطالعات قبل و بعداز تشخیص بیماری نشان داده است پالماتین اثرات بسیاری بر هومئوستاز گلوکز دارد. در واقع پالماتین بیان mRNA گیرنده انسولین را از طریق پروتئین کیناز وابسته به سایکلین به عنوان یک پروموتور در کشت‌های سلولی کبد انسان و ماهیچه اسکلتی افزایش می‌دهد [۱۶]. پالماتین نشان داده که قادر است از تخریب سلول‌های β و همچنین پانکراس در مقابل استرس اکسیداتیو در رت‌های دیابتی حمایت کند [۱۵]. با توجه به خواص ذکر شده در پژوهش حاضر این دارو به عنوان عاملی که از دو طریق، غیرمستقیم با اثرات کاهنده قند خون و در نتیجه کاهش استرس اکسیداتیو واثرات مخرب آن و مستقیم از طریق اثر بر واکنش‌های متابولیسمی درون سلولی، سبب بهبود آسیب بافتی ناشی از دیابت می‌گردد، تجویز شد. پالماتین اثرات مهاری بر روی لیپواکسیژناز [۱۵] و گزانتین اکسیداز [۱۵]، دو منبع مهم ایجادکننده ROS نشان داده است که بیانگر خاصیت آنتی-اکسیدان آن می‌باشد. مطالعات نشان داده است که پالماتین می‌تواند از اکسیداسیون LDL ناشی از حضور $Ca2+$ جلوگیری کرده و از عملکرد معیوب سلول، ناشی از LDL اکسیدشده محافظت کند [۱۷]. پالماتین به طور بارزی سبب افزایش فعالیت سوپراکسید دسموتاز شده و تشکیل سوپراکسید آنیون و مالوندی‌آلدئید (MDA) را کاهش می-دهد [۷]. بعلاوه پالماتین اثرات مخرب H_2O_2 را بوسیله افزایش توانایی زیست سلول، تولیدNO، فعال‌سازی سوپراکسید دسموتاز، و کاهش آزادسازی لاکتیک اسید دهیدروژناز و MDA، مهار می‌کند [۱۷]. این مکانیسم‌ها سبب کنترل استرس اکسیداتیو و در نتیجه بهبود عوارض مخرب رادیکال‌های آزاد بر بافت شده سبب بازسازی سلول‌های بافت بیضه می‌گردد. در مورد مطالعات آزمایشگاهی و ایجاد دیابت تجربی نیز مشخص شده است که تاثیر این بیماری بر غده هیپوفیز منجر به کاهش هورمون آزاد کننده گنادوتروپین می‌شود [۴]. همچنین تجویز GnRH اگزوژن به موش‌های دیابتی افزایش سطح گنادوتروپین‌های هیپوفیزی را به دنبال دارد [۴]. برخی گزارشات حاکی از آن است که ضایعات نوروآندوکرینی ناشی از دیابت، در هیپوتالاموس که هدایت فعالیت‌های هورمونی را به عهده دارد، اتفاق می‌افتد [۴]. شاید یک عامل اصلی مداخله کننده دیگر در این گرفتاری نقص در ترشح انسولین باشد که در بیماری دیابت بروز می نماید. زیرا این هورمون در تنظیم فعالیت‌های هیپوفیزی-گنادی دارای نقش محوری است [۵]. تحقیقات نیز نشان داده است که در غیاب انسولین، توانایی سلول‌های لب قدامی هیپوفیز در استفاده‌ی از گلوکز کاهش یافته و از این طریق به کاهش GnRH می‌انجامد [۶]. سنجش میزان قند خون نشان‌دهنده کاهش در گروه درمانی نسبت به گروه دیابتی بوده بعلاوه مقدار انسولین که در نمونه‌های دیابتی بطور معنی‌داری کاهش یافته بوده در گروه درمانی افزایش یافته است. پالماتین از چند مسیر سبب کنترل قند خون می‌شود. پالماتین ممکن است یک اثر مستقیم ضعیف بر ترجمه یا بیان ناقل‌های گلوکز داشته باشد. در حضور انسولین پالماتین قادر است مصرف و جذب گلوکز وابسته به انسولین را افزایش دهد، پالماتین قادر به تحریک ترجمه GLUT4 می‌باشد [۱۹]. همچنین پالماتین قادر به افزایش بیان GLUT1 می‌باشد [۱۹]. این مطالعه همچنین پیشنهاد می-

Archive of SID

www.SID.ir

کند که این مهار خفیف عملکرد میتوکندریایی ممکن است به بهبود حساسیت به انسولین کمک کند. پالماتین ممکن است سبب کاهش جذب گلوکز در روده شود. این موضوع شگفت‌آور است که پالماتین همچنین به عنوان یک مهار کننده گلوکوزیداز عمل می‌کند. گلوکوزیداز یک آنزیم روده-ای است که برای هضم کربوهیدرات‌هایی همچون شکر و نشاسته به مونوساکاریدها بکار می‌رود. مهار این آنزیم سبب توقف جذب کربوهیدرات‌های رژیم غذایی می‌شود. انتقال گلوکز از خلال اپی تلیوم روده‌ای نیز پس از مصرف پالماتین کاهش می‌یابد [۱۹]. این دو رویداد ممکن است سبب کنترل گلوکز خون توسط پالماتین شوند. پالماتین حساسیت به انسولین، ترشح انسولین و بازسازی در سلول-های β را بخوبی فعالیت آنتی‌اکسیدان در موش‌های مورد آزمایش نشان داد بعلاوه پالماتین فعالیت سوپراکسید دسموتاز پانکراس را به مقدار نزدیک به حد نرمال بازگرداند [۱۷]. کمبود انسولین سبب لیپولیز اندوخته چربی و آزادسازی اسیدهای چرب می‌شود. مهمترین اثر فقدان انسولین این است که آنزیم لیپاز حساس به هورمون در سلول‌های چربی به شدت فعال می‌شود و باعث هیدرولیز تری‌گلیسریدهای اندوخته و آزادسازی مقدار زیادی اسید چرب و گلیسرول به گردش خون می‌گردد. زیاد بودن اسیدهای چرب پلاسما در کمبود انسولین باعث افزایش تبدیل کبدی برخی از اسیدهای چرب به فسفولیپیدها و کلسترول، یعنی دو محصول اصلی متابولیسم چربی نیز می-شود. این دو ماده به همراه تری گلیسریدهای زائدی که همزمان در کبد ساخته می شوند به شکل لیپوپروتئین وارد خون می‌گردند [۶]. مکانیسمی که بوسیله آن پالماتین میزان کلسترول را کاهش می‌دهد به افزایش بیان رسپتور LDL (LDLR) در پروتئین و mRNA کبد مربوط می‌شود [۱۷]. اثرات پالماتین بر متابولیسم لیپید در حیوانات و انسان ارزیابی شده است. در رت‌های تغذیه شده با رژیم پرچرب، پالماتین باعث کاهش تری گلسیرید سرم می‌شود [۹].

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز پالماتین هیدروکلراید با دوز ۱۰ mg/kg/Day به مدت شش هفته منجر بـه کـاهش گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید وافزایش میزان انسولین سرم خون در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسـین می‌شود.

منابع

۱ـ کـارنز، آ.، اردکـانی م. ۱۳۸۷. بیمـاری دیابـت، ویـرایش پنجم، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی یزد، صـفحات ۱۵۰-۱۲۰,

۲ـ مفید، ع.، سید احمد، ع.ن.، زندیـه، س.، مفیـد، ر. ۱۳۸۸. بیماری دیابت راهنمـای جـامع تشـخیص، پـایش و درمـان، اوسانه.

3- Abidi P., Zhou Y., Jiang J.D., Liu J. (2005), Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 25: 2170-2176.

4- Adashi E.Y, Hsueh A.J, Yen S.S. (1981), Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*, 108(4): 1441-1449.

5- Ahmed R.G. (2005), The physiological and biochemical effects of diabetes on the balance between oxidative stress and antioxidant defense system. *Medical Journal of Islamic World Academy of Science*, 15: 31-42.

Archive of SID

www.SID.ir

14- Dizdaroglu M. (1993), Chemistry of free radical damage to DNA and nucleoproteins. In DNA and Free Radicals Halliwell B, AruomaO (eds). *Ellis Horwood Chichester*, 19-39.

15- Jiyin Z., Shiwen Z., Jianlin T., Kebin Z., Lixia G., Yongping H., Ying X., Ying Y., Zhang L., Dandan L. (2009), Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 606: 262-268.

16- Lee W.C., Kim J.K., Kang J.W., Oh W.Y., Jung J.Y., Kim Y.S. (2010), Palmatine attenuates D-galactosamine/ lipopoly saccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48: 222-228.

17- Sharma B., Salunke R., Balomajumder C., Daniel S., Roy P. (2010), Anti-diabetic potential of alkaloid rich fraction from Capparis decidua on diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 127: 457-462.

18- Singh J., Kakkar P. (2009), Anti hyperglycemic and antioxidant effect of Berberis aristata root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(1): 22-26.

19- Wu D.Z., Yuan J.Y., Shi H.L., Hu Z.B. (2008), Palmatine, a protoberberine alkaloid, inhibits both $Ca2^{+}$ and cAMP-activated Cl^{-} secretion in isolated rat distal colon. *British Journal of Pharmacology*, 153: 1203-13.

6- Aitken R.J., Clarkson J.S., Fishel S. (1998), Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biology of Reproduction*, 41: 183-197.

7- Amaral S., Oliveira P.J., Ramalho-Santos J. (2008), Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Current Diabetes Review*, 4: 46-54

8- Arayne M.S., Sultana N., Bahadur S.S. (2007), The berberis story: *Berberis vulgaris* in therapeutics. *Pakistan Pharmacological Sciences*, 20: 83-92

9- Baccetti B., La Marca A., Piomboni P., Capitani S., Bruni E., Petraglia F. (2002), Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Human Reproduction*, 17: 2673-2677.

10- Balasubramanian K., Sivashanmugam P., Thameemdheen S., Govindarajulu P. (1991), Effect of diabetes mellitus on epididymal enzymes of adult rats. *Indian Journal of Experimental Biol*ogy, 29: 907-909.

12- Baynes J.W. (1991), Role of oxidative stress in development of complications of diabetes. *Diabetes*, 40: 405-412.

13- Birdsall T.C., Kelly G.S. (1997), Berberine: Therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants. *Alternative Medical Review*, 2: 94-103.

Archive of SID

www.SID.ir