مروری بر مکانیزم‌های اثر مواد مؤثره گیاهی در درمان دیابت قندی

سیده زهرا بطحایی[1]*، نرمین مکاریزاده[2]، سعید شیرعلی[3]

۱- دانشیار بیوشیمی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
۳- استادیار بیوشیمی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد چالوس، چالوس
*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی
صندوق‌پستی: ۱۱۱ – ۱٤۱۱٥ تلفن: ۸۲۸۸۳۸۵۰ (۰۲۱)
پست الکترونیک: bathai_z@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/٦/۱۹ **تاریخ تصویب:** ۹۱/۵/۱۰

چکیده

دیابت درمان قطعی ندارد، ولی درمان مکمل به منظور تقلیل عوارض، هدف گروه‌های تحقیقاتی است. گیاهان دارویی از قدیم به منظور کنترل قندخون، کاهش عوارض، افزایش کیفیت و طول زندگی در افراد دیابتی به کار گرفته شده است. هدف از این مطالعه، بررسی مواد مؤثره گیاهی و مکانیزم اثر آنها در موارد فوق می‌باشد. تاکنون بیش از ۱۲۰۰ گونه گیاهی در ۷۲۵ جنس و ۱۸۳ خانواده با فعالیت ضددیابتی گزارش شده است. ما نیز اثرات مفید عصاره زعفران و اجزای خالص آن بر درمان دیابت در هر دو شرایط in vivo و in vitro را گزارش کرده‌ایم. از آنجایی که دسته‌بندی گیاهان ضددیابت بر اساس ساختار مواد مؤثره موجود در آنها مهم است، در مقاله حاضر داروهای گیاهی از این جهت بررسی شدند. به این منظور در تمامی بانک‌های اطلاعاتی بخصوص Web of Science و Pubmed با کلید واژه‌های مختلف از جمله Medicinal plant، Antidiabetic component، Mechanism of action و غیره، بدون محدودیت سال جستجو انجام گرفت. سپس مقالات بر اساس ماده مؤثره گیاهی و مکانیزم عمل، دسته‌بندی شدند. نتایج، حضور ۹ گروه اصلی از مواد: ایمیدازولین‌ها، آلفا - لیپوئیک‌اسید، فنیل‌پروپانوئیدها (شامل: فلاونوئیدها، استیلبنوئیدها و لیگنین‌ها)، فنل‌های‌اسیدی، ساپونین‌ها، آلکالوئیدها، پلی‌ساکاریدها، آمینواسیدها، کاروتنوئیدها و فیبرهای‌غذایی را به تنهایی یا مخلوط، در این گیاهان نشان داد. به طور کلی مکانیزم اثر این مواد عبارتند از: تحریک ترشح انسولین، خاصیت آنتی‌اکسیدانی، مهار یا فعال‌کردن برخی آنزیم‌ها یا تغییر در بیان برخی ژن‌ها که منجر به مهار بیوسنتز گلوکز یا فعال شدن مسیرهای دخیل در کاتابولیسم یا دفع آن می‌شود و همچنین مهار اتصال قند به بیوماکرومولکول‌ها و در نتیجه حفظ ساختار پروتئین‌ها.

گل‌واژگان: دیابت، داروی گیاهی، مواد مؤثره، مکانیزم اثر، درمان مکمل

www.SID.ir

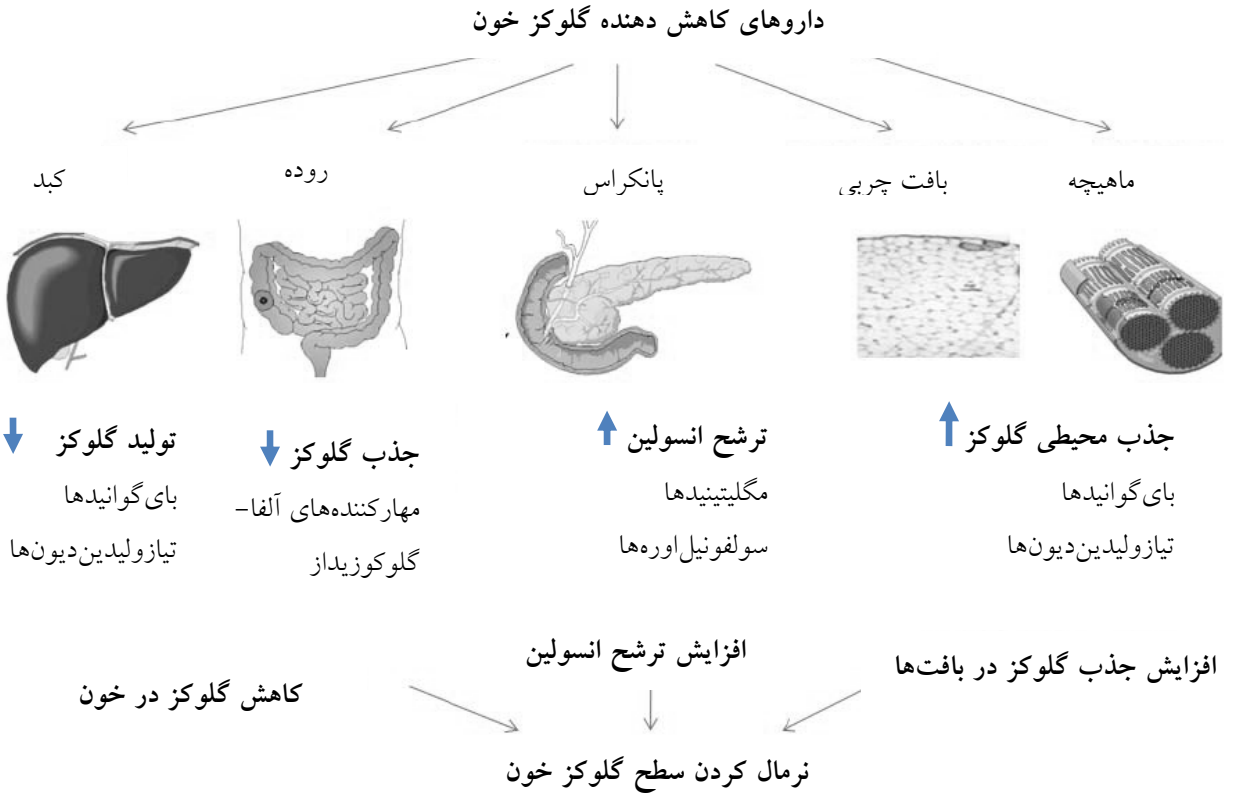
مقدمه

دیابت قندی یکی از شایع‌ترین و پیچیده‌ترین مشکلات جوامع امروزی است که مشکلات اقتصادی - اجتماعی فراوانی ایجاد نموده است. دیابت نوع ۱ ناشی از نقص ترشح انسولین است در حالی که پاتوژنز دیابت نوع ۲ با سیر پیش‌رونده مقاومت به انسولین در کبد و بافت‌های محیطی، کاهش توده سلول‌های β و نقص ترشح انسولین همراه می‌باشد [۱،۲]. افزایش درازمدت (یا مزمن) گلوکز در بیماری دیابت، علت اصلی اختلالات ثانویه میکروآنژیوپاتی و ماکروآنژیوپاتی، ضعف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، ایجاد فشار اسمزی و همچنین اختلال متابولیسم و پروفایل لیپیدها می‌باشد. اختلالات فوق منجر به بروز عوارض کوتاه‌مدت و درازمدت می‌شوند. عوارض مذکور سبب آسیب به عملکرد فیزیکی و فیزیولوژیکی ارگان‌های مختلف بدن شده و سلامتی انسان را تهدید می‌کند. در این میان، عوارض دیررس دیابت قندی از جمله نفروپاتی، رتینوپاتی، عوارض قلبی عروقی، نوروپاتی، زخم پوستی، افزایش فشار خون و افزایش وزن شایع‌تر بوده و تحقیقات بیشتری در مورد آنها صورت گرفته است. از جمله مکانیزم‌های پاتولوژیک دخیل در بروز عوارض متعدد ناشی از ازدیاد قند خون، گلیکه‌شدن پروتئین‌های بدن می‌باشد. فرآیند گلیکه‌شدن پروتئین‌ها، عامل القاء تغییر شکل فضایی پروتئین‌های متصل شده به گلوکز بوده و موجب تغییر ساختار و در نتیجه اختلال در عملکرد آنها می‌شود [۳،۵]. این فرآیند، موجب تشکیل تجمعات پروتئینی ویژه (بتا - آمیلوئیدی) در سلول‌های جزایر پانکراس شده، از این‌رو بیماری دیابت نوع ۲ جزء گروه بیماری‌های ساختاری دسته‌بندی شده است. گلیکه‌شدن پروتئین‌ها اعم از پروتئین‌های ساختمانی، پروتئین‌های تنظیمی و پروتئین‌های در گردش خون، نتیجه اصلی بیوشیمیایی هیپرگلیسمی مزمن ناشی از بیماری دیابت قندی می‌باشد [٦].

به طور سنتی، در طول تاریخ از گیاهان متفاوتی برای کاهش قند خون و بهبود اثرات دیابت، استفاده شده و در طب سنتی ایران و سایر کشورهای جهان، اطلاعات کما بیش مفصلی در این رابطه به چشم می‌خورد. داروهای گیاهی به خاطر کم بودن اثرات جانبی، در دسترس بودن، هزینه نسبتاً کم و مؤثر بودنشان، به طور وسیع در سرتاسر جهان تجویز شده و می‌شوند [۷].

چندین نوع داروی کاهش دهنده گلوکز وجود دارد که از طریق مکانیزم‌های مختلف، اثرات ضددیابتی خود را اعمال می‌کنند (شکل شماره ۱). از جمله این مکانیسم‌ها می‌توان به تحریک ترشح انسولین توسط داروهای خانواده سولفونیل اوره و مگلیتینیدها (Meglitinides)، افزایش جذب محیطی گلوکز توسط بای‌گوانیدها (Biguanides) و تیازولیدین‌دیون‌ها (Thiazolidinediones)، به تأخیر انداختن جذب کربوهیدرات‌ها از روده توسط مهارکننده‌های آلفا - گلوکوزیداز، کاهش گلوکونئوژنز کبدی توسط بای‌گوانیدها و تیازولیدین‌دیون‌ها [۸]، افزایش غلظت سرمی GLP-1 و کاهش خالی شدن معده توسط آنالوگ‌های پپتیدی جدید مانند اگزناتیدها (Exenatide) و لیراگلوتیدها (Liraglutide) و مهارکننده‌های DPP-4 [۹] اشاره کرد. این درمان‌ها دارای معایبی نظیر توسعه‌ی مقاومت دارویی، اثرات جانبی و حتی سمی بودن تا کمبود پاسخ‌دهی می‌باشند. به عنوان مثال سولفونیل اوره‌ها در مدت ٦ سال کارایی خود را در ٤٤ درصد بیماران از دست می‌دهند. ۲/۳ از داروهای تجویزشده برای کودکان مؤثر نیستند [۱۲-۱۰]. به علاوه هیچ کدام از این داروهای کاهش‌دهنده‌ی گلوکز به طور مؤثر افزایش لیپیدهای خون را کنترل نمی‌کنند [۱۳]. با شیوع در حال افزایش دیابت در جمعیت روستایی و به علت اثرات نامساعد داروهای صناعی، یک نیاز آشکار برای توسعه‌ی منابع گیاهی طبیعی برای داروهای ضددیابت وجود دارد [۷]. همچنین اثرات جانبی داروها و تداخلات آنها با یکدیگر که در بدن انسان یا در هنگام آزمایش‌های مختلف آشکار می‌شود [۳] نیز مسأله مهمی است که باید مدنظر باشد.

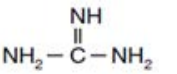
Archive of SID
www.SID.ir

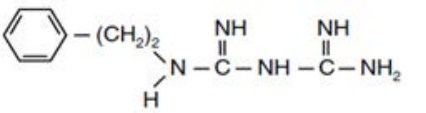


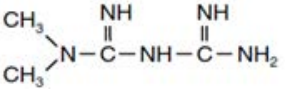
شکل شماره ۱- جایگاه و نحوه‌ی عملکرد داروهای ضددیابتی رایج [۱۲۹]

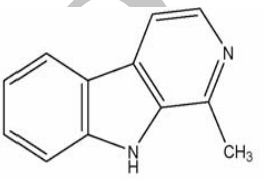
تاکنون بیش از ۱۲۰۰ گونـه گیـاهی در ۷۲۵ جـنس و ۱۸۳ خانواده شناخته شده‌اند که دارای فعالیت ضددیابتی هستند کـه بیش از نیمی از آنها به طور مرسوم به عنوان ضددیابت مصرف شده‌اند و در حدود ۵۰ درصد نیز به طریق آزمایشگاهی مطالعه شده‌اند [۱٤]. از هزاران داروی خوراکی برای دیابت، تنها یـک دارو به نام متفورمین (Metformin یا دی‌متیل‌بی‌گوانیدین) که از مشتقات گیاهی به نام علف شیرآور (Galega officianalis) می‌باشد [۱۵] برای استفاده در کودکان مجوز گرفته است [۱۰]. گوانیدین (شکل شماره ۲ الف) ماده‌ی مؤثره‌ی این گیاه، بـرای ساخت چندین ترکیب ضددیابتی در دهه‌ی ۱۹۲۰ مصرف شد، متفورمین و فنفورمین (Phenformin) (شـکل شـماره ۲ ب و ج)، دو نوع از بی‌گوانیدین‌های اصلی بودند که در اواخر دهه‌ی ۱۹۵۰ معرفی شدند [۱٦]، فنفورمین در اواخر دهه‌ی ۱۹۷۰ بـه علت ارتبـاط بـا لاکتیـک اسـیدوزیس پـس زده شـد [۱۷] امـا متفورمین، امروزه دومین داروی ضـددیابت بـا اسـتفاده وسـیع است (بعد از گلیبورید) است که تقریباً در ٤۰ درصد از بیماران به تنهایی و در ٦۰ درصد بیماران همراه با یک داروی دیگـر از خـانواده سـولفونیل‌اوره (Sulfonylurea)، تجـویز مـی‌شـود. متفـورمین بـا کـاهش قنـد خـون ناشـتا (Fasting plasma glucose) باعث رفع حساسیت به انسولین مـی‌شـود ولـی در عدم حضور انسولین (مثلاً در دیابت نوع یک) غیرمـؤثر اسـت. مکانیزم عملکرد متفـورمین در بیمـاران دیـابتی غیروابسـته بـه انسولین اساساً بـه کـاهش بـرون ده گلـوکز کبـدی و افـزایش محیطی جذب گلوکز نسبت داده می‌شـود [۱۸،۱۹]. متفـورمین همچنین باعث سـنتز گلیکـوژن و کـاهش ۲۰ - ۱۰ درصـد در اکسیدشـدن اسـیدهای چـرب مـی‌شـود [۲۰،۲۱]. روش‌هـای حرارت سنجی غیرمستقیم نشان می‌دهـد کـه متفـورمین دارای

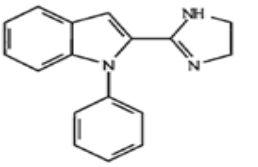
Archive
www.SID.ir

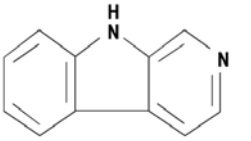
الف 

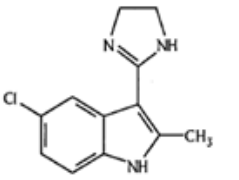
ب 

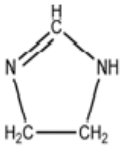
ج 

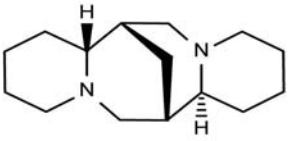
د 

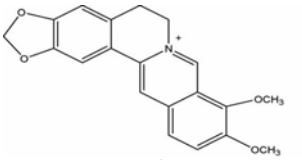
ر 

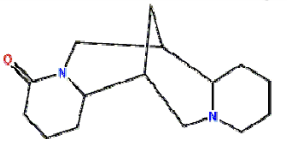
ز 

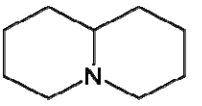
س 

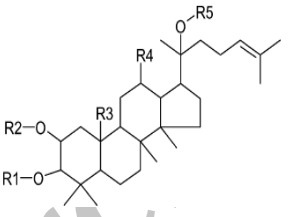
ش 

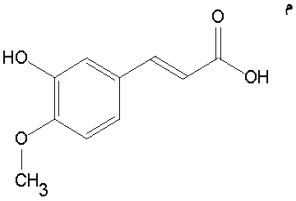
ص 

ض 

ط 

ع 

ل 

م 

شکل شماره ۲- ساختار ترکیبات مختلف گوانیدین (الف)، فنفورمین (ب)، متفورمین (ج) [۱۳۰]، هارمین (د)، نورهارمین (ز) [۱۳۱]، ترکیبات ایمیدازولین RX871024 (ر) و BL11282 (س)، ایمیدازولین (ش) [۲۶]، بربرین (ض)، اسپارتئین (ص)، لوپانین (ط)، کیوینولیزیدین (ع) و ساختار عمومی جیپنوزیدها (ل) [۱۳۲] (R1: گلوکز و رامنوز R2: گلوکز، رامنوزو...R3: , CHO, CH3 R4, CH2OH :R5, H CH2OH گلوکز، گزیلوز و..) و ایزوفرولیک اسید (م)

www.SID.ir

اثر جزیی روی متابولیسم اکسیداتیو است بدین معنی که باعث کاهش جزیی در اکسیداسیون اسیدهای چرب و افزایش جزیی در اکسیداسیون گلوکز می‌شود. به نظر می‌رسد متفورمین در بافت‌های غیرحساس به انسولین مانند مغز، پوست و مدولای کلیه غیر مؤثر باشد [۲۲].

از جمله فیتومولکول‌هایی که مکانیزم کاهندگی قندخون آنها تا حدودی شناخته شده است و در این مقاله مورد بررسی قرار می‌گیرند، ترکیبات ایمیدازولین، آلفا- لیپوییک اسید، فنیل پروپانوئیدها، اسیدهای فنلی، ساپونین‌ها، آلکالوئیدها، پلی‌ساکاریدها، آمینواسیدها، کاروتنوئیدها و فیبرهای غذایی می‌باشند.

روش بررسی

در این بخش از بانک‌های اطلاعاتی و وبگاه‌های متعددی از جمله Web of Science، Pubmed، Science Direct، Google Scolar و غیره استفاده شد. جستجو با کلید واژه‌هایی از جمله: Medicinal Plant، Antidibetic compound، Glycation inhibitor، Antioxidant بدون محدودیت سال (البته تا اوایل ۲۰۱۱) یا موقعیت جغرافیایی صورت گرفت. سپس مقالات مطالعه و دسته‌بندی شد. در این مطالعه مقالاتی که صرفاً روی عصاره آبی یا آلی گیاهان دارویی کار کرده بودند، بدون توجه به ماده مؤثره یا مکانیزم عمل آن، از مطالعه حذف شد.

نتایج

بررسی مقالات به دست آمده از طریق روش ذکر شده، نشان داد که بسیاری از گیاهان دارای خاصیت ضددیابتی هستند ولی متأسفانه مطالعه‌ای بر روی جزء مؤثر یا مکانیزم اثر آن انجام نشده است. همچنین نشان داده شد که گیاهان دارویی که دارای خاصیت ضددیابتی هستند، دارای مواد مؤثره متفاوتی هستند که الزاماً تمام آنها در این خاصیت درگیر نیست، بلکه یک یا چند ماده در هر گیاه در این خاصیت سهیم است.

بنابراین تلاش شد تا این مواد دسته‌بندی شده و مکانیزم اثر آنها در صورتی که تاکنون مطالعه شده است، آورده شود. در این بخش این مواد و مکانیزم‌های پیشنهادی برای هر ماده یا هر دسته از مواد بر اساس مطالعات موجود شرح داده می‌شود.

ایمیدازولین‌ها

ایمیدازولین (شکل شماره ۲)، یک ترکیب هتروسیکلیک حاوی نیتروژن مشتق شده از ایمیدازول می‌باشد. اکثر ایمیدازولین‌ها از لحاظ بیولوژیکی فعال بوده و تاکنون سه نوع گیرنده برای آنها شناسایی شده است: گیرنده‌های I_1 که با عملکرد مهاری - سمپاتیکی موجب کاهش فشار خون می‌شود. گیرنده‌های I_2، جایگاه اتصال آلوستریک منوآمین‌اکسیداز هستند و گیرنده‌های I_3 که در تنظیم ترشح انسولین از سلول‌های بتای پانکراس نقش دارند [۲۳]. هارمین (Harmane) (شکل شماره ۲ د) و نورهارمین (Norharmane) (شکل شماره ۲ ز) که جزء فعال ضددیابتی در گیاه خارخاسک (Tribulus terrestris) هستند [۲٤]، اگرچه از نظر ساختاری غیرمرتبط با ترکیبات ایمیدازولین هستند اما ممکن است لیگاندهای درونی برای جایگاه‌های اتصالی I_3 (I3-imidazoline binding site) ایمیدازولین باشند [۲۵]. از این جهت در این بخش به بررسی مکانیزم اثر ایمیدازولین‌ها اشاره می‌شود.

مکانیزم اثر ترکیبات ایمیدازولین

- ایمیدازولین‌های کلاسیک مانند RX871024 (شکل شماره ۲ ر) هم با مهار کانال‌های K^+ حساس به ATP (ATP-sensitive K^+ channel) و هم با افزایش عملکرد Ca^{+2} در اگزوسیتوز باعث تحریک ترشح انسولین می‌شوند. ولی ایمیدازولین‌های جدید مانند BL11282 (شکل شماره ۲ س) تنها با افزایش عملکرد Ca^{+2} در اگزوسیتوز باعث تحریک ترشح انسولین می‌شوند. بنابراین، این ترکیب‌ها از طریق افزایش ترشح انسولین (Insolinotropic) عمل می‌کنند.

بعضی از داروهای ضددیابت مانند سولفونیل اوره‌ها باعث تحریک ترشح انسولین مستقل از غلظت گلوکز خون می‌شوند،

Archive of SID
www.SID.ir

بنابراین دارای ریسک کاهش قند خون (Hypoglycemia) هستند. انتظار می‌رود ترکیب‌های فاقد فعالیت مهارکنندگی کانال K^+ مانند هارمین و نورهارمین، تنها در حضور غلظت‌های بالای گلوکز (نه غلظت پایه) باعث تحریک ترشح انسولین شود، بنابراین این ترکیبات فاقد ریسک ایجاد هیپوگلیسمیا در بیماران دیابتی هستند. ترکیب‌های نام برده با اثر بر روی جایگاه اتصالی I3 باعث افزایش دی‌آسیل‌گلیسرول می‌شود. سپس، دی‌آسیل گلیسرولباعث فعال شدن پروتئین‌کیناز C (PKC) و افزایش تولید متابولیت‌های اسید آراشیدونیک می‌شود. فعال‌سازی PKC و مسیرهای اسید آراشیدونیک منجر به تقویت اثرات گلوکز روی ترشح انسولین می‌شود [۲۶،۲۷].

آلفا- لیپوئیک اسید

آلفا - لیپوئیک اسید، یک آنتی‌اکسیدان زیستی قوی و کوفاکتور طبیعی کمپلکس‌های دهیدروژناز میتوکندریایی است که از پراکسید شدن لیپیدها، احتمالاً از طریق توانایی به دام انداختن رادیکال‌های هیدروکسیل و سوپراکسید، جلوگیری می‌کند و با مهار مستقیم انتقال NFκB از سیتوپلاسم به هسته، مانع فعال‌سازی آن می‌شود [۲۸].

دو مقوله از غذاهای حاوی اسیدلیپوییک شامل گیاهان سبز مانند اسفناج و کلم بروکلی و غذاهای حیوانی شامل بافت‌هایی با تعداد زیاد میتوکندری مانند قلب، کبد، کلیه و ماهیچه‌ی اسکلتی نشخوارکنندگان می‌باشند. در مطالعات بالینی، این ترکیب باعث بهبود متابولیسم گلوکز در بیماران دیابتی نوع ۲ شده است [۲۹،۳۰]. به علاوه این ترکیب در درمان نوروپاتی دیابتی مؤثر بوده است. در تحقیقات نشان داده شده که آلفا - لیپوئیک‌اسید باعث تحریک جذب گلوکز، با انتقال سریع کانال‌های گلوکز از نوع GLUT4 از وزیکول‌های درون سیتوزولی به غشای پلاسمایی می‌شود [۳۱].

تحریک انتقال گلوکز توسط آلفا - لیپوئیک‌اسید شامل دو مکانیسم است [۳۲]:

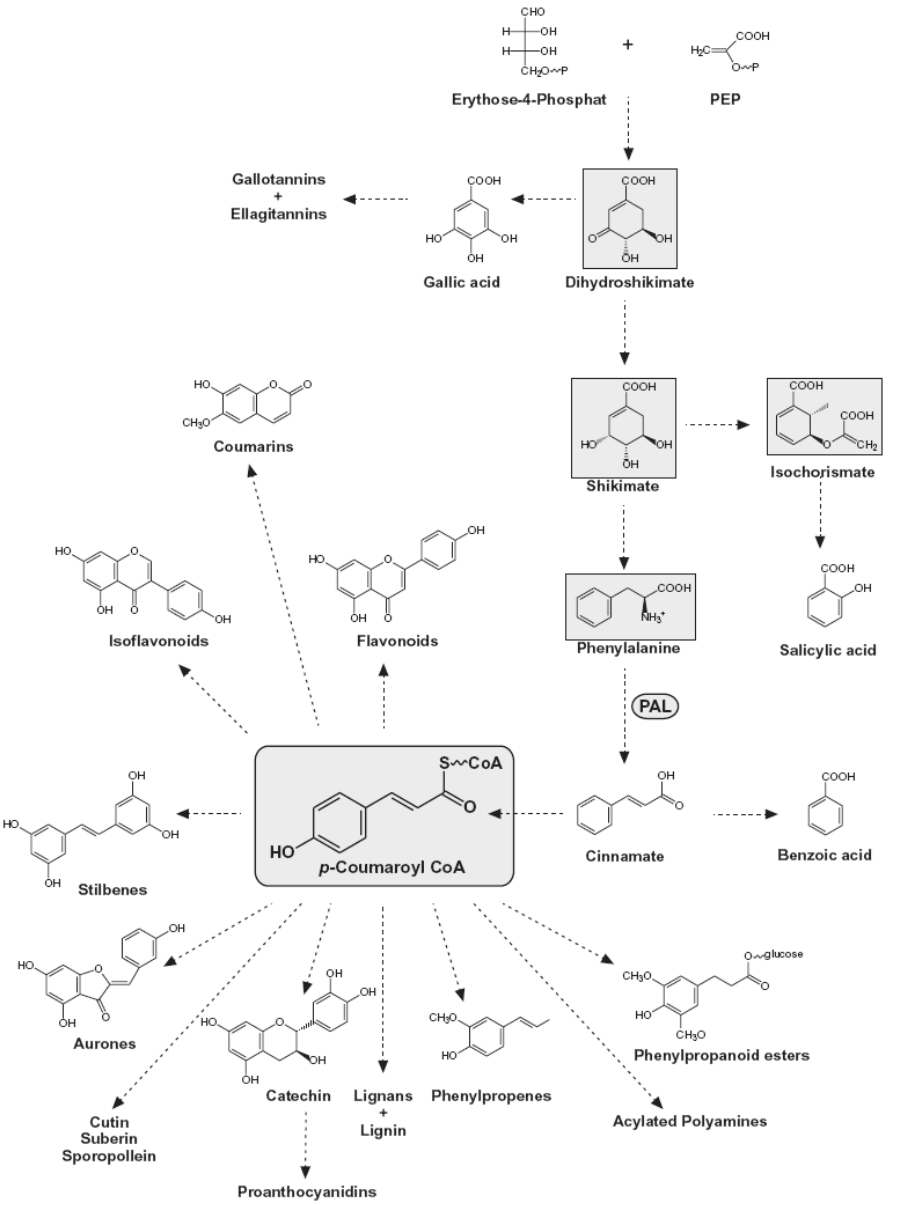
- انتقال وابسته به PI3-kinase انتقال‌دهنده‌های GLUT4 به غشای پلاسمایی
- تحریک وابسته به P38/MAPK انتقال‌دهنده‌های GLUT4

فنیل‌پروپانوئیدها

فنیل‌پروپانوئیدها، یک دسته از ترکیب‌های آلی گیاهی مشتق شده از فنیل آلانین هستند که یک گروه متنوع از متابولیت‌های ثانویه را در بر می‌گیرند و شامل فلاونوئیدها، استیلبنوئیدها و لیگنین‌ها هستند. مسیر عمومی فنیل‌پروپانوئید (شکل شماره ۳) با دآمینه‌شدن فنیل‌آلانین به سینامیک‌اسید توسط آنزیم فنیل‌آلانین‌آمونیاک لیاز شروع می‌شود [۳۳]. سپس یک سری از هیدروکسیله‌شدن و متیله‌شدن‌های آنزیمی منجر به تولید ابتدا کوماریک‌اسید سپس کافئیک اسید، فرولیک اسید، ۵- هیدروکسی‌فرولیک‌اسید و سیناپیک‌اسید (سینامیک‌اسیدها) می‌شود. تبدیل این اسیدها به استرهای مربوط، بعضی از اجزای فرار رایحه‌ی گیاهان را تولید می‌کند. احیای گروه کربوکسیل در سینامیک اسیدها باعث تولید آلدئیدهای مربوط می‌شود. احیای بعدی، مونولیگنول‌ها از جمله کوماریل الکل، کونیفریل الکل و سیناپیل الکل که تنها در درجه‌ی متیله شدن تفاوت دارند را تولید می‌کند. سپس مونولیگنول‌ها برای تولید فرم‌های متنوع لیگنین و سوبرین پلی‌مریزه می‌شوند. در مسیر دیگر، اضافه شدن سه مولکول مالونیل‌کوآ و حلقوی شدن آنها به یک گروه فنیل دوم باعث تولید شالکون (Chalcone) که پیش‌ساز همه‌ی فلاونوئیدها است، می‌شود. استیلبنوئیدها مانند رزوراتول (Resveratrol)، مشتقات هیدروکسیله‌ی استیلبن (Stilbene) هستند که از طریق حلقوی شدن کوماریل‌کوآ یا سیناموئیل‌کوآ تولید می‌شوند.

در این گروه (فنیل پروپانوییدها)، ترکیب‌های مختلف از جمله فلاونوئیدها، کومارین و رزوراتول دارای خاصیت کاهندگی قندخون می‌باشند که در مورد مکانیزم عمل آنها مطالعاتی صورت گرفته که در ذیل، ارائه می‌شود.

Archive of SID
www.SID.ir



شکل شماره ۳- انواع فنیل پروپانوئیدها که بر اساس مسیر عمومی فنیل پروپانوئید، از فنیل‌آلانین منشاء می‌گیرند. متابولیت‌های مسیر شیکیمات و متابولیت اصلی حد واسط فنیل پروپانوئیدها، پارا - کوماروئیل کوآ، به رنگ خاکستری نمایش داده شده‌اند [۳۳]

فلاونوئیدها

فلاونوئیدها معمول‌ترین ترکیبات پلی‌فنولیک در رژیم غذایی انسان هستند که به طور فراوان در گیاهان یافت می‌شوند. در سال ۱۹۳۰ یک ماده‌ی جدید به نام روتین (Rutin) از پرتقال جدا شد که مشخص شد عضوی از یک کلاس جدید ویتامین‌ها است و ویتامین P نامیده شد. بعداً فهمیدند که این ماده، یک فلاونوئید است. فلاونوئیدها می‌توانند براساس ساختار مولکولی به کلاس‌های مختلف تقسیم شوند [۳٤]. چهار گروه اصلی فلاونوئیدها همراه بهترین اجزای شناخته‌شده‌ی آنها در جدول شماره ۱ لیست شده‌اند. فلاون‌ها (Flavones) به خاطر یک پیوند دوگانه در حلقه

www.SID.ir

جدول شماره ۱- گروه‌های اصلی فلاونوئیدها [۳٤]

گروه	ترکیب	منابع غذایی
فلاون‌ها	کوئرستین (Quercetin)	پوست سیب
	مایرستین (Myricetin)	کلم بروکلی
	روتین (Rutin)	کاهو
	سیبلین (Sibelin)	کرفس
	لوتئولین (Luteolin)	جعفری
	اپیژنین (Apigenin)	زیتون
	چریسین (Chrysin)	
فلاوانون‌ها	فیستین (Fisetin)	میوه و پوست مرکبات
	هیسپریتین (Hesperetin)	
	ناریگین (Narigin)	
	نارینگنین (Naringenin)	
	تاکسیفولین (Taxifolin)	
کاتچین‌ها	کاتچین (Catechin)	چای
	اپی‌کاتچین (Epicatechin)	شراب قرمز
	اپی‌گالوکاتچین گالات (Epigallocatechim gallate)	
آنتوسیانین‌ها	سیانیدین (Cyanidin)	گیلاس
	دلفینیدین (Delphinidin)	انگور قرمز
	مال ویدین (Malvidin)	شراب قرمز
	پلارگونیدین (Pelargonidin)	چای
	پئونیدین (Peonidin)	توت‌فرنگی
	پتونیدین (Petunidin)	تمشک
		پوست‌های میوه دارای رنگیزه‌های تیره

آروماتیک مرکزی، با یک ساختار سطحی مشخص می‌شوند. فلاوانون‌ها (Flavanones) در مرکبات، و کاتچین‌ها (Catechins) اساساً در چای سبز، سیاه و شراب قرمز یافت می‌شوند. آنتوسیانین‌ها (Anthocyanins) رنگیزه‌های واکئولار محلول در آب هستند و رنگ ارغوانی گیاهان به علت محتوای زیاد آنتوسیانین است [۳۵]. همچنین مطالعات in vitro نشان می‌دهد که فلاونوئیدها دارای ویژگی‌های ضدالتهابی، ضدقارچی، ضدویروسی و ضدسرطان هستند [۳٦]. مشخص‌ترین ویژگی همه‌ی فلاونوئیدها، عمل به عنوان آنتی‌اکسیدان است. این ویژگی از اهمیت خاصی برخوردار است زیرا سلول‌های بدن به طور مداوم در معرض آسیب توسط رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن که در طی

Archive of SID
www.SID.ir

متابولیسم نرمال اکسیژن یا آسیب خارجی تولید می‌شوند، هستند [۳۷]. همچنین استرس اکسیداتیو، از علت‌های اصلی پیچیدگی‌های میکرو و ماکرو واسکولار دیابتی به شمار می‌رود. مطالعات اپیدمیولوژیکی و بیوشیمیایی نشان می‌دهند که درمان‌های رایج دیابت، به علت ناتوانی در کاهش سطح استرس اکسیداتیو، ریسک توسعه‌ی پیچیدگی‌ها را کاهش نمی‌دهند. در مطالعه‌ای، استفاده همزمان از ترکیب داروی ضددیابتی متفورمین با عصاره‌ی اتانولی ریشه‌ی گیاهی از تیره‌ی نعناع به نام Scutellaria baicalensis، باعث افزایش اثر ضددیابتی متفورمین شده است. همچنین سطوح پلاسمایی و پانکراسی انسولین افزایش و سطوح کلسترول و تری‌گلیسیرید پلاسما و کبدی کاهش یافته است [۳۸].

فلاونوئیدها، علاوه بر افزایش عملکرد آنتی‌اکسیدان‌های درونی، می‌توانند به روش‌های مختلف با رادیکال‌های آزاد نیز برهم‌کنش داشته باشند: این روش‌ها عبارتند از:

الف: به دام انداختن مستقیم رادیکال‌های آزاد

به خاطر واکنش‌پذیری زیاد گروه هیدروکسیل فلاونوئیدها، آنها می‌توانند توسط رادیکال‌ها اکسیده شوند و منجر به یک رادیکال پایدارتر و کمتر فعال شوند [۳۹].

$$\text{Flavonoid (OH)} + R\bullet \longrightarrow \text{flavonoid (O}\bullet\text{)} + RH$$

ب: اثر بر iNOS

No توسط چندین نوع سلول مختلف از جمله سلول‌های آندوتلیال و ماکروفاژها تولید می‌شود. اگرچه رهایی اولیه‌ی NO از طریق فعالیت NOS اندوتلیالی به طور مستمر صورت می‌گیرد و در حفظ اتساع عروق خونی مهم است، غلظت‌های زیاد NO تولید شده توسط iNOS (القایی) در ماکروفاژها می‌تواند منجر به آسیب اکسیداتیو شود [۴۰]. همچنین NO به عنوان یک رادیکال فعال می‌تواند با رادیکال‌های آزاد دیگر برهم‌کنش کرده و منجر به تولید رادیکال به شدت واکنش‌پذیر پراکسی‌نیتریت شود. بنابراین فلاونوئیدها با تداخل با عملکرد iNOS مانع تولید بیش از حد نیتریک اکسید می‌شوند.

ج: اثر بر زانتین‌اکسیداز

مسیر زانتین‌اکسیداز یک مسیر مهم در آسیب اکسیداتیو به بافت‌ها مخصوصاً بعد از ریپرفیوژن ایسکمی (خون‌رسانی مجدد بعد از دوره‌ای از کم‌خونی) است [۴۱]. هم زانتین‌اکسیداز و هم زانتین‌دهیدروژناز در متابولیسم زانتین به اسیداوریک درگیر هستند. زانتین دهیدروژناز، فرمی از آنزیم موجود تحت شرایط فیزیولوژیک است اما سازمان‌دهی آن در طی شرایط ایسکمی به زانتین‌اکسیداز تغییر می‌کند. زانتین‌اکسیداز منبع رادیکال‌های آزاد اکسیژن است. در فاز ریپرفیوژن، زانتین‌اکسیداز با اکسیژن مولکولی واکنش می‌دهد و بدین‌وسیله باعث رهایی رادیکال‌های آزاد سوپر اکسید می‌شود. فلاونوئیدها با مهار عمل زانتین‌اکسیداز مانع تولید رادیکال فعال سوپراکسید می‌شوند.

د: اثر بر لوکوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها

تثبیت (Immobilization) و چسبیدن محکم لوکوسیت به دیواره‌ی آندوتلیال، مکانیزم اصلی دیگر برای تشکیل رادیکال‌های آزاد مشتق شده از اکسیژن و همچنین رهایی اکسیدان‌های سمی، واسطه‌های التهابی و فعال‌سازی بیشتر سیستم کمپلمان است. فلاونوئیدها با کاهش تعداد لوکوسیت‌های غیرمتحرک و مهار دگرانولاسیون نوتروفیل‌ها مانع این اثر می‌شوند [۴۲،۴۳].

ز: بر هم‌کنش با سیستم‌های آنزیمی دیگر

فلاونوئیدها با کاهش فعال‌سازی کمپلمان و بنابراین کاهش چسبندگی سلول‌های التهابی به آندوتلیوم و به طور کلی کاهش پاسخ التهابی [۴۴]، مهار متابولیسم اسید آراشیدونیک [۴۵]، شلاته کردن آهن و بنابراین حذف یک فاکتور مسبب برای توسعه‌ی رادیکال‌های آزاد [۴۶]، اثرات مفید خود را اعمال می‌کنند.

حال به مکانیزم ضددیابتی نمونه‌ای از هر دسته از فلاونوئیدهای گیاهی اشاره می‌شود:

Archive of SID
www.SID.ir

کوئرستین (Quercetin) از گروه فلاون‌ها، جزء فعال ضددیابتی در انگور قرمز (شراب قرمز)، چای سبز و خانواده خردل است. تزریق درون صفاقی آن به موش‌های دیابتی، منجر به کاهش قابل توجه در سطح پلاسمای گلوکز و همچنین نرمال شدن تست‌های تحمل گلوکز در موش‌های دیابتی شد که از طریق افزایش تعداد جزایر لانگرهانس و تا حدودی با تغییر متابولیسم Ca^{+2} باعث افزایش رهایی انسولین می‌شود [٤٧،٤٨].

مایرستین (Myricetin) فلاونوئید دیگری در همین گروه است که جزء فعال ضددیابتی در گیاه حب‌المشک (Abelmoschus moschatus) است. این فلاونوئید با افزایش ترشح β- اندورفین از غده‌ی آدرنال و سپس فعال‌سازی نوع خاصی از گیرنده‌های اپیوئید (opioid μ-receptor) در بافت‌های محیطی، باعث افزایش بیان GLUT4 ماهیچه و کاهش بیان ژن آنزیم فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز (PEPCK) می‌شود [٤٩].

ایزوفلاون‌ها که به عنوان یکی از اجزای فعال اثرات قند و چربی خون در سویا بحث می‌شوند، با عمل به عنوان آگونیست‌های نوع خاصی از گیرنده‌ها، یعنی PPAR (Proxisome-Proliferator Activated Receptor) باعث بهبود متابولیسم گلوکز و لیپید می‌شوند [٥٠].

مطالعات نشان می‌دهند که هسپیریدین (Hespiridin) و نارینژین (Naringin) از گروه فلاوانون‌ها با افزایش گلیکولیز کبدی و غلظت گلیکوژن و/یا کاهش گلوکونئوژنز، از پیشرفت افزایش قند خون جلوگیری کرده‌اند [٥١].

کاتچین‌ها، که به عنوان جز فعال هیپوگلیسمیک در شراب قرمز، چای سبز و چوب درخت نیلک (Pterocarpus marsupium) شناخته شده‌اند، از طریق مکانیزم‌های زیر عمل می‌کنند:

- مهار آلفاآمیلاز [٥٢].
- اعمال یک اثر محافظتی روی همولیز گلبول‌های قرمز مانند انسولین، اما با یک مکانیزم متفاوت [٥٣].
- افزایش فعالیت پمپ Ca^{+2}-ATPase در غشای اریتروسیت [٥٤] که کاهش فعالیت آن در افراد دیابتی ممکن است به علت افزایش گلیکه‌شدن پروتئین‌های غشای اریتروسیت و تغییرات عملکردی و ترکیبی غشا باشد [٥٥].
- افزایش فعالیت استیل کولین استراز در اریتروسیت‌ها [٥٦].
- مهار فعالیت Na^{+}/H^{+} exchanger [٥٧].

Na^{+}/H^{+} exchanger، یک پروتئین غشایی مسئول قلیایی شدن و کنترل اسیدوز درون سلولی با حذف هیدروژن و برقراری جریان به داخل سدیم است [٥٨]. افزایش فعالیت آن در افراد دیابتی به عنوان یک فاکتور کمک کننده در توسعه‌ی میکروآنژیوپاتی رتینال پیشنهاد شده است [٥٩]. بر هم‌کنش مستقیم کاتچین‌ها با غشای اریتروسیت که منجر به تغییر در سیالیت غشا می‌شود، می‌تواند اثر کاتچین‌ها روی فعالیت این آنزیم‌ها، در افراد دیابتی را توجیه کند؛ چون تغییرات غشایی به عنوان یک نقص اساسی در دیابت شناخته شده است.

- افزایش محتوای GSH در گلبول‌های قرمز افراد نرمال و دیابتی نوع ٢ [٦٠].

گزارش شده که نقص آنتی‌اکسیدانی در اریتروسیت‌ها یکی از اولین تغییراتی است که در نتیجه‌ی افزایش قند خون، حتی قبل از توسعه‌ی حالت دیابت، به وجود می‌آید [٦١].

مطالعات نشان می‌دهند آنتوسیانین‌ها که بزرگ‌ترین گروه از رنگیزه‌های محلول در آب هستند، می‌توانند باعث تنظیم چاقی و حساسیت انسولین از طریق مکانیسم‌های زیر شوند:

- افزایش بیان PPARγ در آدیپوسیت‌ها [٦٢].
- تغییرات قابل توجه در بیان ژن آدیپوسایتوکین‌ها (افزایش بیان آدیپونکتین و کاهش بیان IL6 و Plasminogen activator inhibitor-1).
- ترغیب بیان بعضی از ژن‌های مرتبط با متابولیسم لیپید (مانند لیپوپروتئین لیپاز، UCP2، استیل‌کو آ اکسیداز ١ و پری‌لیپین) [٦٣،٦٤].
- افزایش ترشح انسولین [٦٥].
- مهار قوی آلفاگلوکوزیداز [٦٦].

Archive of SID

www.SID.ir

کومارین

همان‌طور که در شکل شماره ۳ مشاهده می‌شود کومارین که جزء اصلی زردچوبه است، در خانواده از پاراکوماروئیل کوآ ساخته می‌شود. مطالعات نشان داده که این ترکیب نیز بر دیابت القاء شده با استرپتوزوتوسین و نیکوتین‌آمید در رت مؤثر بوده و باعث کاهش قند خون شده است [٦٧]. تجویز کومارین به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ٤٥ روز به رت‌ها موجب افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های هگزوکیناز و گلوکز – ٦ – فسفات دهیدروژناز، یعنی افزایش تجزیه گلوکز و همچنین کاهش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های گلوکز – ٦– فسفاتاز و فروکتوز ۱ و ٦– بیس‌فسفاتاز یعنی کاهش مسیر گلوکونئوژنز شده است [٦٧].

استیلبنوئیدها

رزوراترول (3,5,4'-trihydroxystilbene) یک ترکیب آلکسین گیاهی (Phytoalexin) پلی‌فنلی است که در بسیاری گیاهان از جمله انگور قرمز یافت می‌شود و تا حدودی علت اثر محافظتی شراب قرمز در سیستم قلبی – عروقی است. این ترکیب دارای اثرات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی متعدد از جمله، فعالیت‌های کاهندگی گلوکز خون، آنتی‌اکسیدان، ضدسرطان و ضدالتهابی است [٦٨،٦٩]. همچنین با کاهش سطح مالون دی آلدئید (Malondialdehyde)، زانتین اکسیداز و NO در هیپوکامپ، کورتکس، مخچه، ساقه مغزی و طناب نخاعی یک عامل قوی محافظ سیستم عصبی (Neuroprotective) نسبت به آسیب اکسیداتیو به شمار می‌آید [۷۰]. مکانیزم‌های کاهندگی قندخون آن از طریق‌های زیر گزارش شده است:

- تحریک رهایی انسولین در افراد دیابتی و نرمال.
- افزایش جذب گلوکز از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt.
- افزایش بیان GLUT4 (در طولانی مدت).
- کاهش بیان PEPCK کبدی (در طولانی مدت) [۷۱].

اسیدهای فنلی مثل ایزوفرولیک‌اسید

ایزوفرولیک‌اسید (شکل شماره ۲ م) به عنوان جز فعال کاهش‌دهنده‌ی گلوکز در گیاه Cimifugae racemosae در طب سنتی چین شناخته شده است. مطالعات نشان داده که این ترکیب باعث تقویت مصرف گلوکز در ماهیچه‌ی اسکلتی و کاهش گلوکونئوژنز کبدی می‌شود که مکانیزم آن در رت‌ها دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بدین ترتیب است [۷۲]:

ایزوفرولیک اسید

⇩

فعال‌سازی آدرنورسپتورهای α_1

⇩

ترشح β– اندورفین از غده‌ی آدرنال

⇩

فعال‌سازی گیرنده-μ برای اپیوئیدها

⇩

افزایش مصرف گلوکز یا کاهش گلوکونئوژنز کبدی

ساپونین‌ها

ساپونین‌ها یک دسته از ترکیبات شیمیایی هستند که از نظر ساختاری با یک یا چند نیمه‌ی گلیکوزیدی هیدروفیلیک که با یک مشتق تری‌ترپن ترکیب شده، مشخص می‌شوند. این دسته از مواد به زیر مجموعه‌هایی تفسیم می‌شوند که در ذیل به آنها اشاره می‌شود.

اسیدهای تری‌ترپن

در اسیدهای تری‌ترپن که جزء ساپونین‌ها طبقه‌بندی می‌شوند، جزء هیدروفیلیک به صورت اسیدی است نه گلیکوزیدی. اسید دی‌هیدروترا متانولیک اسید یک ترکیب تری‌ترپن است که به عنوان جزء فعال کاهنده قند خون در قارچ Poria cocos و گیاه Coccinia indica شناخته شده است. اخیراً کشف شده که ترکیبات تری‌ترپن مانند

Archive of SID
www.SID.ir

تیازولیدین‌دیون‌ها باعث تقویت تمایز پری‌آدیپوسیت‌ها به سلول‌های بالغ چربی می‌شوند و به عنوان تحریک‌کننده‌ی ترشح انسولین عمل می‌کنند [۷۳]. اگر چه مکانیزم دقیقی که توسط آن، این ترکیبات باعث کاهش مقاومت به انسولین می‌شوند هنوز به طور کامل فهمیده نشده، اما تصور می‌شود که عملکرد آنها با تغییرات در چربی بدن و توزیع آن وساطت می‌شود [۷٤]. مکانیزم عملکرد این ترکیبات بدین‌ترتیب است که به PPARγ در آدیپوسیت‌ها متصل می‌شوند و باعث تمایز پری‌آدیپوسیت‌ها (به ویژه پری‌آدیپوسیت‌های محیطی)، افزایش جذب اسیدهای چرب آزاد توسط آدیپوسیت‌های محیطی و کاهش چربی ذخیره شده در کبد، ماهیچه و آدیپوسیت‌های احشایی می‌شود. کاهش چربی ذخیره شده در ماهیچه باعث افزایش مصرف گلوکز و در کبد باعث کاهش برونده گلوکز کبدی می‌شود.

تیازولیدین‌دیون‌ها همچنین از طریق فعال‌سازی PPARγ باعث افزایش ترشح آدیپونکتین، کاهش ترشح TNFα و رزیستین (Resistin) می‌شوند (شکل شماره ٤).

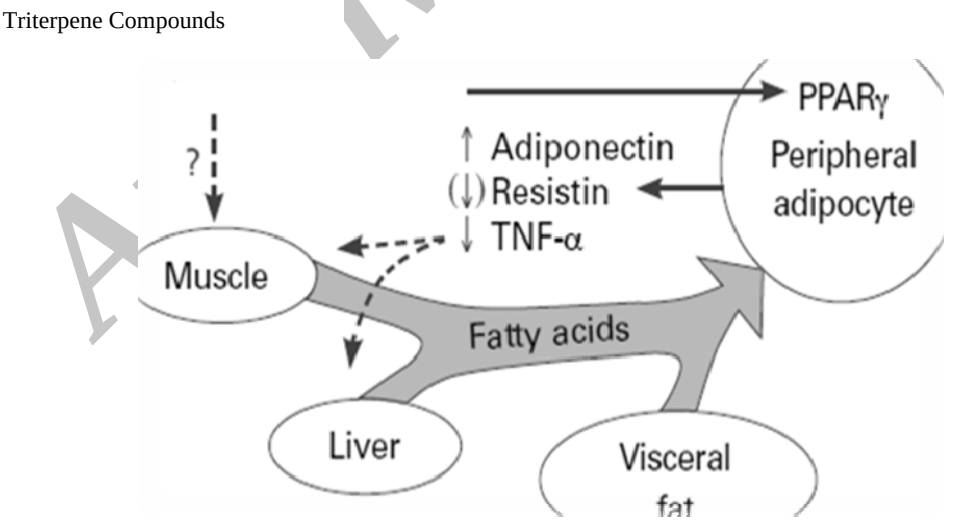
چربی‌های احشایی از نظر متابولیک کاملاً متفاوت با چربی‌های محیطی یا سطحی هستند، فعالیت لیپولیتیک در چربی‌های احشایی و چربی‌های زیرپوستی عمقی بیشتر از چربی‌های زیرپوستی سطحی است که این باعث رهایی اسیدهای چرب آزاد بیشتر در جریان خون و تقویت ذخیره‌ی اکتوپیک چربی در سلول‌های غیرچربی مانند هپاتوسیت‌ها و میوسیت‌ها و افزایش مقاومت به انسولین می‌شود [۷۵،۷٦].

گلیکوزیدهای استروئیدی

از گلیکوزیدهای استروئیدی، جینسنوزیدها (Ginsenosides) و جیپنوزیدها (Gypenosides)، به عنوان جزء فعال ضددیابتی به ترتیب در گونه‌های مختلف جین‌سنگ (Ginseng) و گیاه *Gynostemma pentaphyllum* شناخته شده‌اند.

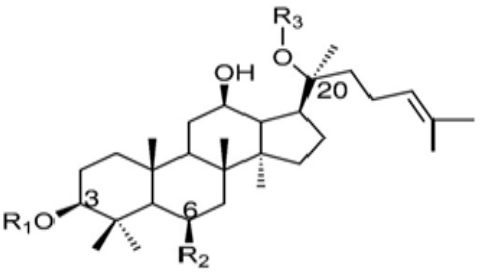
جینسنوزیدها

جینسنوزیدها دارای یک اسکلت شبه استروئیدی شامل چهار حلقه‌ی ترانس با درجات مختلفی از جایگزینی قند هستند (شکل شماره ٥) و به علت ساختار آمفی‌پاتیک می‌توانند به گیرنده‌های غشایی و گیرنده‌های موجود در هسته یا سیتوپلاسم متصل شوند و عملکرد خود را ایفا کنند.



شکل شماره ٤- مکانیزم عملکرد اسیدهای تری‌ترپن [۷٤]

www.SID.ir



Ginsenoside	R_1	R_2	R_3
Protopanaxatriol			
Rg_1	H	-O-*glc*	*glc*
Rg_2	H	-O-*glc*(2-1)*rha*	H
Re	H	-O-*glc*(2-1)*rha*	*glc*
Rf	H	-O-*glc*(2-1)*glc*	H
Rh_1	H	-O-*glc*	H
F1	H	-OH	*glc*
Protopanaxadiol			
Rb_1	*glc*(2-1)*glc*	H	*glc*(6-1)*glc*
Rb_2	*glc*(2-1)*glc*	H	*glc*(6-1)*ara*(p)
Rg_3	*glc*(2-1)*glc*	H	H
Rh_2	*glc*	H	H
Rc	*glc*(2-1)*glc*	H	*glc*(6-1)*ara*(f)
Rd	*glc*(2-1)*glc*	H	*glc*
Ra	*glc*(2-1)*glc*	H	*glc*(6-1)*glc*
F2	*glc*	H	glc
Compound Y	*H*	H	*glc*(6-1)*ara*(p)
Compound K	*H*	H	*glc*
Compound O	*glc*	H	*glc*(6-1)*ara*(p)
Compound Mc	*glc*	H	*glc*(6-1)*ara*(f)

شکل شماره ۵- دو کلاس اصلی جینسنوزیدها مشتقات protopanaxatriol (Rg1, Rg2, Rg3, Re, and Rf) و مشتقات protopanaxadiol (Rb1, Rb2, Rc, and Rd) [۱۳۳،۱۳٤]

مکانیزم‌های پیشنهاد شده برای اثرات کاهندگی قند خون جینسنوزیدها عبارتند از:

- مهار جذب گلوکز از روده‌ی کوچک
- افزایش جذب گلوکز از طریق مکانیزم‌های زیر:
  - افزایش فسفریله‌شدن IRS-1 [۷۷]
  - افزایش فسفریله‌شدن AS160 (-Rab GTPase activating protein) [۷۸،۷۹]
  - مهار فعالیت JNK و مهار تجزیه‌ی IKB ترغیب شده توسط TNF-α [۸۰]
- افزایش ترشح انسولین از طریق مکانیزم‌های زیر:
  - کاهش آپوپتوز با افزایش سطح پروتئین آنتی آپوپتوزی BCL-2 [۸۱].
  - افزایش تولید ATP و کاهش آپوپتوز با کاهش سطح UCP2 (Uncoupling protein- 2) [۸۱،۸۲].

UCP2 یکی از حامل‌های غشای درونی میتوکندری است که دارای همولوژی زیاد با انتقال‌دهنده‌ی پروتون ویژه‌ی بافت چربی قهوه‌ای به نام UCP1 است و به طور وسیع، اما در سطوح مختلف در تعدادی از بافت‌ها و سلول‌ها بیان می‌شود

www.SID.ir

[۸۳]. در طی انتقال الکترون‌ها در امتداد کمپلکس‌های انتقال الکترون، گاهی اوقات الکترون‌های تنها فرار می‌کنند و منجر به احیای تک الکترونی اکسیژن ملکولی و تولید آنیون‌های سوپراکسید می‌شوند. شیب پروتونی زیاد باعث کاهش سرعت انتقال الکترون و افزایش تولید سوپراکسید می‌شود [۸۴،۸۵]. نشت پروتون‌ها و حرکت به سمت بیرون آنیون‌های لیپید پراکسید توسط UCP2 [۸۶] باعث از بین بردن گرادیان پتانسیل غشای میتوکندری و محافظت سلول‌ها علیه آسیب اکسیداتیو می‌شود. متأسفانه چنین محافظتی علیه آسیب اکسیداتیو در سلول‌های بتای پانکراس با هزینه‌ی نقص ترشح انسولین است [۸۷،۸۸]. زیرا از بین رفتن شیب پروتونی باعث کاهش تولید ATP می‌شود و کاهش نسبت ATP/ADP منجر به نقص ترشح انسولین تحریک شده توسط گلوکز (Glucose-stimulated insulin secretion) می‌شود. تحریک ترشح انسولین توسط گلوکز بدین‌ترتیب است که گلوکز بعد از ورود به سلول متابولیزه می‌شود، این متابولیسم منجر به افزایش نسبت ATP/ADP و مهارکانال پتاسیم وابسته به ATP (ATP-Sensitive KATP-channel) می‌شود، مهار این کانال‌ها منجر به دپلاریزه‌شدن غشا و باز شدن کانال‌های وابسته به ولتاژ کلسیم و ازدیاد غلظت Ca^{+2} سیتوپلاسمی و آغاز اگزوسیتوز انسولین می‌شود [۸۹].

- مهار لیپولیز

انسولین با فسفریله کردن و فعال‌سازی فسفودی استراز ۳B (PDE3B)، اثر آنتی‌لیپولیتیک خود را اعمال می‌کند [۹۰] که PI3K و PKB ممکن است در فسفریله شدن PDE3B درگیر باشند [۹۱،۹۲]، در حالی‌که PI3K و PKB در مسیر آنتی‌لیپولیتیک جینسنوزیدها دخالت ندارند. همچنین PDE3B تنها مولکول هدف نبوده و PDE4 اثر آنتی‌لیپولیتیک جینسنوزیدها را وساطت می‌کند [۹۳]. تفاوت دیگر جینسنوزیدها با انسولین این است که افزایش غلظت انسولین علاوه بر کاهش لیپولیز، اتری شدن مجدد اسیدهای چرب آزاد (FFA Ressterification) را هم افزایش می‌دهد [۹٤] در حالی که جینسنوزیدها تنها باعث کاهش لیپولیز می‌شوند [۹۵].

جیپنوزیدها (Gypenosides)

جیپنوزیدها (شکل شماره ۲ ل)، ساپونین‌هایی هستند که به علت خواص کاهش‌دهنده‌ی لیپید و آنتی‌اکسیدانی [۹٦] دارای محدوده‌ی وسیعی از اثرات مفید از جمله مهار التهاب [۹۷] و جلوگیری از بیماری قلبی – عروقی هستند. نشان داده شده است که جیپنوزیدها با جلوگیری از سنتز NO با مهار فعالیت آنزیماتیک iNOS و تضعیف بیان وابسته به NFκB پروتئین iNOS باعث تحریک ترشح انسولین از جزایر پانکراس می‌شوند [۹۸].

آلکالوئیدها

آلکالوئیدها ترکیبات شیمیایی طبیعی حاوی اتم‌های نیتروژن بازی هستند. بربرین (Berberine) (شکل شماره ۲ ض)، یک آلکالوئید ایزوکوئینولین (Isoquinoline alkaloid) است که به عنوان جزء فعال ضددیابتی در گیاهان Berberis vulgaris (زرشک) [۹۹] و Tinospora cordifolia [۱۰۰] شناخته شده است. مطالعات نشان می‌دهند که بربرین، باعث تحریک جذب گلوکز، در یک رفتار وابسته به زمان و دوز می‌شود. با استفاده از مهارکننده‌های متعدد نشان داده شده که این اثر از طریق مسیر سیگنالینگ انسولین نیست بلکه از طریق AMPK (AMP-activated protein kinase) و مولکول هدف پایین دست آن P38/ MAPK می‌باشد. بربرین همچنین به طور ضعیف باعث فسفریله شدن AKt/PKB در مسیر انتقال پیام پس از انسولین می‌شود. نسبت AMP/ATP یک فاکتور ضروری برای فعال‌سازی AMPK است و بربرین در نتیجه افزایش مصرف ATP (نه کاهش تولید ATP) باعث افزایش این نسبت می‌شود. بنابراین فعال‌سازی AMPK و جذب گلوکز، احتمالاً نتیجه تغییر در موقعیت متابولیک سلولی توسط این ترکیب است [۱۰۱]. جذب گلوکز که مرحله محدودکننده سرعت در متابولیسم گلوکز است می‌تواند توسط دو مسیر مجزا در بافت‌های محیطی فعال شود: یک مسیر، وابسته به انسولین و از طریق IRS-1/PI3K است و مسیر دیگر، غیروابسته به انسولین و توسط انقباض عضلانی، از

Archive of SID
www.SID.ir

طریق فعال‌سازی AMPK انجام می‌شود [۱۰۲]. همچنین هر دو مسیر باعث فسفریله و فعال‌شدن اجزای خانواده‌ی MAPK که از آنها P38/MAPK در فعال‌سازی کامل GLUT4 شرکت می‌کند، می‌شوند [۱۰۳].

آلکالوئیدهای کیوینولیزیدین

بعضی از آلکالوئیدها مانند اسپارتئین (Sparteine) (شکل شماره ۲ ص) و لوپانین (Lupanine) (شکل شماره ۲ ط) مشتقات کیوینولیزیدین (Quinolizidine) (شکل شماره ۲ ع) که یک ترکیب هتروسیکلیک حاوی نیتروژن است، هستند. بیشتر از ۱۵۰ آلکالوئید از گروه کیوینولیزیدین در گونه‌های مختلف Lupinus شناخته شده است [۱۰٤]. نشان داده شده که این آلکالوئیدها در یک رفتار وابسته به گلوکز و تا حدودی از طریق مهار کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP سلول‌های بتا پانکراس باعث تحریک ترشح انسولین می‌شوند. در بررسی آلکالوئیدها مشخص شد، ۲- تیواسپارتئین (یک مشتق سنتتیک آلکالوئیدهای کیوینولیزیدین) باعث افزایش رهایی انسولین در همه‌ی غلظت‌های گلوکز، لوپانین در غلظت‌های زیادتر گلوکز (۸/۳ mM و ۱٦/۷) و ۱۷ اکسولوپانین و ۱۳ آلفا هیدروکسی لوپانین تنها در بالاترین غلظت گلوکز تست شده (۱٦/۷ Mm) باعث تحریک ترشح انسولین شدند. بنابراین ترکیباتی مانند ۱۷ اکسولوپانین و ۱۳ آلفا هیدروکسی لوپانین که از اجزای طبیعی گونه‌های Lupinus هستند ریسک هیپوگلیسمیا را کاهش می‌دهند [۱۰۵].

پلی‌ساکاریدها

فعالیت هیپوگلیسمیک تقریباً ۱۰۰ پلی‌ساکارید از گیاهان گزارش شده است [۱۰٦]. پلی‌ساکاریدهای گیاهی اساساً به صورت گلیکوکنژوگه، می‌باشند. پلی‌ساکاریدهای گیاه گرگ تیغ (Lycium barbarum) و کدوی تخمه کاغذی (Pumpkin) از همین نوع پلی‌ساکاریدها هستند و به عنوان جزء فعال اصلی کاهنده قندخون در میوه‌های این گیاهان بررسی شده‌اند [۱۰۷]. در مطالعه‌ای مشخص شده که پلی‌ساکاریدهای متصل به پروتئین جدا شده از میوه‌های Pumpkin، به طور معنی‌دار باعث افزایش سطح انسولین سرم، کاهش سطح گلوکز خون و بهبود تحمل گلوکز شده‌اند [۱۰۸].

آمینواسیدها و مشتقات آنها

بعضی از آمینواسیدهای ضروری (مانند لوسین، ایزولوسین، آرژینین و...) باعث تحریک رهایی انسولین می‌شوند [۱۰۹،۱۱۰]. فعالیت الکتریکی و رهایی انسولین در in vitro، دارای EC50 (concentration half maximal effective) در حدود ۱۲ mmol/l گلوکز که بیرون از محدوده‌ی فیزیولوژیک است، گزارش شده است. در حالی‌که EC50 پاسخ الکتریکی به گلوکز در invivo (6/8 mmol/l)، نزدیک سطح فیزیولوژیک نرمال گلوکز است [۱۱۱]. اختلاف مشاهده شده بین حالت‌های in vivo و in vitro، اشاره به درگیری فاکتورهای دیگری علاوه بر گلوکز، در تنظیم ترشح انسولین دارد. در مطالعه‌ای نشان داده شد که آمینواسیدها در غلظت‌های فیزیولوژیک (اساساً آمینو اسیدهای فعال از لحاظ الکتریکی) به علت دپلاریزه شدن غشای سلول بتا، پتانسیل آستانه گلوکز را کاهش دادند، اما اثرات روی رهایی انسولین نمی‌تواند تنها با افزایش در فعالیت الکتریکی ترغیب شده توسط گلوکز توضیح داده شود [۱۱۲].

S – متیل سیستئین سولفوکسید [۱۱۳] و S – آلیل سیستئین سولفوکسید [۱۱٤] به عنوان جز فعال آنتی‌دیابتیک به ترتیب در پیاز (*Allium cepa*) و سیر (*Allium sativum*) شناخته شده‌اند. نشان داده شده است که این ترکیبات دارای فعالیت‌های آنتی‌اکسیدان قوی [۱۱۵،۱۱٦]، نرمال کردن فعالیت آنزیم‌های هگزوکیناز کبدی، گلوکز ٦ فسفاتاز، HMG COA ردوکتاز [۱۱۳] و تحریک ترشح انسولین وابسته به گلوکز هستند [۱۱۷].

در مطالعاتی که در گروه تحقیقاتی ما انجام شد، از اسید آمینه لیزین به عنوان یک ملازم شیمیایی (Chemical Chaperone) و مهارکننده گلیکه شدن پروتئین‌ها که در بهبود فعالیت و تاخوردگی پروتئین‌ها مؤثر

Archive of SID
www.SID.ir

است، در مدل رت‌های دیابتی نوع ۱ القاء شده با استرپتوزوتوسین استفاده شد [۱۱۸]. مکانیزم‌های پیشنهادی برای اثرات این ترکیب عبارتند از:

۱) کاتابولیسم لیزین وابسته به گلوکز است، لذا افزایش کاتابولیسم لیزین موجب کاهش گلوکز سرم می‌شود.

۲) لیزین آزاد در سرم، به واسطه داشتن گروه‌های آمین به مولکول‌های گلوکز متصل شده و از اتصال آنها به پروتئین‌ها جلوگیری می‌کند. در نتیجه پروتئین‌های سرم را از تاخوردگی غلط در اثر گلیکه شدن، حفاظت می‌کند.

۳) لیزین به عنوان ملازم شیمیایی عمل کرده و ضمن اعمال اثر حفاظتی بر ساختار پروتئین‌ها، با کاهش فشار اسمزی ناشی از ازدیاد قند خون، باعث حفظ بنای فضایی پروتئین‌ها می‌شود.

٤) در میان اسید آمینه‌ها، لیزین از توجه بیشتری برخوردار است زیرا در ساختمان پروتئین‌ها بیشترین پتانسیل را برای گلیکه شدن دارد. همچنین لیزین به واسطه زنجیر جانبی بلندی که دارد در مقایسه با سایر اسید آمینه‌ها سمیت کمتری برای بدن دارد.

۵) بهبود عملکرد ناقلین گلوکز و تسهیل انتقال گلوکز به درون سلول‌ها به واسطه اثرات مثبت لیزین بر حفظ تاخوردگی صحیح این پروتئین‌ها نسبت داده شده است.

٦) لیزین با مهار گلیکه شدن پروتئین‌های انتقالی و احتمالاً رهایی فلزات انتقالی، باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما می‌شود. از طرفی مطالعات قبلی نشان داده‌اند که اکسیدشدن، گلیکه شدن پروتئین‌ها را تسریع می‌کند.

۷) لیزین با کاهش گلیکه‌شدن غشاء پایه گلومرولی و حفظ یکپارچگی گلومرول‌های کلیوی، موجب کاهش میکروآلبومین یوریا در دیابتی‌ها شده است. میکروآلبومینوری یکی از شاخص‌های آسیب کلیوی در دیابتی‌ها است.

۸) لیزین با مهار گلیکه شدن آنزیم لیپوپروتئین لیپاز و لسیتین کلسترول آسیل ترانسفراز موجب بهبود پروفایل لیپیدی در بیماران دیابتی شده است.

کاروتنوئیدها

شواهدی مبنی بر فعالیت عصاره زعفران به عنوان یک گیاه کاهنده قند خون پیشنهاد شده بود [۱۱۹]، ولی در گروه تحقیقاتی ما اخیراً در آزمایش‌های انجام شده در لوله آزمایش (in vitro) و هم به صورت in vivo در موش صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ این اثر بررسی و ثابت شد. بررسی‌های ما نشان داد که این چاشنی گران‌قیمت، باعث کاهش قند و چربی، و افزیش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در رت‌های مبتلا به هر دو نوع دیابت نوع ۱ و ۲ می‌شود [۱۲۲-۱۲۰]. با توجه به اثرات کاهندگی چربی خون در زعفران و اجزای آن، مشخص شده که کروسین نیز خاصیت کاهندگی چربی خون را داشته و به طور انتخابی به صورت مهارکننده رقابتی موجب مهار فعالیت لیپاز پانکراسی می‌شود. به علاوه در مطالعه دیگر، اثرات بالقوه کروسین در کاهش تری‌گلیسرید و کلسترول سرم در بهبود آترواسکلروز تأیید شده است. در مطالعات مختلف، اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، افزایش اکسیژن‌گیری بافتی زعفران و اجزای فعال آن گزارش شده که به طور مفصل در مقاله جدید ما مرور شده است [۱۲۳]. همچنین مشخص شد که عصاره زعفران، کروسین و سافرانال موجب کاهش تولید رادیکال آزاد و بنابراین فعالیت آنتی‌اکسیدانی هستند. در ادامه مطالعات، مشاهده شد که این خواص در کروسین به عنوان تنها کاروتنوئید محلول در آب در طبیعت، که جزء اصلی تشکیل‌دهنده زعفران است، نیز وجود دارد. در مطالعات اخیر گروه ما مشخص شد که هر دو عصاره آبی زعفران و کروسین، کاهنده قند خون، اصلاح کننده پروفایل لیپیدی و بهبود دهنده مقاومت به انسولین در رت‌های دیابتی هستند [۱۲۱ - ۱۱۹]. از آنجایی که اثرات آنتی‌اکسیدانی زعفران و کروسین در بررسی‌های قبلی ثابت شده است [۱۲۳]، خواص ضددیابتی این مواد می‌تواند به این ویژگی نیز مرتبط باشد. در مطالعات ما، اثرات کروسین و عصاره زعفران در بهبود فعالیت سامانه‌های مختلف در رت دیابتی شده، بخصوص آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) و میزان NO نیز آشکار شد که نتایج به دست آمده در حال آماده‌سازی برای چاپ می‌باشد.

Archive of SID
www.SID.ir

فیبرهای غذایی

فیبرهای غذایی دو نوع‌اند: فیبرهای غیرمحلول مانند سلولز، لیگنین و فیبرهای محلول مانند همی‌سلولز و پکتین. نشان داده شده است که هم رژیم غنی از فیبر محلول و هم رژیم غنی از فیبر نامحلول در مقایسه با غذای حاوی فیبر کم باعث کاهش معنی‌دار در غلظت پلاسمایی گلوکز بعد از غذا می‌شوند [۱۲٤]. جزء فعال هیپوگلیسمیک در شنبلیله [۱۲۵]، جو [۱۲٦] و گیاه Rhynchelytrum repen [۱۲۷] به فیبرهای غذایی نسبت داده شده است. در حالی‌که فیبرهای نامحلول در آب حل نمی‌شوند، فیبرهای محلول، محلول‌های چسبنده‌ای در آب تشکیل می‌دهند و با تشکیل یک لایه‌ی آبی غیرمتحرک در دستگاه گوارش، جذب قندها و لیپیدها را کاهش می‌دهند و بدین ترتیب از افزایش بعد از غذای گلوکز جلوگیری می‌کنند [۱۲۸].

نتیجه‌گیری

مواد مؤثر موجود در گیاهان دارویی مختلف، از طریق مکانیزم‌های متفاوتی قادر به کاهش قند خون هستند. عمده‌ی این مکانیزم‌ها عبارتند از: افزایش ترشح انسولین، فعال کردن مسیر کاتابولیسم گلوکز، مهار یا غیرفعال کردن مسیر گلوکونئوژنز، هدایت گلوکز به داخل سلول، جذب گلوکز آزاد و ممانعت از اتصال آن به پروتئین‌ها، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و ممانعت از آسیب‌زایی اکسیدان‌های تولید شده در مسیرهای مختلف که ممکن است ناشی از ازدیاد گلوکز و تولید محصولات نهایی گلیکه یا سایر مسیرهای متابولیک باشد و سرانجام ممانعت از جذب گلوکز از روده. بنابراین، از اینکه گیاهان مختلف که حاوی انواع مواد مؤثره نام برده در این تحقیق هستند، ممکن است خاصیت کاهندگی قند خون را داشته باشند، نباید شگفت‌زده شد.

منابع

1. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian J. Medical Res*. 2007; 125: 451 - 72.

2. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Rev*. 2000; 2: 585 - 618.

3. Bathaie SZ, Khoshniat E, Mohammadi Nejad A, Arabzadeh A, Khojandi B, Ataie G, et al. A hint to the method selection for binding studies of phenytoin to glycosylated albumin. *Daneshvar*. 2001; 34: 27 - 32.

4. Jafarnejad A, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Hassan MZ, Banasadegh S. Investigation of the Mechanisms Involved in the High-Dose and Long-Term Acetyl Salicylic Acid Therapy of Type I Diabetic Rats. *J. Pharmacol. Experiment. Therapeut*. 2008; 324: 850 - 7.

5. Jafarnejad A, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Hassan MZ. Effect of spermine on lipid profile and HDL functionality in the streptozotocin-induced diabetic rat model. *Life Sci*. 2008; 82: 301 - 7.

6. Hayden MR, Tyagi SC, Kerklo MM, Nicolls MR. Type 2 diabetes mellitus as a conformational disease. *JOP J. Pancreas* 2005; 6: 287 - 302.

7. Venkatesh S, Reddy GD, Reddy BM, Ramesh M and Appa Rao AVN. Antihyperglycemic activity of Caralluma attenuata. *Fitoterapia* 2003; 74: 274 - 9.

8. Modi P. Diabetes beyond insulin: review of new drugs for treatment of diabetes mellitus. *Curr Drug Discov Technol*. 2007; 4: 39 - 47.

9. Hui H, Zhao X, Perfetti R. Structure and function studies of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): the designing of a novel pharmacological agent for the treatment of diabetes. *Diabetes Metab. Res.*

Archive of SID
www.SID.ir

Rev. 2005; 21: 313 - 31.

10. Michael PK, Asim AB and Robert SB. The Utility of Oral Diabetes Medications in Type 2 Diabetes of the Young. *Curr Diab Rev*. 2005; 1: 83 - 92.

11. Dey L, Attele AS and Yuan CS. Alternative therapies for type 2 diabetes. *Altern. Med. Rev*. 2002; 7: 45 - 58.

12. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 281 - 303.

13. Derek LR. Current therapeutics algorithms for type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2001; 4: 38 - 49.

14. Marles RJ and Farnsworth N. Antidiabetic Plants and their Active Constituents: An update. *Prot. J. Bot. Med*. 1996; 1: 85 - 135.

15. Daniel SF and Norman RF. The Value of Plants Used in Traditional Medicine for Drug Discovery. *Environ. Health Perspect*. 2001; 109: 69 - 75.

16. Terne J. Pharmacology and mode of action of hypoglycaemic guanidine derivatives. *Oral Hypoglycaemic Agents* 1969; 193 - 245.

17. Nattrass M and Alberti KGMM. Biguanides. *Diabetologia* 1978; 14: 71 - 4.

18. Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755 - 72.

19. Bailey CJ. Metformin - an update. *Gen Pharmacol*. 1993; 24: 1299 - 309.

20. Riccio A, Del Prato S, De Kreutzenberg SV and Tiengo A. Glucose and lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes: effect of metformin. *Diabete Metab*. 1991; 17: 180 - 4.

21. Rriello G, Misericordia P and Volpi E. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM: evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes Care* 1994; 43: 920 - 8.

22. Hulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA and Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by 13C nuclear mag-netic resonance spectroscopy. *N. Engl. J. Med*. 1990; 322: 223 - 8.

23. Head GA and Mayorov DN. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem*. 2006; 4: 17 - 32.

24. Kirtikar KR and Basu BD. Indian Medicinal Plants. *Periodical Experts* 1993; 1 - 4.

25. Cooper EJ, Hudson AL, Parker CA and Morgan NG. Effects of the β-carbolines, harmane and pinoline, on insulin secretion from isolated human islets of Langerhans. *Eur. J. Pharmacol*. 2003; 482: 189 - 96.

26. Efendic S, Efanov AM, Berggren PO and Zaitsev SV. Two Generations of Insulinotropic Imidazoline Compounds. *Diabetes* 2002; 51: S448 - S54.

27. Morgan NG and Chan SLF. Imidazoline binding sites in the endocrine pancreas: can they fulfill their potential as targets for the development of new insulin secretagogues? *Curr. Pharm. Design.* 2001; 7: 1413 - 31.

28. Hoffman MA, Tritschler HJ, Bierhaus A, Zeigler R, Wahl P and Nawroth P. Lipoate effects on atherogenesis. Fuchs, J. Packer, L. Zimmer, G. eds. Lipoic Acid in Health and Disease, Marcel Dekker, New York, USA. 2000, pp: 321 - 36.

29. Jacob S, Ruus P, Hermann R, Tritschler HJ, Maerker E, Renn W, et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic. Biol. Med*. 1999; 27: 309 - 14.

30. Konrad T, Vicini P, Kusterer K, Hoflich A, Assadkhani A, Bohles HJ et al. a-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 280 - 7.

Archive of SID

www.SID.ir

31. Estrada DE, Ewart HS, Tsakiridis T ,Volchuk A, Ramlal T, Tritschler H, et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway. *Diabetes* 1996; 45: 1798 - 804.

32. Konrad D, Somwar R, Sweeney G ,Yaworsky K. The Antihyperglycemic Drug a-Lipoic Acid Stimulates Glucose Uptake via Both GLUT4 Translocation and GLUT4 Activation. *Diabetes* 2001; 50: 1464 - 71.

33. Vogt T. Phenylpropanoid Biosynthesis. *Molecular Plant* 2010; 3 (1): 2 - 20.

34. Rice-Evans CA, Miller NJ and Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radic. Biol. Med*. 1996; 20: 933 - 56.

35. De Groot H and Rauen U. Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. *Fundam Clin. Pharmacol*. 1998; 12: 249 - 55.

36. Middleton EJ. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1998; 439: 175 - 82.

37. De Groot H. Reactive oxygen species in tissue injury. *Hepatogastroenterol*. 1994; 41: 328 - 32.

38. Waisundara VY, Hsu A, Huang D and Tan BK. Scutellaria baicalensis enhances the anti-diabetic activity of metformin in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Am. J. Chin. Med*. 2008; 36: 517 - 40.

39. Korkina LG, Afanas'ev IB. Antioxidant and chelating properties of flavonoids. *Adv. Pharmacol*. 1997; 38: 151 - 63.

40. Huk I, Brovkovych V and Nanobash VJ. Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischaemia-reperfusion injury: an experimental study. *Br. J. Surg*. 1998; 85: 1080 - 5.

41. Sanhueza J, Valdes J, Campos R, Garrido A and Valenzuela A. Changes in the xanthine dehydroge-nase/xanthine oxidase ratio in the rat kidney subjected to ischemia-reperfusion stress: preventive effect of some flavonoids. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol*. 1992; 78: 211 - 8.

42. Friesenecker B, Tsai AG, Allegra C and Intaglietta M. Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppresses leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury: in vivo observations in the hamster skin fold. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp*. 1994; 14: 50 - 5.

43. Ferrandiz ML, Gil B and Sanz MJ. Effect of bakuchiol on leukocyte functions and some inflammatory responses in mice. *J. Pharm. Pharmacol*. 1996; 48: 975 - 80.

44. Friesenecker B, Tsai AG and Intaglietta M. Cellular basis of inflammation, edema and the activity of Daflon 500 mg. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp*. 1995; 15: 17 - 21.

45. Ferrandiz ML and Alcaraz MJ. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Agents Actions* 1991; 32: 283 - 8.

46. Ferrali M, Signorini C and Caciotti B. Protection against oxidative damage of erythrocyte membrane by the flavonoid quercetin and its relation to iron chelating activity. *FEBS Lett*. 1997; 416: 123 - 9.

47. Hii CS and S.L H. Effects of flavonoids on insulin secretion and Ca2+ handling in rat islets of Langerhans. *J. Endocrinol*. 1985; 107: 1 - 8.

48. Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. Comparative Biochemistry and Physiology C: *Toxicol. Pharmacol*. 2003; 135: 357 - 64.

49. Liu L, Liou SS and Cheng JT. Mediation of β-endorphin by myricetin to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Ethnopharmacol*. 2006; 104: 199 - 206.

Archive of SID
www.SID.ir

50. Mezei O, Banz WJ, Steger RW, Peluso MR, Winters TA and Shay N. Soy isoflavones exert hypoglycemic and hypolipidemic effects through the PPAR pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264.7 cells. *J. Nutrition* 2003; 133: 1238 - 43.

51. Jung UJ, Lee MK, Jeong KS and Choi MS. The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucoseregulating, enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice. *J. Nutrition* 2004; 134: 2499 - 503.

52. Zhang J and Kashket S. Inhibition of salivary amylase by black and green teas and their effects on the intraoral hydrolysis of starch. *Caries Res*. 1998; 32: 233.

53. Rizvi SI, Abu Zaid M and Suhail M. Insulin-mimetic effect of (-) epicatechin on osmotic fragility of human erythrocytes. *Indian J. Exp. Biol*. 1995; 33: 791 - 2.

54. Abu Zaid M, Sharma KK and Rizvi SI. Effect of (-) Epicatechin In Modulating Calicum-Atpase Activity In Normal and Diabetic Human Erythrocytes. *Indian J. Clin. Biochem*. 2002; 17: 27 - 32.

55. Davis FB, Davis P, Nat G, Blas SD, MacGillivray M, Gutman S, et al. The effect of in vivo glucose administration on human erythrocyte Ca++-ATPase activity on enzyme responsiveness in vitro to thyroid hormone and calmodulin. *Diabetes* 1985; 3693 - 6464.

56. Rizvi SI and Zaid MA. Insulin-Like Effect of (-) Epicatechin on Erythrocyte Membrane Acetylcholinesterase Activity In Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin. Experiment. Pharmacol. Physiol*. 2001; 28: 776 - 8.

57. Rizvi SI and Zaid MA. Impairment of sodium pump and Na/H exchanger in erythrocytes from non-insulin dependent diabetes mellitus patients: effect of tea catechins. *Clin. Chim. Acta*. 2005; 354: 59 - 67.

58. Ganapathy V and Leibach FH. Proton and regulation of biological functions. *Kidney Int*. 1995; 40: S4 - S10.

59. Cukiernik M, Hileeto D, Downey D, Evans T, Khan ZA, Karmazyn M, et al. The role of the sodium hydrogen exchanger-1 in mediating diabetes-induced changes in the retina. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20: 61 - 71.

60. Rizvi SI and Zaid MA. Intracellular reduced glutathione content in normal and type 2 diabetic erythrocytes: effect of insulin and (-) Epicatechin. *J. physiol. Pharmacol*. 2001; 52: 483 - 8.

61. Vijayalingam S, Partibhan A, Shamugasundaram R and Mohan V. Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet. Med*. 1996; 13: 715 - 9.

62. Tsuda T, Horio F, Uchida K, Aoki H, Osawa T. Dietary cyanidin 3-O-beta-D-glucoside-rich purple corn color prevents obesity and ameliorates hyperglycemia in mice. *J. Nutr*. 2003; 133: 2125 - 30.

63. Tsuda T, Ueno Y, Kojo H, Yoshikawa T and Osawa T. Gene expression profile of isolated rat adipocytes treated with anthocyanins. *Biochim. Biophys. Acta* 2005; 1733: 137 - 47.

64. Tsuda T, Ueno Y, Yoshikawa T, Kojo H and Osawa T. Microarray profiling of gene expression in human adipocytes in response to anthocyanins. *Biochem. Pharmacol*. 2006; 71: 1184 - 97.

65. Zhang Y, Jayaprakasam B, Seeram NP, Olson LK, DeWitt D, Nair MG. Insulin secretion and cyc-looxygenase enzyme inhibition by cabernet sauvignon grape skin compounds. *J. Agric. Food Chem*. 2004; 52: 228 - 33.

66. Matsui T, Ueda T, Oki T, Sugita K, Terahara N and Matsumoto K. Alpha-Glucosidase inhibitory action of natural acylated anthocyanins. Survey of natural pigments with potent inhibitory activity. *J. Agric. Food Chem*. 2001; 49: 1948 - 51.

Archive of SID
www.SID.ir

67. Pari L and Rajarajeswari N. Efficacy of coumarin on hepatic key enzymes of glucose metabolism in chemical induced type 2 diabetic rats. *Chemico-Biological Interact*. 2009; 181: 292 - 6.

68. Hung LM, Su MJ and Chen JK. Resveratrol protects myocardial ischemia-reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms. *Free Rad. Biol. Med*. 2004; 36: 774 - 81.

69. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S and Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*. 2004; 24: 2783 - 840.

70. Ates O, Cayli S, Altinoz E, Gurses I, Yucel N, Sener M, et al. Neuroprotection by resveratrol against traumatic brain injury in rats. *Mol. Cell Biochem*. 2007; 294: 137 - 44.

71. Chi TC, Chen WP, Chi TL, Kuo TF, Lee SS, Cheng JT, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase is involved in the antihyperglycemic effect induced by resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci*. 2007; 80: 1713 - 20.

72. Liu M, Chen WC, Cheng JT. Mediation of β-Endorphin by Isoferulic Acid to Lower Plasma Glucose in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *JPET*. 2003; 307: 1196 - 204.

73. Sato M, Tai T, Nunoura Y and Yajima Y. Dehydrotrametenolic Acid Induces Preadipocyte Differentiation and Sensitizes Animal Models of Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus to Insulin. *Biol. Pharm. Bull*. 2002; 25: 81 - 6.

74. Greenfield JR and Chisholm DJ. Thiazolidinediones - mechanisms of action. *Aust. Prescr*. 2004; 27: 67 - 70.

75. Schoonjans K and Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000; 355: 1008 - 10.

76. Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VK and O'Rahilly S. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003; 88: 2412 - 21.

77. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Sci*. 2002; 296: 1655 - 7.

78. Sano H, Kane S, Sano E, Miinea CP, Asara JM, Lane WS, et al. Insulin-stimulated phosphorylation of a Rab GTPase-activating protein regulates GLUT4 translocation. *J. Biol. Chem*. 2003; 278: 14599 - 602.

79. Zeigerer A, McBrayer MK and McGraw TE. Insulin stimulation of GLUT4 exocytosis, but not its inhibition of endocytosis, is dependent on RabGAP AS160. *Mol. Biol. Cell* 2004; 15: 4406 - 15.

80. Zhang Z, Li X, Lv W and Yang Y. Ginsenoside Re Reduces Insulin Resistance through Inhibition of c-Jun NH2-Terminal Kinase and Nuclear Factor-κB. *Mol. Endocrinol*. 2008; 22: 186 - 95.

81. Luo JZ and Luo L. American ginseng stimulates insulin production and prevents apoptosis through regulation of uncoupling protein-2 in cultured beta cells. Evid Based *Complement. Alternat. Med*. 2006; 365 - 72.

82. Hagen T and Vidal-Puig A. Mitochondrial uncoupling proteins in human physiology and disease. *Minerva Med*. 2002; 93: 41 - 57.

83. Fleury C, Neverova M, Collins S, Raimbault S, Champigny O, Levi-Meyrueis C, et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat. Genet*. 1997; 15: 269 - 72.

84. Ischiropoulos H, Beckman JS. Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: Cause, effect, or association? *J. Clin. Invest*. 2003; 111: 163 - 9.

85. Lenaz G. The mitochondrial production of reactive oxygen species: Mechanisms and implications in human pathology. *IUBMB Life* 2001; 52: 159 - 64.

86. Goglia F and Skulachev VP. A function for novel uncoupling proteins: Antioxidant defense of

Archive of SID
www.SID.ir

mitochondrial matrix by translocating fatty acid peroxides from the inner to the outer membrane leaflet. *FASEB J*. 2003; 17: 1585 - 91.

87. Wang H, Chu WS, Lu T, Hasstedt SJ, Kern PA and Elbein SC. Uncoupling protein-2 polymorphisms in type 2 diabetes, obesity and insulin secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2004; 286: E1 - E7.

88. Krempler F, Esterbauer H and Weitgasser R. A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. *Diabetes* 2002; 51: 3331 - 5.

89. Ashcroft FM, Proks P, Smith PA, Ammala C, Bokvist K and Rorsman P. Stimulus-secretion coupling in pancreatic beta cells. *J. Cell Biochem*. 1994; 55: 54 - 65.

90. Degerman E, Smith CJ, Tornqvist H, Vasta V, Belfrage P and Manganiello VC. Evidence that insulin and isoprenaline activate the cGMP-inhibited low-Km cAMP phosphodiesterase in rat fat cells by phos-phorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1990; 87: 533 - 7.

91. Rahn T, Ridderstrale M, Tornqvist H, Manganiello V, Fredrikson G, Belfrage P, et al. Essential role of phosphatidylinositol 3-kinase in insulininduced activation and phosphorylation of the cGMP-inhibited cAMP phosphodiesterase in rat adipocytes. Studies using the selective inhibitor wortmannin. *FEBS Lett*. 1994; 350: 314 - 8.

92. Wijkander J, Landstrom TR, Manganiello V, Belfrage P, Degerman E. Insulin-induced phosphorylation and activation of phosphodiesterase 3B in rat adipocytes: possible role for protein kinase B but not mitogen-activated protein kinase or p70 S6 kinase. *Endocrinol*. 1998; 139: 219 - 27.

93. Wang H, Reaves LA and Edens NK. Ginseng Extract Inhibits Lipolysis in Rat Adipocytes In Vitro by Activating Phosphodiesterase 4. *J. Nutr*. 2006; 136: 337 - 42.

94. Campbell PJ, Carlson MG, Hill JO, Nurjhan N. Regulation of free fatty acid metabolism by insulin in humans: role of lipolysis and reesterification. *Am. J. Physiol*. 1992; 263: E1063 - 9.

95. Edens NK, Reaves LA and Henry DE. Extract of ginseng (Panax ginseng) stimulates glucose transport and inhibits lipolysis in vitro. *Diabetes* 2001; 50: A413.

96. Li L, Jiao L and Lau BH. Protective effect of gypenosides against oxidative stress in phagocytes, vascular endothelial cells, and liver microsomes. *Cancer Biother*. 1993; 8: 263 - 72.

97. Lin JM, Lin CC, Chiu HF, Yang JJ and Lee SG. Evaluation of the anti-inflammatory and liver-protective effects of Anoectochilus formosanus, Ganoderma lucidum, and Gynostemma pentaphyllum in rats. *Am. J. Chin. Med*. 1993; 21: 59 - 69.

98. Aktan F, Henness S, Roufogalis BD and Ammit AJ. Gypenosides derived from Gynostemma pentaphyllum suppress NO synthesis in murine macrophages by inhibiting iNOS enzymatic activity and attenuating NF-kappaB-mediated iNOS protein expression. *Nitric Oxide* 2003; 8: 235 - 42.

99. Rajaian H, Jalaee J and Aghajani A. Berberis vulgaris as Growth Promoter in Broiler Chickens. *Int. J. Poultry Sci*. 2006; 5: 395 - 7.

100. Singh SS, Pandey SC, Srivastava S, Gupta VS, Patro B and Ghosh AC. Chemistry and medicinal properties of Tinospora cordifolia (Guduchi). *Indian J. Pharmacol*. 2003; 35: 83 - 91.

101. Cheng Z, Pang T, Gu M and Gao A. Berberine-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p38 MAPK. *Biochim. Biophys. Acta* 2006; 1760: 1682 - 9.

102. Krook A, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR. Sending the signal: molecular mechanisms regulating glucose uptake. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2004; 36: 1212 - 7.

Archive of SID
www.SID.ir

103. Michelle Furtado L, Poon V, Klip A. GLUT4 activation: thoughts on possible mechanisms. *Acta Physiol. Scand*. 2003; 178: 287 - 96.

104. Wink M. Plant breeding: importance of plant secondary metabolites for protection against pathogens and herbivores. *Theor. Appl. Genet*. 1988; 75: 225 - 33.

105. Garcı´a Lo´pez PM, Garzo´n de la Mora P, Wysocka W and Maiztegui B. Quinolizidine alkaloids isolated from Lupinus species enhance insulin secretion. *Eur. J. Pharmacol*. 2004; 504: 139 - 42.

106. Yuan ZM, He PM, Cui JH and Takeuchi H. Hypoglycemic effect of water-soluble polysaccharide from Auricularia auricula-judae Quel. on genetically diabetic KK-A (y) mice. *Biosci. Biotech. Biochem*. 1998; 62: 1903 - 89.

107. Luo Q, Cai Y, Yan J, Sun M and Corke H. Hypoglycemic and hypolipidemic effects and antioxidant activity of fruit extracts from Lycium barbarum. *Life Sci*. 2004; 76: 137-49.

108. Quanhong L, Caili F, Yukui R, Guanghui H and Tongyi C. Effects of Protein-Bound Polysaccharide Isolated from Pumpkin on Insulin in Diabetic Rats. *Plant Foods Hum. Nutr*. 2005; 60: 13 - 6.

109. Floyd JC, Fajans SS, Knopf RF and Conn JW. Evidence that insulin release is the mechanism for expe-rimentally induced leucine hypoglycemia in man. *J. Clin. Invest*. 1963; 42: 1714 - 9.

110. Milner RDG. The stimulation of insulin release by essential amino acids from rabbit pancreas in vitro. *J. Endocr*. 1970; 47: 347 - 56.

111. Sanchez-Andrés JV, Gomis A and Valdeolmillos M. The electrical activity of mouse pancreatic β-cells recorded in vivo shows glucose-dependent oscillations. *J. Physiol*. 1995; 486: 223 - 8.

112. Bolea S, Pertusa JAG, Martín F, Sanchez-Andrés JV and Soria B. Regulation of pancreatic β-cell electrical activity and insulin release by physiological amino acid concentrations. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol*. 1997; 433: 699 - 704.

113. Kumari K, Mathew BC and Augusti KT. Antidiabetic and hypolipidaemic effects of S-methyl cysteine sulfoxide, isolated from Allium cepa Linn. *Ind. J. Biochem. Biophys*. 1995; 32: 49 - 54.

114. Sheela CG and Augusti KT. Hypoglycemic effects of S-allyl cysteine sulphoxide isolated from garlic Allium sativum Linn. *Ind. J. Exper. Biol*. 1992; 30: 523 - 6.

115. Rabinkov A, Miron T, Konstantinovski L, Wilchek M, Mirelman D and Weiner L. The mode of action of allicin: trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1379: 233 - 44.

116. Campos KE, Diniz YS, Cataneo AC, Faine LA, Alves MJ and Novelli EL. Hypoglycemic and antioxidant effect of onion, Allium cepa: dietary onion addition, antioxidant effect and hypoglycemic effects on diabetic rats. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 2003; 54: 241 - 6.

117. Augusti KT and Shella CG. Antiperoxide effect of S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue in diabetic rats. *Experientia* 1996; 52: 115 - 20.

118. Jafarnejad A, Bathaie SZ, Nakhjavani M, Hassan MZ and Banasadegh S. The improvement effect of L-Lys as a chemical chaperone on STZ-induced diabetic rats, protein structure and function. *Diab. Metab. Res. Rev*. 2008; 24: 64-73.

119. Garcia-Olmo DC, Riese HH, Escribano J, Ontanon J, Fernandez JA and Atienzar M. Effects of long-term treatment of colon adenocarcinoma with crocin, a carotenoid from saffron (*Crocus sativus* L.): an experimental study in the rat. *Nutr. Cancer* 1999; 35: 120 - 6.

120. Bathaei SZ and Ashori M. Effects of saffron aqueous extract on some biochemical factors of serum in streptozotocin-induced diabetic rats. Iran. J. Medicin.Aromat. Plants 2012, Under

Archive of SID
www.SID.ir

publication.

121. Shir-Ali S and Bathaie SZ. Study on the effects of saffron aqueous extract and crocin on diabetic rats. The National Conference of saffron in medicines and food; Gonabad, 2011.

122. Shir-Ali S, Bathaie SZ and nakhjavani M. Effects of saffron aqueous extract on biochemical factors of serum in streptozotocin-induced diabetic rats. 11th Congress of Biochem. Mol. Biol. 2011, Qazvin, Iran.

123. Bathaie SZ and Mousavi SZ. New Applications and Mechanisms of Action of Saffron and its Important Ingredients. Crit. Rev. *Food Sci. Nutr*. 2010; 50: 761 - 86.

124. Nelson RW, Ihle SL, Lewis LD, Salisbury SK, Miller T, Bergdall V, et al. Effects of dietary fiber supplementation on glycemic control in dogs with alloxan-induced diabetes mellitus. *Am. J. Vet. Res*. 1991; 52: 2060 - 6.

125. Madar Z, Abel R, Samish S and Arad J. Glucose-lowering effect of fenugreek in non-insulin dependent diabetics. *Eur. J. Clin. Nutr*. 1988; 42: 51 - 4.

126. Kahlon T, Chow FI, Knuckles BE and Chiu MM. Cholesterollowering effects in hamsters of ß-glucan-enriched barley fraction, dehulled whole barley, rice bran and oat bran and their combinations. *Cereal Chem*. 1993; 70: 435 - 42.

127. De Paula ACCFF, Sousa RV, Figueiredo-Ribeiro RCL, Buckeridge MS. Hypoglycemic activity of polysaccharide fractions containing ß-glucans from extracts of Rhynchelytrum repens (Willd) C.E. Hubb., Poaceae. *Brazil. J. Med. Biol. Res*. 2005; 38: 885 - 93.

128. Anderson JW, Akanji AO. Treatment of diabetes with high fiber diet. In: Spiller GA (Editor) HoDFiHNCP, Boca Raton, FL, USA. 1993.

129. Hui H, Tang G and Go VL. Hypoglycemic herbs and their action mechanisms. *Chinese Med*. 2009; 4: 11.

130. Bailey CJ, Path MRC and Turner RC. Review Articles. *N. Engl. J. Med*. 1996; 334: 5 - 75.

131. Mukherjee PK, Maiti K, Mukherjee K and Houghton PJ. Leads from Indian medicinal plants with hy-poglycemic potentials. *J. Ethnopharmacol*. 2006; 106: 12.

132. Aktan F, Henness SH, Roufogalis BD and Ammit AJ. Gypenosides derived from Gynostemma pentaphyllum suppress NO synthesis in murine macrophages by inhibiting iNOS enzymatic activity and attenuating NF-jB-mediated iNOS protein expression. *Nitric Oxide* 2003; 8: 236.

133. Matsuura H, Kasai R, Tanaka O, Saruwatari Y, Kunihiro K and Fuwa T. Further studies on the dammarane-saponins of ginseng roots. *Chem. Pharm. Bull*. 1984; 32: 1188 - 92.

134. Smet PA. Herbal remedies. *N. Engl. J. Med*. 2002; 347: 2046 - 56.

Archive of SID

www.SID.ir

An Overview of the Mechanisms of Plant Ingredients in the Treatment of Diabetes Mellitus

Bathaie SZ (Ph.D.)[1]*, Mokarizade N (B.Sc.)[2], Shirali S (Ph.D. Student)[3]

1- Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2- Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
3- Department of Biochemistry, Islamic Azad University of Chaloos, Chaloos, Iran
* Corresponding author: Deparment of Clinical Biochemistry, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, P.O.Box: 14115-111, Tehran, Iran
Tel & Fax: +98 - 21- 82883850
Email: bathai_z@modares.ac.ir

Abstract

Diabetes has no cure, but complementary therapy being used to reduce its complications. Medicinal plants have been applied to control the blood glucose; reducing the diabetic complications, increasing the life span and quality of life in these patients. The purpose of this study is investigating the active compounds of these medicinal plants and their mechanisms of action. Up to now, over 1200 species in 725 genera and 183 families of herbals have been reported with antidiabetic activity. We also reported the therapeutic effects of saffron extract and crocin, as one of its purified components, in both *in vivo* and *in vitro* conditions. To classify the medicinal plants according to their active compound and mechanism of action, all databases, especially Web of Science and PUBMED with different keywords like "Medicinal plant, Antidiabetic component, Mechanism of action, etc.," without restrictions in the year was conducted. Then, based on the active ingredient of plant material and the mechanism of action of these materials, the articles were classified. Results showed nine main groups of materials: Imidazolines, Alpha - Lipoic Acid, Phenylpropanoids (including flavonoids, Stilbenoids and lignins), phenolic acids, saponins, alkaloids, polysaccharides, amino acids, carotenoids and dietary fibers, alone or mixed, as the antidiabetic components. Overall, one or several of these activities are found in these materials: stimulating insulin secretion, antioxidant property, inhibition or activation of some enzymes, alteration in the expression of genes involved in the glucose catabolism or excretion, and inhibition of sugar binding to the biomacromolecules such as proteins and DNA.

Keywords: **Diabetes, Medicinal Plants, Ingrediants, Mechanism of action, Complement therapy**

Archive of SID
www.SID.ir