

کارآزمایی اثر ضد دیابت برگ شاه توت

*دکتر محمد حسن خزاعی، **دکتر حسین حسین زاده، ***دکتر لادن کاظمی

*مرکز تحقیقات دیابت خراسان، **بخش فارماکودینامی و سم شناسی دانشکده داروسازی

و مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ***دکتر داروساز

خلاصه

دیابت شیرین شایعترین و مهمترین بیماری متابولیک می باشد که از علل عمده مرگ ومیر و ناتوانی در بسیاری از کشورهاست. در این تحقیق اثر ضد دیابت برگ شاه توت به صورت بالینی مورد بررسی قرار گرفت.

برگ شاه توت به صورت دست چین جمع آوری، خشک و پودر شده و پس از انجام آزمایشات میکروبی و اطمینان از عدم آلودگی به صورت بسته بندی در آمد. در این مطالعه ۵۰ بیمار دیابتی غیر وابسته به انسولین (۳۸ زن و ۱۲ مرد) در محدوده سنی ۶۰-۲۵ سال با قند خون ناشتای ۱۵۰-۳۰۰ mg/dl که از هیچ بیماری دیگری رنج نمی بردند، مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات به روش باز و متقاطع (cross over) انجام شد. ابتدا در سه گروه ۱۰ نفری از بیماران عصاره جوشانده با دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد به صورت خوراکی به مدت یک هفته تجویز شد که در مقایسه با گروه کنترل که از یک دوم قرص گلی بنکلامید استفاده می کردند کاهش معنی داری در قند خون بیماران به وجود نیاورد. سپس به دو گروه ۱۰ نفری از بیماران عصاره دم کرده با دوزهای ۵ و ۱۰ درصد به صورت خوراکی به ترتیب همراه با یک دوم و یک قرص گلی بنکلامید به مدت ۷ روز تجویز شد که در مقایسه با تجویز یک هفته یک دوم و یک قرص گلی بنکلامید در همین بیماران نتوانست کاهش معنی داری را در قند خون آنان ایجاد نماید که مبین عدم اثر سینرژیسمی عصاره با سولفونیل اوره ها می باشد. بررسی وزن و فشار خون بیماران در طی بررسی تغییراتی را نشان نداد، ولی در ۶۸/۴۲٪ بیماران کاهش نوروپاتی و حذف علائم دیابت (پلی اوری، پلی فاژی، پلی دیسیپی) مشاهده گردید. احتمالاً "عصاره ها با مکانیسم بی گوانیدها قادر به حذف علائم دیابت بودند، همچنین احتمال می رود عصاره برگ شاه توت به علت اثر بی حس کنندگی و ضد دردی باعث کاهش نوروپاتی گردد.

کلمات کلیدی: شاه توت، دیابت قندی، اثر کاهش دهندگی قند خون، بررسی بالینی

مقدمه

دست می دهد. این امر به علت اختلال در ترشح انسولین یا مقاومت به انسولین می باشد که در هر دو حالت موجب افزایش گلوکز خون و گلوکز اوری (دفع گلوکز در ادرار) می شود (۱۱).

در سال ۱۹۹۵ اثر کاهندگی قند خون ریشه و پوست درخت توت سفید مطرح شد و یکی از مکانیسم های آن افزایش باز جذب محیطی گلوکز ذکر شد (۱۰). در سال ۱۹۹۶ اثر پایین آورندگی قند خون درخت شاه توت و توت سفید بر

تیره توت تیره بزرگی از گیاهان گلدار بدون گلبرگ است که دارای ۱۰۰۰ گونه و ۷۳ جنس می باشد. شاه توت در کتب سنتی با نامهای توت اسود، توت شامی، و در فرانسه به نام Murier noir و در انگلیسی با نام Black Mulbery آورده شده است. در ایران به نامهای شاه توت، توت سیاه و توت شرابی معروف است (۲).

دیابت ملیتوس اختلال متابولیکی است که در آن بدن قدرت خود را برای استفاده از قند، چربی و پروتئین از

قرار گرفت. سپس به سایه منتقل شده و خشک شدن طی ۵ تا ۷ روز در انجام گرفت. پس از خشک شدن کامل، برگها به پلاستیکهای تیره رنگ منتقل شده و در محل خشک نگهداری شدند. **آزمایش محدودیت میکربی عصاره آبی برگ شاه توت:** به این منظور ۱۰ گرم از پودر برگ شاه توت در محیط کشت Soybean casein digest broth (Merck) به حجم ۱۰۰ ml رسانده و بعد از ۱۵ دقیقه توسط کاغذ صافی صاف گردید. با توجه به اینکه این عصاره مایع شفاف بود از روش pour plate (ریختن در پلیت) برای بررسی محدودیت میکربی استفاده شد (۱۵). از محیط های کشت اختصاصی، افتراقی و انتخابی برای شناسایی کلنی های مختلف در روی هر پلیت استفاده گردید (۱۵).

تجویز خوراکی عصاره جوشانده به بیماران NIDDM: بیماران به سه گروه ۱۰ نفری تقسیم شدند. در هر گروه ۱۰ نفری به ترتیب ۱۰۰ ml جوشانده ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد به مدت یک هفته به صورت خوراکی تجویز شد. این امر برای تعیین دوز مناسب عصاره انجام گرفت. ابتدا و انتهای هفته FBS (Fasting blood sugars)، وزن، فشار خون و اشتهای بیماران بررسی شد. همچنین حال عمومی بیماران و شکایات احتمالی در این مدت مد نظر بود. سه روز قبل از تجویز عصاره، قرص بیمار (گلی بنکلامید) قطع می شد تا پس از گذشت ۷ نیمه عمر (h = 70 = 1/2 t_{1/2}) اثر دارو از بدن بیمار حذف شود. مطالعات به صورت متقاطع (Cross over) انجام شد.

تجویز خوراکی عصاره دم کرده به بیماران NIDDM: در این روش از قرص و عصاره به صورت توأم استفاده شد. بدین ترتیب که ۲ گروه ۱۰ نفری از بیماران واجد شرایط انتخاب شدند. در یک گروه ۱۰ نفری به مدت یک هفته از نصف قرص گلی بنکلامید به مدت یک هفته استفاده شد. مطالعات به صورت متقاطع انجام شد.

تجویز خوراکی عصاره دم کرده به بیماران NIDDM: در این روش از قرص و عصاره به صورت توأم استفاده شد. بدین ترتیب که ۲ گروه ۱۰ نفری از بیماران واجد شرایط

روی موش سفید کوچک بررسی شد. با تجویز عصاره (برگ، میوه، پوست و پوست ریشه) به صورت جوشانده، با دوز ۵۰۰ mg/kg به موشهای دیابتی با آلوکسان (۹۰ mg/kg) به صورت داخل وریدی)، به صورت خوراکی، عصاره های برگ و پوست درخت شاه توت و برگ درخت توت سفید، توانستند به ترتیب میزان ۵۰/۴، ۳۳/۹ و ۵۱/۵ درصد کاهش قند خون نسبت به گروه کنترل نشان دهند. در تجویز مکرر عصاره برگ هر دو درخت (۵۰۰ mg/kg) ۲ بار در روز به مدت ۷ روز، به موشهای دیابتی با آلوکسان کاهش معنی داری در قند خون موشها مشاهده شد. بیشترین کاهش در آخرین روز و برای عصاره برگ شاه توت و برگ توت سفید به ترتیب ۶۱/۷٪ و ۵۷/۹٪ بود (۱۳).

روش کار

بیماران: آزماینها بر روی ۵ گروه ۱۰ نفری بیماران دیابتی نوع NIDDM II (Non-insulin dependent diabetes mellitus) که در محدوده سنی ۶۰-۲۵ سال از هر دو جنس قرار داشتند و از هیچ بیماری دیگری غیر از دیابت رنج نمی بردند، انجام گرفت. قند خون ناشتای تمامی بیماران در محدوده mg/dl ۳۰۰-۱۵۰ قرار داشت. بیماران مورد نظر قبل از بررسی از ۱/۲ تا حداکثر ۲ قرص گلی بنکلامید استفاده می کردند. مجموعاً ۵۰ بیمار NIDDM (۳۸ زن و ۲ مرد) مورد بررسی قرار گرفتند.

افراد سالم: آزمایشات بر روی یک گروه ۱۰ نفری از افراد سالم در محدوده سنی ذکر شده که از هیچ بیماری رنج نمی بردند، نیز انجام شد.

تهیه نمونه گیاهی: برگ درخت شاه توت به صورت دست چین از منطقه "ده نو" (۲۰ کیلومتری شاندیز)، عنبران، خیابان دانش و کوی آب و برق مشهد توسط پژوهشگر در ماههای اردیبهشت و خرداد سالهای ۷۵ و ۷۶ جمع آوری گردید و توسط هرباریوم دانشگاه فردوسی مشهد تایید شد (۲-۱۳۰۱-۱۸۳). برگهای جمع آوری شده با آب معمولی شسته شده و برای حذف آب شستشو مدت کوتاهی در آفتاب

تعیین معنی دار بودن اختلاف بیش از دو گروه، تست فیشر جهت تعیین درصد تاثیر عصاره در کاهش عوارض جانبی (مقادیر P معادل ۰/۰۵ یا کوچکتر از آن از نظر آماری معنی دار) در نظر گرفته شد.

نتایج

آزمایشهای محدودیت میکروبی عصاره جوشانده و دم کرده برگ شاه توت

نتایج کمی حاصل از کشت عصاره در زمانهای صفر، ۳ و ۵ روز بعد از جوشاندن یا دم کردن در جدول ۱ ذکر شده است بررسی نوع میکروب با استفاده از محیط های کشت افتراقی و انتخابی نشان داد که عاری از میکروبیهای بیماری زا می باشد. لازم به ذکر است از آنجا که تعداد میکروبا بعد از سه روز به بیش از حد مجاز (۱۰۰ عدد در هر میلی لیتر (۳)) می رسید، به بیماران پودر خشک داده شد تا قبل از مصرف آن را تهیه نمایند.

اثر تجویز خوراکی عصاره جوشانده به بیماران

در سه گروه ۱۰ نفری از بیماران که از سه روز قبل قرص گلی بنکلامید آنها قطع شده بود به ترتیب عصاره های ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد به مدت یک هفته تجویز شد. کاهش قند خون در انتهای هفته نسبت به زمان صفر (قبل از تجویز عصاره) از نظر آماری در هیچکدام از عصاره ها معنی دار نبود. در این آزمایشها از تجویز نصف قرص گلی بنکلامید به مدت یک هفته به عنوان کنترل مثبت استفاده شد که در روز هفتم کاهش قند خون نسبت به روز صفر کاملاً معنی دار بود (P < ۰/۰۱). نتایج در شکل های ۱ تا ۳ آورده شده است.

جدول ۱. تعداد کلنی های رشد یافته در ۱ ml عصاره های برگ شاه توت

عصاره ۱۰٪	روز	صفر	سه	هفت
جوشانده		۵۰	۲۰۰	۶۰۰
دم کرده		۶۰	۲۵۰	۶۰۰
آب مقطر جوشیده		۰	۰	۰

انتخاب شدند. در یک گروه ۱۰ نفری به مدت یک هفته از نصف قرص گلی بنکلامید استفاده شد. سه روز قبل از آزمایش اول هفته، قرص بیمار قطع گردید تا میزان قند خون ناشتا (FBS) بدون اثر قرص مشخص گردد. در ابتدا و انتهای هفته، FBS، وزن، فشار خون و اشتهای بیماران کنترل شد. سپس سه روز از هیچ دارویی استفاده نشد (مدت زمان حذف دارو از بدن) و پس از آن به مدت یک هفته از قرص و عصاره ۱۰٪ به صورت دم کرده استفاده شد. کنترل FBS، وزن و فشار خون در ابتدا و انتهای هفته صورت گرفت.

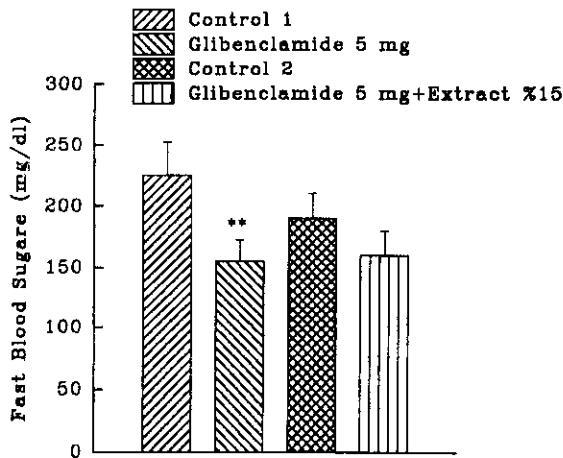
همین روش در یک گروه ۱۰ نفری دیگر انجام شد، با این تفاوت که در این گروه از یک عدد قرص گلی بنکلامید و عصاره دم کرده ۱۵٪ استفاده شد (کلید مطالعات به صورت متقاطع انجام گرفت).

تجویز خوراکی عصاره دم کرده به افراد سالم: به منظور بررسی اثر عصاره بر روی قند خون افراد سالم، از یک گروه ۱۰ نفری افراد سالم که واجد شرایط بودند، استفاده شد. این گروه به مدت یک هفته از عصاره دم کرده ۱۰٪ استفاده کردند و ابتدا و انتهای هفته، FBS، وزن و فشار خون آنها اندازه گیری شد.

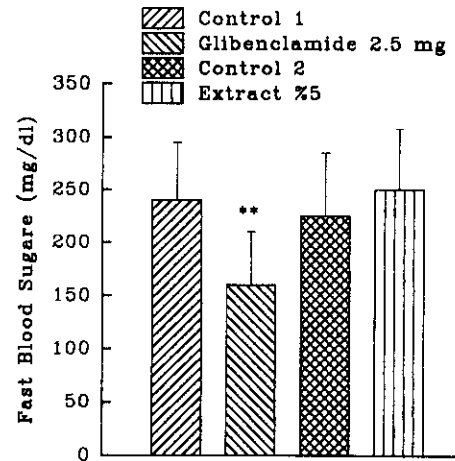
ملاحظات اخلاقی: جهت انجام آزمایشات رضایت کامل بیماران جلب و با توضیح کامل درباره اهداف بررسی فرصت تصمیم گیری در مورد شرکت در بررسی به بیماران داده می شد. ضمناً این حق به بیماران داده شد که هر زمان مایل باشند بتوانند از شرکت در ادامه بررسی خودداری کنند.

روش اندازه گیری گلوکز خون: در تمامی موارد گلوکز خون بیماران پس از ۸ ساعت ناشتا توسط آزمایشگاه مرکز تحقیقات دیابت خراسان به روش آنزیمی با اسپکتروفتومتر اندازه گیری شد.

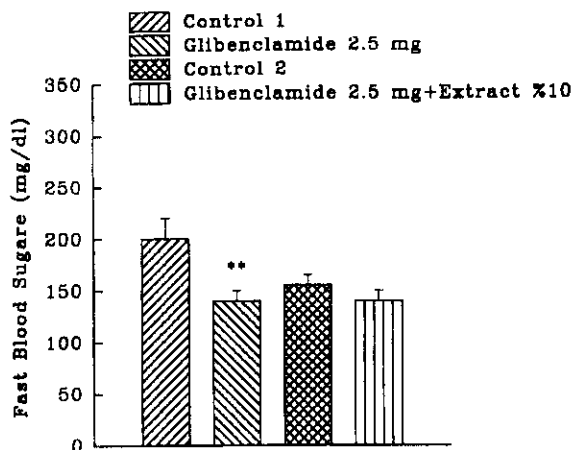
محاسبات آماری: تمامی نتایج توسط برنامه آماری InStat توسط کامپیوتر آنالیز شدند. آزمونهای مورد استفاده عبارت بودند از Student's t-test جهت مقایسه دو گروه، ANOVA برای مقایسه بیش از دو گروه و Tukey برای



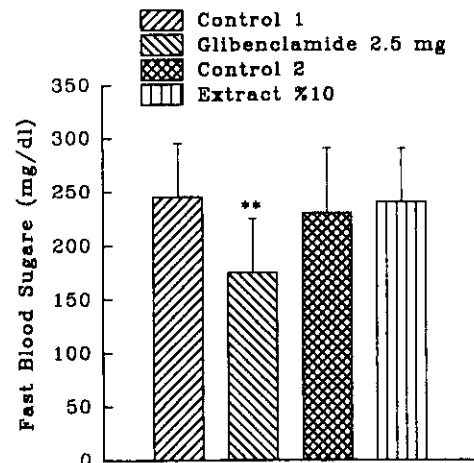
شکل ۳. اثر تجویز عصاره جوشانده ۱۵٪ برگ شاه توت و یک دوم قرص گلی بنکلامید بر قند خون بیماران دیابتی. نتایج مبین میانگین \pm خطای معیار برای ۱۰ نفر می باشد. اختلاف بین دو ستون کنترل ۱ و یک دوم گلی بنکلامید از لحاظ آماری معنی دار است ($P < 0.01$) (Student's t-test).
 اختلاف بین دو ستون کنترل ۲ و عصاره ۱۵٪ از لحاظ آماری معنی دار نیست. ($P > 0.05$) (Student's t-test).



شکل ۱. اثر تجویز عصاره جوشانده ۵٪ برگ شاه توت و یک دوم قرص گلی بنکلامید بر قند خون بیماران دیابتی. نتایج مبین میانگین \pm خطای معیار برای ۱۰ نفر می باشد. اختلاف بین دو ستون کنترل ۱ و یک دوم گلی بنکلامید از لحاظ آماری معنی دار است ($P < 0.01$) (Student's t-test).
 اختلاف بین دو ستون کنترل ۲ و عصاره ۵٪ از لحاظ آماری معنی دار نیست. ($P > 0.05$) (Student's t-test).



شکل ۴. اثر تجویز عصاره دم کرده ۱۰٪ برگ شاه توت به همراه یک دوم قرص گلی بنکلامید بر قند خون بیماران دیابتی. نتایج مبین میانگین \pm خطای معیار برای ۱۰ نفر می باشد. اختلاف بین دو ستون کنترل ۱ و مصرف یک دوم گلی بنکلامید از لحاظ آماری معنی دار است و مصرف یک دوم گلی بنکلامید به همراه عصاره ۱۰٪ با کنترل ۲ از لحاظ آماری معنی دار نیست ($P > 0.05$). مقایسه با کنترل: $P < 0.01$ (** Tukey test).



شکل ۲. اثر تجویز عصاره جوشانده ۱۰٪ برگ شاه توت و یک دوم قرص گلی بنکلامید بر قند خون بیماران دیابتی. نتایج مبین میانگین \pm خطای معیار برای ۱۰ نفر می باشد. اختلاف بین دو ستون کنترل ۱ و یک دوم گلی بنکلامید از لحاظ آماری معنی دار است ($P < 0.01$) (** Student's t-test).
 اختلاف بین دو ستون کنترل ۲ و عصاره ۱۰٪ از لحاظ آماری معنی دار نیست. ($P > 0.05$) (Student's t-test).

معنی داری نسبت به هفته اول (مصرف یک هفته یک عدد قرص گلی بنکلامید به عنوان کنترل مثبت) از نظر آماری ملاحظه نشد. نتایج در شکل های ۴ و ۵ آورده شده است.

اثر تجویز عصاره دم کرده در افراد سالم
به یک گروه ۱۰ نفری از افراد سالم به مدت یک هفته عصاره دم کرده برگ شاه توت با دوز ۱۰٪ تجویز شد. کاهش قند خون ناشتا در انتهای هفته نسبت به زمان صفر (قبل از تجویز عصاره در ابتدای هفته) معنی دار نبود.

تغییرات وزن و فشار خون در گروههای مورد بررسی
وزن و فشار خون تمامی بیماران در ابتدا و انتهای هر هفته کنترل شد. مقایسه آماری نتایج به دست آمده، تغییر معنی داری را نشان نداد.

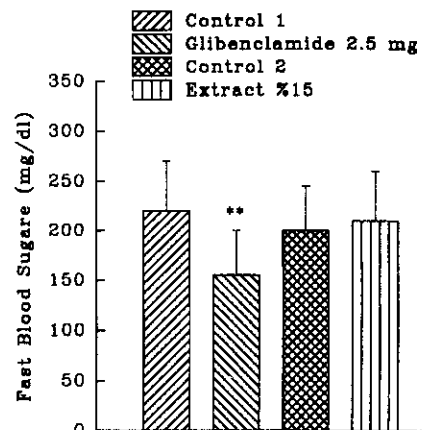
بررسی عوارض و شکایات احتمالی بیماران در مصرف عصاره ها

در این بررسی عوارض و شکایات احتمالی در اثر مصرف عصاره ها در انتهای هر هفته مورد بررسی قرار گرفت که نتایج به صورت زیر می باشد:

در مصرف هر دو عصاره جوشانده و دم کرده ۷/۸۹٪ کاهش اشتها، ۲/۶٪ افزایش دید چشم و ۲/۶٪ کاهش ادم مشاهده گردید. ۶۸/۴۲٪ بیماران از کاهش یا حذف علائم نوروپاتی (سوزش انتهاها بخصوص در دست و پا) هنگام مصرف عصاره ها رضایت داشتند ($P < 0.001$). این حالت در مصرف هر دو عصاره جوشانده و دم کرده مشاهده گردید. همچنین با مصرف عصاره ها ۶۸/۴۲٪ کاهش علائم بالینی دیابت (پلی فازی، پلی اوری، پلی دیسپی) دیده شد ($P < 0.05$).

بحث

در تجویز عصاره جوشانده برگ شاه توت با دوزهای ۵، ۱۰، ۱۵ درصد به مدت یک هفته کاهش معنی داری در قند خون نسبت به گروه کنترل مثبت که یک هفته از یک دوم قرص گلی بنکلامید استفاده کردند مشاهده نشد. در تجویز عصاره دم کرده به همراه قرص گلی بنکلامید با دوزهای ۱۰ درصد همراه



شکل ۵. اثر تجویز عصاره دم کرده ۱۵٪ برگ شاه توت و یک قرص گلی بنکلامید بر قند خون بیماران دیابتی نتایج میان میانگین \pm خطای معیار برای ۱۰ نفر می باشد. اختلاف بین دو ستون کنترل ۲ و عصاره ۱۵٪ از لحاظ آماری معنی دار نیست ($P > 0.05$). مقایسه با کنترل: $**P < 0.01$

اثر تجویز عصاره دم کرده به همراه قرص گلی بنکلامید به بیماران

در یک گروه ۱۰ نفری از بیماران که از سه روز قبل، مصرف قرص گلی بنکلامید در آنها قطع شده بود، به مدت یک هفته یک دوم قرص گلی بنکلامید تجویز شد که در انتهای هفته کاهش قند خون نسبت به روز صفر (قبل از تجویز قرص در ابتدای هفته) کاملاً معنی دار بود ($P < 0.01$). سپس مجدداً به مدت سه روز مصرف دارو قطع گردید و به مدت یک هفته عصاره قند خون را نسبت به زمان صفر (ابتدای هفته قبل از تجویز عصاره) کاهش داد ولی این کاهش نسبت به کنترل (مصرف یک هفته نصف قرص بنکلامید) معنی دار نبود.

همین روش در گروه ۱۰ نفری دیگری که از یک قرص گلی بنکلامید برای درمان استفاده می کردند با عصاره دم کرده ۱۵٪ تکرار شد. در این گروه هم کاهش قند خون در انتهای هفته اول که تنها قرص مصرف می شد از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.01$) ولی در انتهای هفته دوم که مصرف قرص و عصاره به صورت توأم صورت گرفت کاهش

۱۰ و ۱۵ درصد به ده بیمار به مدت یک هفته، کاهش معنی داری در قند خون ایجاد نکرد (شکل های ۱، ۲ و ۳).

در گروه ده نفری دیگری عصاره ۱۰ و ۱۵ درصد به صورت دم کرده به ترتیب همراه یک دوم و یک قرص گلی بنکلامید به مدت یک هفته تجویز شد که نتایج در شکل های ۴ و ۵ آورده شده است. در این گروه هم هیچ گونه اختلاف آماری معنی داری بین گروه درمانی (مصرف قرص و عصاره) و گروه کنترل (مصرف قرص به تنهایی) مشاهده نشد. این نتایج ممکن است به علت اختلاف بین گونه ها حاصل شده باشد. زیرا چنانچه دو یا چند گونه پستاندار که از لحاظ کارکرد دارای انواع مشابهی یاخته هستند در معرض یک دارو یا ماده شیمیایی قرار گیرند، احتمال های گوناگونی برای رسیدن به اثر یکسان در این گونه ها وجود دارد که به عوامل زیر بستگی دارد:

۱- وجود یا فقدان گیرنده ۲- فعال یا غیرفعال شدن ترکیب شیمیایی در حیوان ۳- جابه جا نشدن ترکیب شیمیایی به محل گیرنده ۴- وجود یا فقدان مکانیسم های ثانوی که جانشین سیستم گیرنده تاثیر یافته می شود (۱).

به روشنی آشکار است که بهترین گونه برای تعیین اثر ماده شیمیایی در انسان به کار گرفتن خود انسان به عنوان گونه مورد آزمایش یا به کار گرفتن گونه ای است که همان سیستم های کارکردی انسان را دارد. مطالعات در این مورد نشان می دهد که مطالعه جانوری تنها بر اساس این نظریه که اثر دیده شده در موش صحرايي و سگ احتمالاً "یک مکانیسم فیزیولوژیک عمومی است، تا حدی اثر دارو را در انسان پیش بینی می کند (با توجه به اینکه این مکانیسم فیزیولوژیک عمومی ممکن است در انسان نیز وجود داشته باشد). در صورتی که اگر اثر تنها در یکی از دو گونه دیده شود معلوم می شود که اثر فقط در همان گونه وجود دارد و احتمال بروز آن در گونه سوم کمتر است، مطالعات انجام شده بر جانوران تا حدودی پیش بینی اثر دارو را در انسان میسر می کند. چنین شواهدی اهمیت به کار گرفتن دو گونه مختلف در آزمایش های

یک دوم قرص گلی بنکلامید و ۱۵ درصد به همراه یک قرص گلی بنکلامید نسبت به گروه کنترل مثبت که از یک دوم و یک قرص به مدت یک هفته استفاده کردند، کاهش معنی داری در قند خون مشاهده نشد. مصرف عصاره دم کرده ۱۰ درصد به مدت یک هفته در افراد سالم هم نتوانست تغییر معنی داری در قند خون ایجاد نماید.

طی بررسی های قبل عصاره برخی از گونه های مشابه مانند عصاره آبی برگ توت سفید (*Morus alba*) و عصاره الکلی *Morus insignis* دارای اثر کاهش قند خون بودند (۸، ۱۰). همچنین در بررسی اثر کاهش قند خون برگ شاه توت بروی موش سفید کوچک که در دانشکده داروسازی مشهد انجام شد، ۶۱/۸ درصد کاهش قند خون در موش های سفید کوچک که با آلوکسان دیابتی شده بودند، مشاهده شد (۱۲).

در این تحقیق برای بررسی بالینی اثر ضد دیابتی برگ شاه توت از عصاره دم کرده و جوشانده برگ استفاده شد. قبل از تجویز عصاره ها به بیماران هر دو عصاره از نظر میکروبی کنترل شدند که خوشبختانه تعداد میکروبی های غیر بیماریزا در روز صفر (بلافاصله پس از جوشاندن) در هر میلی لیتر عصاره کمتر از حد استاندارد (۱۰۰ عدد در هر ml) بود (۳) و هر دو عصاره فاقد میکروبی های بیماریزا بودند. اما بررسی در روزهای سه و هفت نشان دهنده افزایش تعداد میکروبی های غیر بیماریزا (بیش از حد استاندارد) بود. به همین علت امکان تحویل عصاره آماده شده به بیماران نبود و گیاه به صورت پودر بسته بندی شده، تحویل بیماران شد تا به مدت ۷ روز، روزانه تازه تهیه شده مصرف گردد.

بیماران از میان افراد NIDDM که در محدوده سنی ۶۰-۲۵ سال قرار داشتند و از هیچ بیماری دیگری رنج نمی بردند، به صورت اتفاقی از هر دو جنس انتخاب شدند. قند خون ناشتای بیماران انتخابی در محدوده ۱۵۰-۲۵۰ mg/dl قرار داشت. تجویز عصاره جوشانده به صورت خوراکی با دوزهای

در بیماران گردد. همچنین مشخص شده است که ریشه یکی از گونه های جنس توت به نام "*Morus indica*" دارای اثر بی حس کنندگی و ضد درد می باشد (۹). بنابراین مکانیسم احتمالی دیگر کاهش نوروپاتی را می توان به اثر بی حس کنندگی و ضد دردی عصاره برگ شاه توت نسبت داد.

گزارش شده است که بی گوانیدها نمی توانند قند خون افراد سالم که یک شب ناشتا بودند کاهش دهند. در حالی که در مبتلایان دیابت غیر وابسته به انسولین هیپرگلیسمی ناشتا و هیپرگلیسمی بعد از غذا را به طور قابل توجهی کاهش می دهند ولی هیپوگلیسمی طی مدت درمان با بی گوانیدها مشاهده نمی شود. بنابراین به این دسته داروها عنوان *Antihyperglycemic agents* را داده اند، در صورتی که سایر داروهای کاهنده قند خون در دسته *Hypoglycemic agents* قرار می گیرند. مکانیسم های احتمالی این داروها تحریک مستقیم گلیکولیز در بافتهای محیطی در اثر افزایش برداشت گلوکز خون، کاهش گلوکونئوزنز کبدی و کاهش غلظت پلاسمایی گلوکاگون بیان شده است (۴، ۵، ۶). بنابراین ممکن است مکانیسم اثر عصاره برگ شاه توت در رفع علائم دیابت شبیه بی گوانیدها باشد، زیرا این عصاره ها بر قند خون بیماران و افراد سالم که یک شب ناشتا بودند، اثری نداشتند ولی موجب حذف علائم پلی اوری، پلی دیسپی و پلی فاژی شده اند.

به طور کلی می توان پیشنهاد کرد که عصاره برگ شاه توت به عنوان یک داروی کمکی که موجب بهبود علائم مزاحم دیابت (پلی اوری، پلی دیسپی، پلی فاژی) و یکی از عوارض شایع دیابت (نوروپاتی) می گردد به همراه درمان اصلی در بیماران دیابتی در صورت مطالعات بیشتر مصرف شود.

نتیجه گیری کلی

در این تحقیق مشخص شد که عصاره جوشانده برگ شاه توت با دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد نتوانست کاهش معنی داری نسبت به کنترل مثبت (مصرف یک دوم قرص گلی

حیوانی و نیز ارزش آزمایش های حیوانی در پیش بینی اثر مواد شیمیایی در انسان نشان می دهد (۱).

ممکن است تجویز طولانی مدت این عصاره ها باعث کاهش قند خون بیماران دیابتی گردد. همانطور که در مصرف ۲ ماهه از عصاره برگ توت سفید، دانه لوبیا، (*Phaseolus Vulgaris*) و برگ *Vaccium myrtillus* (روزانه ۱۵ g) کاهش قابل توجهی در قند خون بیماران NIDDM دیده شد (۱۳). همچنین مصرف ۱۵ تا ۲۰ ماه از عصاره برگ گیاه *Gymnema sylvestre* کاهش معنی داری در قند خون افراد NIDDM نشان داد (۷). متاسفانه مشکلات مطالعات بالینی در کشور، عدم رضایت بیمار به مصرف طولانی مدت عصاره، عدم اطمینان از مصرف صحیح و یا مصرف عصاره ها در زمان طولانی و اثر عوامل محیطی در تحقیق طی زمان طولانی، امکان بررسی طولانی مدت (بیش از یک هفته) در این تحقیق میسر نبود.

در این بررسی از قرص گلی بنکلامید به عنوان کنترل مثبت استفاده شد که به مدت یک هفته به هر گروه از بیماران تجویز شد. در تمام گروهها کاهش قند خون به طور قابل توجهی ($P < 0/01$) معنی دار بود. در مطالعات دیگر هم با مصرف یک هفته قرص گلی بنکلامید کاهش قابل توجهی ($P < 0/01$) در قند خون مشاهده شده است.

تجویز عصاره ها در بیماران به خوبی تحمل شد و در ۶۸/۴۲٪ آنها کاهش نوروپاتی و رفع علائم دیابت (پلی اوری، پلی دیسپی، پلی فاژی) مشاهده شد.

نوروپاتی از عوارض شایع بیماران دیابتی است، اکثر محققین بیماریزایی را به علت تجمع سوربیتول در سلول های عصبی بیان می نمایند. با توجه به اینکه مهار کننده های آلدوز ردوکتاز اثری بر روی قند خون بیماران دیابتی ندارند اما در توقف و برگشت این عارضه موثر می باشند، می توان احتمال داد که عصاره برگ شاه توت قادر به مهار آنزیم آلدوز ردوکتاز که موجب تبدیل گلوکز به سوربیتول می گردد، می باشد (۱۴) و بدین طریق موجب کاهش و یا رفع نوروپاتی

- 4- Andre J., 1997, Treatment of NIDDM in the 1990s., *Drugs*, 54: 355-68
- 5- Bilery C. J., 1992, Hypoglycemic, antihyperglycemic and antidiabetic drugs, *Diabetic Med.*, 9: 482-483.
- 6- Bailery C. J. and Turner R.C., 1996, Metformin, *N. Engl. J. Med.*, 334: 574-79.
- 7- Baskaran K., Kizar-Ahmath B., Radha-Shanmugasundaram K. and Shanmugasundaram E. R., 1990, Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in NIDDM patients, *J. Ethnopharmacol.*, 30: 295-300.
- 8- Basnet P., Kadota S., Terashima S., Shimizu M. and Namba T., 1993, Two new 2-arylbzofuran derivatives from hypoglycemic activity bearing fractions of *Morus insignis*, *Chem. Pharm. Bull.*, 41: 1238-43.
- 9- Chatterjee G., Burman T. K., Nagchaudhur A. K. and Pal S.P., 1983, Antiinflammatory and antipyretic activities of *Morus indica*. *J. Med. Plant Res.*, 48: 116-19.
- 10- Chen F., Nakashima N., Kimura I. and Kimura M. 1995, Hypoglycemic activity and mechanisms of extracts from mulberry leaves (*Folium mori*) and cortex mori radices in streptozotocin induced diabetic mice., *Yakugaku Zasshi.*, 115: 476-482.
- 11- Duning T., *Car of People With Diabetes*, Mackinnon M. P. (ed.), Black Well Scientific Publications, London, 1994, 1-4, 9-12, 48-63.
- 12- Hosseinzadeh H. and Sadeghi A., 1999, Antihyperglycemic effects of *Morus nigra* and *Morus alba* in mice, *Pharm. Pharmacol. Lett.*, 9: 63-65.
- 13- Lonesuc Tirgriste C., Popa E., Mirodan Z., Simionescu M. and Mincu I., 1989, The effect of a plant mixture on the methabolic equilibrium in patients with type 2 diabetes mellitus, *Rev. Med. Interna. Med. Interna.*, 41: 185-92.
- 14- Reynolds J., Martindale, the Extra Pharmacopoeia, 35th ed. Royal Pharmaceutical Society, London, 1996, Vol. 1, 361.
- 15- United State Pharmacopeial Convention, 1990, Microbial limit tests, In: The United States Pharmacopeia the National Formulary, 23th ed., Board of trustees, Washington, 1990, p. 1685.

بنکلامید) در قند خون افراد دیابتی نوع II ایجاد نماید. همچنین مصرف عصاره دم کرده با دوزهای ۱۰ و ۱۵ درصد به ترتیب همراه یک دوم و یک قرص گلی بنکلامید در مقایسه با مصرف قرص گلی بنکلامید به تنهایی قادر به کاهش معنی دار قند خون نبود. در افراد سالم مصرف عصاره دم کرده تغییری در قند خون ناشتا ایجاد نمود. تغییرات وزن و فشار خون در طی تحقیق قابل ملاحظه نبودند، اما کاهش علائم دیابت (پلی اوری، پلی دیسپی، پلی فاژی) و رفع نوروپاتی در ۶۸/۴۲٪ موارد مشاهده گردید که با توجه به کاهش نیافتن قند خون احتمالاً مکانیسم کاهش علائم دیابت مشابه بی گوانیدها می باشد و ممکن است عصاره از طریق مهار آنزیم آلدوزردوکتاز، بی حس کنندگی و یا ضد دردی موجب بهبود نوروپاتی دیابتی شده باشد.

منابع

- ۱- لومیس، تد. اصول زهرشناسی، میرستاری، قسوام (مترجم)، مرکز نشر دانشگاهی، تهران، ۱۳۶۹، ۲۰۲-۱۹۹.
- ۲- میرحیدر، حسین. معارف گیاهی، کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماریها، جلد دوم، نشر فرهنگ اسلامی تهران، ۱۳۷۲، ۹۷-۹۵.
- ۳- ملک الکتاب، مینا. جی، ام، پی و استانداردهای کار در صنایع داروسازی، شرکت سهامی کیمیدارو، تهران، ۱۳۷۵، ۲۷۰.