

اثر سالویجین، فلاونوئید استخراج شده از گیاه مریم گلی، بر برخی شاخص های دیابتی و کمیت های قلبی درموش صحرایی دیابتی نوع ۱

حمید محمد صادقی^۱، علیرضا وحیدی^۲، محمد ابراهیم رضوانی^{۳*}، منصور اسمعیلی دهج^۴، علی علی آبادی^۵

^۱ کارشناس ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد

^۲ استادیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد

^۳ دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد

^۴ دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد

^۵ کارشناس ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد

*نشانی نویسنده مسئول: یزد، بلوار شهدای گمنام، پردیس دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، محمد ابراهیم رضوانی

E-mail: erezvani@yahoo.com

وصول: ۹۴/۳/۳۱، اصلاح: ۹۴/۵/۳، پذیرش: ۹۴/۶/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: بخشی از اثر ضد دیابتی گیاهان دارویی به فلاونوئید های موجود در آنها مرتبط است. از آنجاییکه فلاونوئید های متفاوتی در گیاهان دیده شده است، اثر سالویجین که یک فلاونوئید موجود در این گیاه است را مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش ها: پس از عصاره گیری از گیاه با روش کروماتوگرافی ستونی سالویجین استخراج گردید. با تزریق استرپتوزوتوسین (mg/kg ۷۰)، موش های صحرایی دیابتی شدند. حیوانات گروه کنترل، حلال سالویجین و گروه های تیمار دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم سالویجین را به مدت یک ماه دریافت نمودند. پس از پایان تیمار از حیوانات خونگیری و کمیت های قند خون ناشتا، پروفایل چربی و میزان انسولین خون اندازه گیری شد. برای اندازه گیری ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و پس آزمون اختصاصی آن استفاده شد.

یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد که تیمار با سالویجین، قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و سطح چربی های خون را به شکل معنی داری کاهش می دهد. از طرف دیگر سطح انسولین و HDL در خون این حیوانات نسبت به گروه کنترل افزایش یافت.

واژه های کلیدی: دیابت، سالویجین، هموگلوبین گلیکوزیله، انسولین، موش صحرایی

مقدمه

قند خون و گلیکوزیله شدن انواع پروتئین ها و نیز به دنبال آن اختلال عملکرد نورونی، کلیوی و سایر ارگان ها از پیامد های دراز مدت قند خون در جریان دیابت است. (۲، ۳).

اکنون درمان اصلی و موثر برای دیابت قندی استفاده از انسولین و داروهای نظیر آنالوگ های آمینی،

دیابت یک اختلال متابولیکی رو به افزایش است که در نتیجه نقص در ترشح انسولین، عمل انسولین یا هر دو است. نقص در ترشح یا سیگنالینگ انسولین منجر به هیپرگلیسمی مزمن همراه با اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین ها می شود (۱). افزایش

آنتی توموری (۱۵)، حفاظت نورونی (۱۶) و ترکیب با DNA (۱۷) این فلاونوئید در مطالعات قبلی گزارش شده است. از طرف دیگر در مطالعات زیادی نقش فلاونوئیدها موجود در مواد غذایی در افزایش حساسیت به انسولین و افزایش ترشح آن بیان شده است. در این مطالعه ما قصد داشتیم نقش سالویجین استخراج شده از گیاه مریم گلی *Salvia officinalis* را بر دیابت نوع ۱ با استفاده از موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بررسی نماییم.

روش کار

عصاره گیری از گیاه *Salvia compressa*

گیاه مریم گلی از گونه خاص کامپرسا از بندرعباس جمع آوری و به تایید گیاه شناس رسیده و نمونه ای از آن در هرباریوم دانشگاه علوم پزشکی یزد با شماره *Salvia3* نگهداری شد. اندام هوایی این گیاه در سایه و تحت جریان ملایمی از هوا خشک گردید. یک کیلوگرم از گیاه خرد شده در حلال هگزان: اتیل استات: متانول (۱:۱:۱) در دمای محیط آزمایشگاه (۲۵ درجه سانتیگراد) خیسانده شد. پس از ۷۲ ساعت این مخلوط توسط قیف بوخنر و با استفاده از صافی واتمن شماره ۴۱ صاف گردید و با استفاده از دستگاه تبخیر کننده چرخان در خلا، از عصاره جدا گردید. با بررسی طیف H-NMR حاصل از عصاره کلی این نتیجه بدست آمد که این عصاره حاوی ترکیبات فلاونوئیدی می باشد.

خالص سازی ترکیبات موجود در عصاره گیاه *Salvia compressa*

به منظور جداسازی و خالص سازی ترکیبات موجود در عصاره این گیاه از روش کروماتوگرافی ستونی (CC) استفاده گردید. برای این منظور از یک ستون به ابعاد 100cm×2cm که با سیلیکاژل مخصوص ستون gel 60 (230-400 mesh ASTM) (با اندازه ذرات 0.040 - 0.063 میلیمتر) تولید Merck همراه با نرمال هگزان

سولفونیل اوره ها و بی گوانید ها است. در سال های اخیر، به منظور کنترل، جلوگیری از پیشرفت و نیز به تاخیر انداختن پیامد های دیابت استفاده از گیاهان دارویی و داروهای مشتق از آنها رو به افزایش است (۴). ترکیبات فعال زیادی در گیاهان مانند گوانیدین در گیاه گالگا و میریستین در بامیه بطور طبیعی یافت می شوند که گونه سنتتیک آنها برای درمان دیابت شناسایی و حتی استفاده هم شده است (۵). یکی از گیاهانی که در منابع طب سنتی (۶) و نیز مقالات علمی (۷،۸،۹) شواهد قابل توجهی برای آثار ضد دیابتی آن گزارش شده است مریم گلی با نام علمی *Salvia officinalis* می باشد که در آسیا و مدیترانه رویش طبیعی دارد (۱۰). در برگها و اندام های هوایی این گیاه ترکیباتی نظیر اسید کافئیک، اسید گالیک و فلاونوئیدهایی مانند سالویجین، ترپین ها و پلی فنل هایی مانند تانن یافت می شود (۱۱).

سالویجین (۵-هیدروکسی ۶،۷،۴ تری متوکسی فلاون) یک فلاونوئید فعال است که در برگها و اندام های هوایی این گیاه و در گیاهان دیگری که اثر ضد دیابتی داشته اند، یافت می شود (۱۲). تا کنون از سالویجین شواهد مستقیم برای اثر ضد دیابتی این فلاونوئید تا به حال گزارش نشده است. روغنی و همکارانش اثر مصرف خوراکی سیرکوهی که دارای فلاونوئید سالویجین است بر میزان گلوکز و لیپیدهای خون موش های صحرایی نر دیابتی شده (نوع ۲) با استرپتوزوتوسین را بررسی کردند. این مطالعه نشان داد که مصرف خوراکی سیرکوهی در رژیم غذایی موش های دیابتی شده باعث کاهش معنی دار گلوکز خون، تری گلیسیرید و کلسترول می شود (۱۳). همچنین در مطالعه دیگری رفتهایان و همکارانش در سال ۲۰۱۲ اثر محافظتی سالویجین بر روی سلول های SH-SY5Y در برابر تیمار هیدروژن پراکسید را بررسی کردند و مشاهده نمودند که سالویجین با افزایش اتوفاژی و تضعیف آپوپتوز از سلول ها در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از هیدروژن پراکسید محافظت میکند (۱۴). اثرات

مولار با $pH=4/5$ حل شده بود را دریافت کردند. تا ۲ روز حیوانات آب آشامیدنی با سوکروز ۳٪ دریافت نموده و سه روز بعد از تزریق با انجام تست قند خون ناشتا از القاء دیابت در حیوانات اطمینان حاصل می کنیم. حیواناتی که قند خون بالای ۲۵۰ میلی گرم درصد داشتند و نیز علائم عمومی دیابت مانند پرنوشی، پرخوری و پر ادراری نشان می دادند به عنوان دیابتیک در نظر گرفته و در غیر اینصورت از مطالعه حذف می شدند (۱۴).

آزمایش‌ها و تیمار حیوانات

موش های دیابتیطور تصادفی در ۴ گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه ۱ (0 mg): رت هایی که دیابتی شده اند و پس از اثبات دیابت در آن ها حلال سالویجین را روزانه به مدت یک ماه به شکل داخل صفاقی دریافت می کردند. گروه ۲ (5 mg): مانند گروه اول پس از دیابتی شدن و اثبات آن ۵ میلی گرم برکیلوگرم وزن بدن سالویجین روزانه به مدت یک ماه به شکل داخل صفاقی دریافت می کردند.

گروه ۳ (10 mg): مانند گروه اول پس از دیابتی شدن و اثبات آن ۱۰ میلی گرم برکیلوگرم وزن بدن سالویجین روزانه به مدت یک ماه به شکل داخل صفاقی دریافت می کردند.

گروه ۴ (25 mg): مانند گروه اول پس از دیابتی شدن و اثبات آن ۲۵ میلی گرم برکیلوگرم وزن بدن سالویجین روزانه به مدت یک ماه به شکل داخل صفاقی می کردند.

کمیت های اندازه گیری شده

پس از گذشت مدت یک ماهه تیمار، نمونه خون حیوان از قلب تهیه و قندخون ناشتا (FBS)، هموگلوبین A1C، پروفایل چربی، میزان انسولین و وزن موش ها اندازه گیری شد. قند خون به وسیله کیت آنزیماتیک گلوکز (پارس آزمون- ایران) و از طریق دستگاه اسپکتروفوتومتر (Technotec, Italy) اندازه گیری شد.

مخلوط نموده سپس عصاره به دست آمده به بالای ستون اضافه شد. برای جدا سازی مواد طبیعی موجود در عصاره که دارای پلاریته های متفاوت می باشند لازم بود که قطبیت حلال شستشو دهنده ستون به تدریج تغییر کند. به همین منظور، ابتدا با نرمال هگزان شروع و بتدریج با افزودن مقادیر مشخصی از اتیل استات قطبیت افزایش داده شد. به این ترتیب تعدادی فراکشن بدست آمد. سپس TLC فراکشنهای بدست آمده با استفاده از صفحات آلومینیومی پوشیده شده با سیلیکاژل (silica gel 60F254) تولید Merck، انجام شد. سپس فراکشنهای مشابه به هم افزوده و به این ترتیب تعداد فراکشنها کم شد. در فراکشن جدا شده با نسبت (70:30) هگزان اتیل استات کریستالهایی به رنگ زرد جدا گردید که پس از چندین بار شستشو با اتر خالص سازی شد و با استفاده از طیف های NMR یک بعدی و دو بعدی و Mass ساختار آن مشخص گردید. این ترکیب یک فلاونوئید می باشد (۱۸). در این مطالعه از دوز های ۵، ۱۰ و ۱۵ این فلاونوئید استفاده شد (۱۹، ۲۰).

حیوانات

حیوانات مورد نیاز در این تحقیق به تعداد ۳۲ موش صحرایی نر در محدوده وزنی ۲۸۰-۳۳۰ گرم از نژاد ویستار انتخاب شدند. تمامی این حیوانات از حیوانخانه گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی یزد تهیه شدند و طبق قوانین انجمن حمایت از حیوانات نگهداری می شدند. رت ها در اتاق حیوانات دانشگاه علوم پزشکی یزد در شرایط استاندارد با دمای 20 ± 2 درجه سانتی گراد و شرایط روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس های مخصوص نگهداری می شدند.

روش القاء دیابت نوع ۱

برای القاء دیابت ابتدا حیوانات را به مدت ۶ ساعت بدون آب و غذا نگه داشته و سپس استرپتوزوتوسین (Streptozotocin, STZ) با دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن که در بافر سترات سدیم ۰/۱

تجزیه و تحلیل آماری

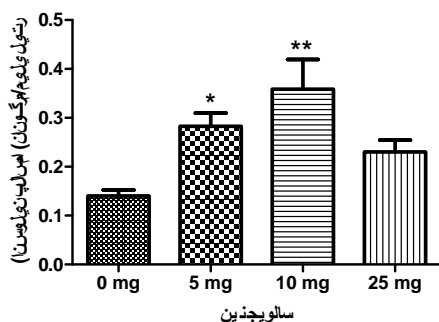
داده ها بر اساس $Mean \pm SEM$ گزارش و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One-Way ANOVA) تجزیه و تحلیل شدند. در صورت مشاهده اختلاف معنی دار آماری، برای تعیین اختلاف بین دو گروه از پس آزمون Tukey استفاده شد. در همه آزمایش ها $P < 0.05$ بعنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد. تمام آزمون های آماری با استفاده از نرم افزار GraghpadPrism نسخه 5 انجام شد.

نتایج

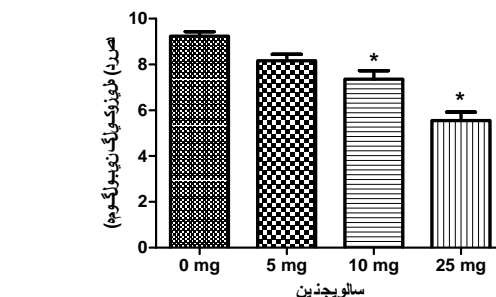
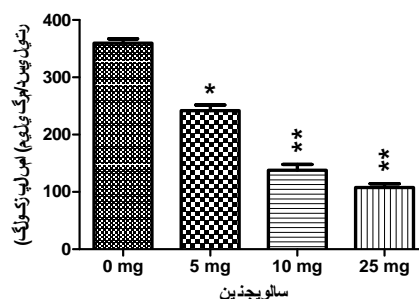
قند خون ناشتادار گروه های دریافت کننده سالویجنین 5 میلی گرم ($359 \pm 7/68$ mg/dl)، 10 میلی گرم (137 ± 10 mg/dl) و 15 میلی گرم (241 ± 10 mg/dl) به شکل معنی داری نسبت به گروه کنترل (mg/dl) ($107 \pm 6/7$) ($F(3, 28)=169.6, P < 0.05$) (شکل 1).

همچنین تجویز سالویجنین در همه دوزها اثر معنی دارولی غیر وابسته به دوز بر هموگلوبین گلیکوزیله (Hb A1c) گذاشته است ($P < 0.05, F(3, 28)=24.03$). هموگلوبین گلیکوزیله در گروه کنترل ($9/2 \pm 0/2$ %) در گروه های تیمار شده با سالویجنین 25 میلی گرم به عدد $3/36 \pm 0/55$ mg/dl کاهش یافت. میزان انسولین پلاسما در گروه های دریافت کننده دوز های 5 میلی گرم ($0/28 \pm 0/26$) ($F(3, 28)=6.5, P < 0.05$) و 10 میلی گرم ($0/36 \pm 0/61$) ($F(3, 28)=6.5, P < 0.01$) سالویجنین بطور معنی داری افزایش یافت (شکل 2). در گروه کنترل سطح انسولین برابر $0/14 \pm 0/12$ نانوگرم بر میلی لیتر بود.

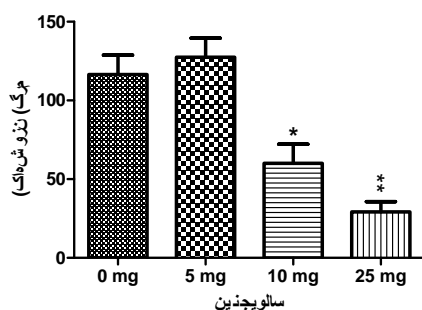
همچنین اثرات سالویجنین بر پروفایل چربی های خون در شکل 3 نشان داده شده است. سالویجنین در همه دوزهای استفاده شده توانست سطح تری گلیسرید را در موش های گروه کنترل از $143 \pm 10/5$ به $125 \pm 2/5$ در



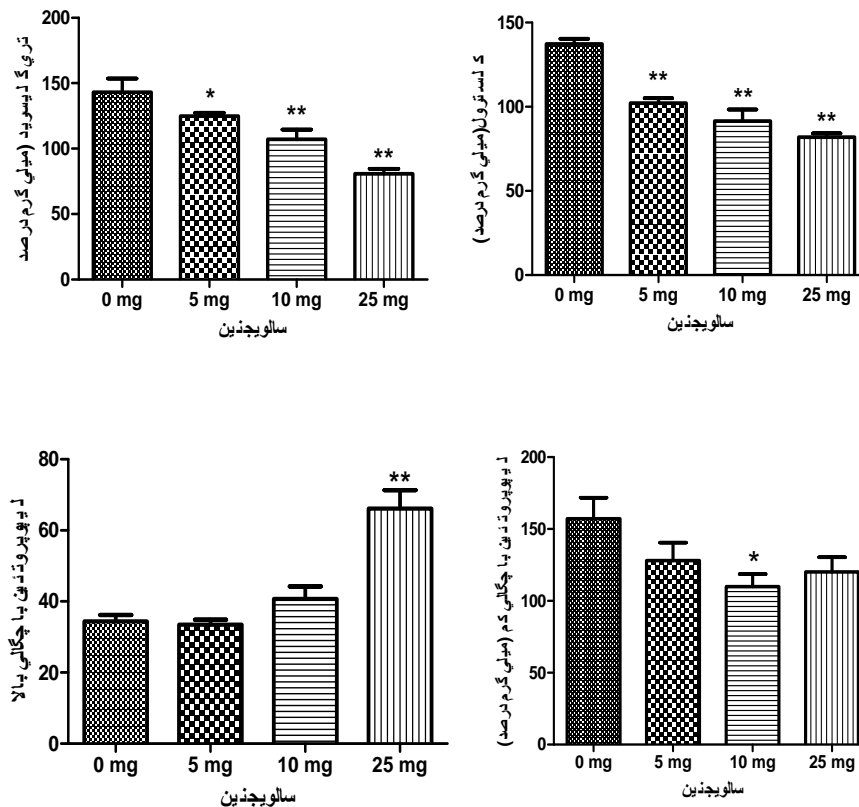
شکل 2: اثر سالویجنین بر انسولین پلاسما در موش های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین



شکل 1: اثر سالویجنین بر قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله در موش های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین.



شکل 3: اثر سالویجنین بر میزان چربی های خون در موش های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین



شکل ۴- اثر سالویجنین بر کاهش وزن بدن در موش های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

$P=0.0001$, $F(3, 28)=17.45$). این نشان می دهد که سالویجنین می تواند جلوی کاهش وزن ناشی از دیابت نوع یک را تا حدود زیادی بگیرد.

بحث

نتایج این مطالعه نشان می دهد که سالویجنین، فلاونوئید استخراج شده از گیاه مریم گلی (*Salvia officinalis*) می تواند قند خون ناشتا و سطح هموگلوبین گلیکوزیله در موش های دیابتی نوع یک کاهش می دهد. همچنین این فلاونوئید سطح انسولین پلاسما را در موش های دیابتی نوع یک افزایش می دهد. تجویز سالویجنین می تواند سطح تری گلیسرید، کلسترول و لیپوپروتئین با دانسیته پایین پلاسما را کاهش می دهد. تجویز سالویجنین می تواند سطح لیپوپروتئین با دانسیته بالای (HDL) پلاسما را در حیوانات دیابتی نوع یک افزایش دهد. علاوه بر این، سالویجنین جلوی کاهش وزن شدید

گروه سالویجنین دوز ۵، 10.7 ± 7.5 در گروه سالویجنین دوز ۱۰ و به سطح 8.0 ± 4.8 در گروه سالویجنین دوز ۲۵ بطور معنی داری کاهش دهد ($F(3, 28)=15.06, P<0.01$). دوز ۵ میلی گرم سالویجنین اثر معنی داری بر تری گلیسرید خون نداشت. میزان کلسترول تام خون در گروه های مختلف دریافت کننده سالویجنین (۱۰۲-۸۲ میلی گرم درصد) از گروه کنترل (۱۳۷ میلی گرم درصد) بطور معنی داری کمتر بود ($F(3, 28)=33.9, P<0.01$). از طرف دیگر سطح HDL فقط در دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم سالویجنین (66.09 ± 5.23) توانست را در خون بطور معنی داری نسبت به گروه کنترل (34.4 ± 4.83) بالا ببرد ($F(3, 28)=20.74, P<0.01$).

میزان کاهش وزن ناشی از دیابت نوع یک القا شده در مدت زمان تیمار حیوانات کنترل (116.4 ± 12.4) بود که نسبت به گروه سالویجنین ۱۰ (60 ± 12.1) و ۱۵ (29.18 ± 6.5) بطور معنی داری بیشتر بود ($F(3, <0.01)$).

را در موش های دیابتی نوع یک می گیرد.

هر چند مطالعاتی در خصوص آثار ضد دیابتی و متابولیکی گیاه مریم گلی که سالویجینین از آن استخراج گردیده، در منابع علمی گزارش شده است، تا کنون در مورد اثرات متابولیک سالویجینین در حیوانات دیابتی و غیر دیابتی مطالعه ای صورت نگرفته است. تجویز میان و در از مدت‌عصاره آبی- الکی برگ های مریم گلی قند ناشتا را در حیوانات دیابتی کاهش داده است (۱۲). مطالعه دیگری در این باره نشان داد که مصرف خوراکی دم کرده مریم گلی، پاسخ سلولهای کبدی به انسولین را افزایش می دهد و تولید گلوکز جدید توسط این سلول ها را مهار می کند و می تواند قند خون حیوانات سالم را کاهش دهد (۲۱). در مطالعه دیگر عیدی و همکارانش نشان دادند که عصاره برگ مریم گلی میزان انسولین پلاسما را افزایش می دهد و فعالیت کاهندگی قندخون توسط دم کرده مریم گلی روی رت های دیابتی شده نوع ۲ را نشان داده شده است (۲۲).

خواص آنتی دیابتی گزارش شده این گیاه را می توان به ترکیبات فلاوونوئیدی نسبت داد. فلاوونوئید ها مانند سالویجینین از ترکیباتی هستند که با مکانیزم های مختلفی می توانند به بهبود دیابت کمک کنند.

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که کاهش وزن در دیابت نوع ۱ بوسیله سالویجینین مهار شده است. مطالعات دیگر نشان داده اند که کاهش وزن و پلی فاژی در دیابت نوع ۱ به دلیل تجزیه پروتئین ها و چربی های بافتی و دهیدراتاسیون ناشی از پر ادراری ایجاد می شود (۲۳). در همین راستا، سالویجینین با کاهش قند خون ناشتا و نیز کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله می تواند نقش مهمی در جلوگیری از تجزیه پروتئین ها و چربی های بافتی داشته و جلوی دهیدراتاسیون بگیرد. ممکن اثر محافظتی سالویجینین برای جلوگیری از کاهش وزن با این مکانیزم ها باشد که در مطالعات قبلی برای دیگر فلاوونوئید ها مانند روتین گزارش شده است (۲۴، ۲۵).

اثر فلاوونوئید ها بر کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله نیز در مطالعات قبلی گزارش شده است (۲۶، ۲۷). کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله نشان دهنده میانگین میزان قند خون در ۲ تا سه ماه گذشته می باشد (۲۸، ۲۹) و کنترل آن اهمیت زیادی در جلوگیری از بروز زودرس عوارض دیابت و تولید محصولات گلیکوزیله (advanced glycation end-products) دارد (۳۰). افزایش سطح محصولات گلیکوزیله موجب تحریک گیرنده های مخصوص این محصولات در سطح ماکروفاژها شده و تولید میانجی های التهابی نظیر اینترلوکین ۶ و TNF α را افزایش می دهد (۳۰). سالویجینین در این مطالعه توانسته است با کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله جلوی پیشرفت این روند را گرفته و بدین ترتیب دیابت را کنترل نماید. مطالعات نشان داده اند که اکثر فلاوونوئید ها این گروه با مهار فعالیت و تولید آنزیم های تولید کننده ایکوزانویید ها، التهاب را مهار می نمایند (۳۱). از آن جایی که سالویجینین یک فلاوون می باشد، ممکن است اثر ضد دیابتی آن به خاطر کاهش التهاب ناشی از استرپتوزوتوسین و غذای پرچرب باشد.

شواهد فزاینده نشان می دهد که استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بیماری های مزمن از جمله دیابت نقش مهمی بازی می کند. رادیکال های آزاد که اساس استرس اکسیداتیو هستند در بیماری دیابت به دلیل اکسداسیون گلوکز، گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی پروتئین ها و تجزیه اکسیداتیو این فراورده های گلیکوزیله تولید می شوند (۳۲). فلاوونوئیدهاییه دلیل دارا بودن گروه های فنلی خاصیت ضد اکسیدانی بیشتری نسبت به بقیه ترکیبات موجود در گیاهان دارند (۳۳). از آنجاییکه بصور گسترده ای پذیرفته شده است که ترکیبات آنتی اکسیدانی آثار سودمندی بر بیماری نای مزمن از قبیل دیابت دارد (۲۶، ۳۴) ممکن است بخشی از اثرات ضد دیابتی آن ناشی از خواص آنتی اکسیدانی آن باشد.

علاوه بر این در مطالعات قبلی و در مطالعه ی

های بتا و حساسیت سلول ها به این فلاوونوئید در این مطالعه بررسی نشده ولی سطح انسولین ارزیابی شده است.

بطور کلی می توان نتیجه گیری کرد که سالویجین به عنوان یک فلاوونوئید می تواند اثرات ضد دیابتی خود را از طریق کاهش قند خون، کاهش هموگلوبین گلیکوزیله، افزایش ترشح انسولین و بهبود پروفایل چربی انجام دهد. برای شناخت بیشتر و دقیقتر مکانیزم های ضد دیابتی این ماده و استفاده از آن در درمان مطالعات بیشتر ضروری است.

حاضر دیده شده است که فلاوونوئیدها ترشح انسولین، پاسخ به آن و تعداد سلول های بتا را در حیوانات دیابتی افزایش می دهند (۳۵). دوز ۲۵ سالویجین افزایش سطح انسولین را به همراه داشته است ولی از لحاظ آماری معنی دار نبوده است. علت ممکن است اثر این ماده بر تقویت اثر انسولین باشد که قند خون را پایین آورده و بنابر این جلوی افزایش بیشتر انسولین را گرفته است. ممکن بخشی از افزایش سطح انسولین خون و نیز کنترل دیابت و شاخص های آن در حیوانات دیابتی به اثر این فلاوونوئید بر افزایش ترشح انسولین، پاسخ سلول ها به انسولین و افزایش تعداد سلول های بتا باشد. تعداد سلول

References

1. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996; 19: 257–267.
2. Gumieniczek A, Hopkała H, Wójtowicz Z, Nikołaajuk J. Changes in antioxidant status of heart muscle tissue in experimental diabetes in rabbits. *Acta Biochim Pol*. 2002;49(2):529-35. PubMed PMID: 12362995.
3. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Rad Biomed*, 1988; 5: 113–124
4. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation*. 2008;117:574-84. PubMed PMID: 18227398.
5. Mahabir D, Gulliford MC. Use of medicinal plants for diabetes in Trinidad and Tobago. *Rev Panam Salud Publica*. 1997;1:174-9. PubMed PMID: 9128111.
6. Medicinal Plant, vol. 4. Tehran University Press, Iran (1997) pp. 59–64
7. Lima CF, Azevedo MF, Araujo R, Fernandes-Ferreira M, Pereira-Wilson C. Metformin-like effect of *Salvia officinalis* (common sage): is it useful in diabetes prevention?. *Br J Nutr*. 2006; 96: 326-33. PubMed PMID: 16923227.
8. Eidi M, Eidi A, Zamanizadeh H. Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2005; 100: 310-3. PubMed PMID: 16125023.
9. Eidi A, Eidi M. Antidiabetic effects of sage (*Salvia officinalis* L.) leaves in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Syndr*. 2009;3: 40-44.
10. Naghibi F, Mosaddegh M, Mohammadi Motamed M, Ghorbani A. Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology. *Iranian J Pharmaceul Res*, 2010; 63-79.
11. Santos-Gomes, Paula C, Rosa M. Seabra Paula B. Andrade, Fernandes-Ferreira Manuel. "Phenolic antioxidant compounds produced by in vitro shoots of sage (*Salvia officinalis* L.). *Plant Sci* 2002;162: 981-987.
12. Miura K, Kikuzaki H, Nakatani N. Antioxidant activity of chemical components from sage (*Salvia officinalis* L.) and thyme (*Thymus vulgaris* L.) measured by the oil stability index method. *J Agric Food Chem*. 2002; 27:1845-51. Pub Med PMID: 11902922.
13. Fallahi, f, Roghanim., and m. Khalilzad. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Allium ursinum* in diabetic rats. *Jsums* 2011; 19 (76): 65-74.
14. Rafatian G, Khodaghohi F, Farimani MM, Abraki SB, Gardaneh M. Increase of autophagy and attenuation of apoptosis by Salvigenin promote survival of SH-SY5Y cells following treatment with H₂O₂. *Mol cell biochem*. 2012; 37: 9-22
15. Noori S, Hassan ZM, Yaghmaei B, Dolatkah M. Antitumor and immunomodulatory effects of salvigenin on tumor bearing mice. *Cell Immunol*. 2013; 286: 16-21. Pub Med PMID: 24270218.
16. Esfandabadi AO, Khodaghohi F, Sanati, MH. (2013). Evaluation of the neuroprotective effect of salvigenin between the hippocampus and cortex of beta-amyloid-injected rats. *AlzhDemen*. 2013; 4: 308.
17. Miyahara M, Kawasaki M, Akiyama H, Narui T, Toyoda M, Okuyama T, Saito Y. Some phytochemicals and related compounds in vegetables as potent inhibitors of human DNA topoisomerase II. In *Food Factors for Cancer Prevention* 1997: 182-187. Springer Japan.

18. Habibi Z. Interaction of salvigenin with DNA. 2011; 69-76.
19. Miski M, Ulubelen A, Johansson C, Mabry TJ. Antibacterial activity studies of flavonoids from *Salvia palaestina*. *J Nat Prod*. 1983; 46:874-5. Pub Med PMID: 6677714.
20. Romeyke T, Stummer H. Evidence-based complementary and alternative medicine in inpatient care: take a look at Europe. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2015; 20:87-93. PubMed PMID: 25404750.
21. Eidi A, Eidi M. Antidiabetic effects of sage (*Salvia officinalis* L.) leaves in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *DiabetolMetabSyndr*. 2009; 3: 40-44.
22. Hakim ZS, Patel BK, Goyal RK. Effects of chronic ramipril treatment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Indian J PhysiolPharmacol*. 1997; 41: 353-360. PubMed PMID: 10235657.
23. Prince PS, Menon VP, Pari L. Hypoglycaemic activity of *Syzygiumcumini* seeds: effect on lipid peroxidation in alloxan diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 1998; 61: 1-7. PubMed PMID: 9687076.
24. Kamalakkannan N, Prince PS. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic ClinPharmacolToxicol*. 2006; 98: 97-103. Pub Med PMID: 16433898.
25. Chatterjea, M. N., and RanaShinde. Textbook of medical biochemistry. Wife Goes On, 2011.
26. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J ClinNutr*. 2002; 76: 560-568.
27. Asgary S, Naderi GA, Movahedian Attar A, Sajjadian A, Kafil F, Fatehi Z. Inhibitory effects of *Crataeguscursivsepala*, *Salvia hydrangea*, and *Betulapendula* on in-vitro protein glycosylation. *AryaAtheroscler*, 2010; 1: 238-241.
28. Larsen ML, Hørder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 1990; 32: 1021-1025.
29. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *BiochemBiophys Res Commun*. 1969; 36: 838-43. PubMed PMID: 5808299.
30. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2004; 278:13-823.
31. Kim HP, Son KH, Chang HW, Kang SS. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J pharmacol sci*. 2004; 96: 229-245.
32. Mehta JL, Rasouli N, Sinha AK, Molavi B. Oxidative stress in diabetes: a mechanistic overview of its effects on atherogenesis and myocardial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006; 38: 794-803. PubMed PMID: 16442834.
33. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother*. 2005; 59:365-73. Review. PubMed PMID: 16081237.
34. Lukačínová AJ, Mojl'ia R, Beňáčka O, Nižtár F. Structure-activity relationships of preventive effects of flavonoids in alloxan-induced diabetes mellitus in rats. *J. Anim. Feed Sci*. 2008; 17: 411-421.
35. Ansarullah, BB, Dwivedi M, Laddha NC, Begum R, Hardikar AA, Ramachandran AV. Antioxidant rich flavonoids from *Oreocnideintegriifolia* enhance glucose uptake and insulin secretion and protects pancreatic β -cells from streptozotocin insult. *BMC Complement Altern Med*. 201; 12;11: 126. PubMed PMID: 22169757.

Effects of salvigenin, a flavonoids from salvia officinal is, on diabetic and cardiac indices of type 1 diabetic rats

Hamid Mohammad-Sadeghi

Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Herbal Medicine Research System, Yazd, Iran

Alireza Vahidi

Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Herbal Medicine Research System, Yazd, Iran

***Mohammad Ebrahim Rezvani**

Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Herbal Medicine Research System, Yazd, Iran

Mansour Esmailidehaj

Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Herbal Medicine Research System, Yazd, Iran

Ali Aliabadi

Department of Physiology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Received:21/06/2015, Revised:25/07/2015, Accepted:07/09/2015

Correspondence Author:

Mohammad Ebrahim Rezvani,
Shahid Sadoughi University of
Medical Sciences, Herbal
Medicine Research System, Yazd,
Iran
E-mail: erezvani@yahoo.com

Abstract

Background: Flavonoids accounted for the most of antidiabetic effects of heral medicines. The effects of Salvigenin, a flavonoids from salvia officinalis, were not reported. We aimed to investigate the effects of the flavonoid on biochemical indices and cardiac hemodynamic parameters of type 1 diabetic rats.

Materials and Methods: After extracting the herb, salvigenin was purified by extraction and silica gel column chromatography. Type 1 diabetes was induced by single injection of streptozotocin (STZ) at dose of 70 mg/kg. The rats were allocated into 4 groups as follows: control group that received vehicle and treatments groups that received salvigenin at doses of 5, 10 or 25 mg/kg bodyweight for 30 days. Thereafter, blood samples were collected and fasting blood sugar, hemoglobin A1c, serum lipid profile and serum insulin level were measured. One way analysis of variances was used to assess significant differences between means of parameters between groups.

Result: The obtained results implied that salvigenin can significantly reduce fasting blood sugar, hemoglobin A1c and serum lipid profile. In addition, serum insulin level and plasma HDL were significantly elevated in rats treated with salvigenin in compared to control rats.

Keywords: Diabetes, Salvigenin, glycosylated hemoglobin, insulin, Rat