

ژل آلوه‌ورا موجب بهبود اختلالات ساختاری مغز موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت شده توسط استرپتوزوتوسین می‌شود.

محمد بهرامی تپه‌بور^۱، یزدان مظاهری^۲، محمود خاکساری مهابادی^۳، سیدرضا فاطمی طباطبایی^۴، محمدرضا تابنده^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: دیابت ملیتوس، می‌تواند منجر به اختلالات ساختاری در مغز شود. آلوه‌ورا، دارای اثرات ضد دیابتی، آنتی‌اکسیدانی و محافظ عصبی می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات ژل آلوه‌ورا بر تغییرات ریخت‌سنجی مغز موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شده با استفاده از استرپتوزوتوسین بود.

روش‌ها: ۲۵ سر موش صحرایی ویستار به صورت تصادفی به ۵ گروه شامل شاهد (سرم فیزیولوژی)، مبتلا به دیابت (سرم فیزیولوژی)، ژل آلوه‌ورا (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز؛ گاواژ)، مبتلا به دیابت + ژل آلوه‌ورا (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز؛ گاواژ) و مبتلا به دیابت + انسولین NPH (۱۰ واحد/کیلوگرم/روز؛ زیر جلدی) تقسیم شدند. دیابت تجربی با استفاده از تزریق استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم؛ داخل صفاقی) القا شد. همه‌ی گروه‌ها به مدت ۸ هفته مورد تیمار قرار گرفتند. در پایان دوره‌ی تیمار، مغز موش‌های صحرایی بلافاصله بعد از قربانی شدن برای اندازه‌گیری ریخت‌سنجی با استفاده از کولیس به صورت سالم خارج شد. همچنین، به منظور بررسی ریخت‌سنجی قشر مخ و هیپوکامپ از طریق رنگ‌آمیزی سولفات آمونیوم آهن (III) مقاطع بافتی از مغز تهیه شد.

یافته‌ها: القای دیابت پس از ۸ هفته، موجب کاهش وزن مغز، ابعاد مغز، قطر هیپوکامپ، ماده‌ی سفید و خاکستری مخ در مقایسه با گروه شاهد شد ($P < 0.05$). در حالی که درمان با ژل آلوه‌ورا و انسولین، موجب کاهش قابل توجه اختلالات ساختاری مغز و بهبود سطح گلوکز خون در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: تجویز خوراکی ژل آلوه‌ورا در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت، موجب بهبود اختلالات ساختاری در مغز و همچنین، موجب اصلاح هایپرگلیسمی ناشی از دیابت می‌شود.

واژگان کلیدی: دیابت ملیتوس، آلوه‌ورا، موش صحرایی

ارجاع: بهرامی تپه‌بور محمد، مظاهری یزدان، خاکساری مهابادی محمود، فاطمی طباطبایی سیدرضا، تابنده محمدرضا. ژل آلوه‌ورا موجب بهبود اختلالات ساختاری مغز موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت شده توسط استرپتوزوتوسین می‌شود. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۲۲): ۲۴۲-۲۳۵

مقدمه

دیابت ملیتوس (Diabetes mellitus)، یک اختلال شایع متابولیک است که با هایپرگلیسمی ناشی از اختلال در ترشح و عملکرد انسولین یا هر دوی این موارد همراه است و منجر به عوارض متعددی نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی می‌شود (۱).

اثرات دیابت بر سیستم اعصاب مرکزی تدریجی است و تحت عنوان دیابت انسفالوپاتی شناخته می‌شود (۲). این عوارض، می‌توانند

در نتیجه‌ی افزایش مزمن غلظت گلوکز داخل سلولی باشند که منجر به تغییرات ساختاری، عملکردی و نورودژنراتیو در مناطق مختلف مغز به ویژه هیپوکامپ (۳) و قشر مخ (۴) می‌شوند. این تغییرات پاتولوژیک در دیابت زیربنای اختلالات شناختی، حرکتی و نورواندوکرین به شمار می‌آیند (۵). اگر چه مکانیسم‌های کاملی از واسطه‌گری اثرات دیابت بر سیستم اعصاب مرکزی مشخص نشده است، اما به نظر می‌رسد هایپرگلیسمی، استرس اکسیداتیو و به دنبال

- ۱- دانشجوی دکتری، گروه آناتومی و جنین‌شناسی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
- ۲- دانشیار، گروه آناتومی و جنین‌شناسی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
- ۳- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
- ۴- دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی دام‌پزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: محمد بهرامی تپه‌بور

Email: bahrami.m@hotmail.com

انسولین NPH انسانی (انسولین[®] ان، شرکت داروسازی اکسیر، ایران)، کتامین و زایلازین (Alfasan Chemical Co, Holland)، استرپتوزوتوسین (Enzo, Life sciences, Inc, USA) و ژل آلوئه‌ورا (شرکت داروسازی باریج اسانس، ایران) بودند.

حیوانات: این مطالعه بر روی ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (Wistar) با میانگین وزنی ۲۱۰-۲۰۰ گرم و سن ۱۲ هفته انجام شد. حیوانات از خانه‌ی حیوانات مرکزی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه و در قفس‌های پلکسی‌گلاس تحت شرایط کنترل شده با دمای 22 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، همراه با تهویه‌ی مناسب نگهداری شدند. در طول مدت نگهداری و آزمایش، حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذای فشرده (پلت) مخصوص موش صحرایی (شرکت به‌پرور، ایران) داشتند. شیوه‌نامه‌های تجربی مورد استفاده توسط کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی دام‌پزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز مطابق با دستورالعمل‌های بین‌المللی آزمایش‌های حیوانی مورد استفاده قرار گرفت. برای به حداقل رساندن درد و رنج حیوانات، از حداقل تعداد حیوان جهت به دست آوردن داده‌های قابل اطمینان استفاده شد.

پس از یک هفته تطابق با شرایط محیطی، تعدادی از حیوانات از طریق تزریق داخل صفاقی ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سیترات (۰/۱ مولار، pH = ۴/۵) مبتلا به دیابت شدند (۱۹) و به سایر موش‌ها، حجم مشابهی (۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم) از بافر سیترات تزریق شد. ایجاد دیابت ۷۲ ساعت پس از تجویز استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور، قند خون آن‌ها با استفاده از دستگاه گلوکومتر (Bionime®, Switzerland) و اخذ خون از دم اندازه‌گیری شد و قند خون بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر به عنوان شاخص ابتلا به دیابت در نظر گرفته شد. پس از تأیید دیابت، موش‌های صحرایی سالم و مبتلا به دیابت شده، به صورت تصادفی به ۵ گروه (۵ سر در هر گروه) به شرح زیر قرار گرفتند: **گروه شاهد:** حیوانات این گروه مبتلا به دیابت نشدند و در طول دوره‌ی مطالعه سرم فیزیولوژی را به روش خوراکی با حجم مشابه ژل تغلیظ شده‌ی تجاری آلوئه‌ورا در سایر گروه‌ها (۸ میلی‌لیتر/کیلوگرم) دریافت کردند.

گروه آلوئه‌ورا: حیوانات این گروه مبتلا به دیابت نشدند و در طول دوره‌ی مطالعه روزانه توسط ژل آلوئه‌ورای تغلیظ شده‌ی تجاری با حجم ۸ میلی‌لیتر/کیلوگرم درمان شدند. این ژل، حاوی ۵۰ میلی‌گرم ماده‌ی خشک در هر میلی‌لیتر بود. بنابراین، دز روزانه‌ی استفاده شده‌ی ژل آلوئه‌ورا ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (۲۰) بود.

گروه مبتلا به دیابت: حیوانات مبتلا به دیابت شده‌ی این گروه، همانند گروه شاهد سرم فیزیولوژی دریافت کردند.

آن افزایش تولید رادیکال‌های آزاد منجر به افزایش آسیب‌های سلولی (پراکسیداسیون لیپیدی) و آغاز مسیرهای سیگنالینگ مرگ سلولی می‌شود (۷-۶).

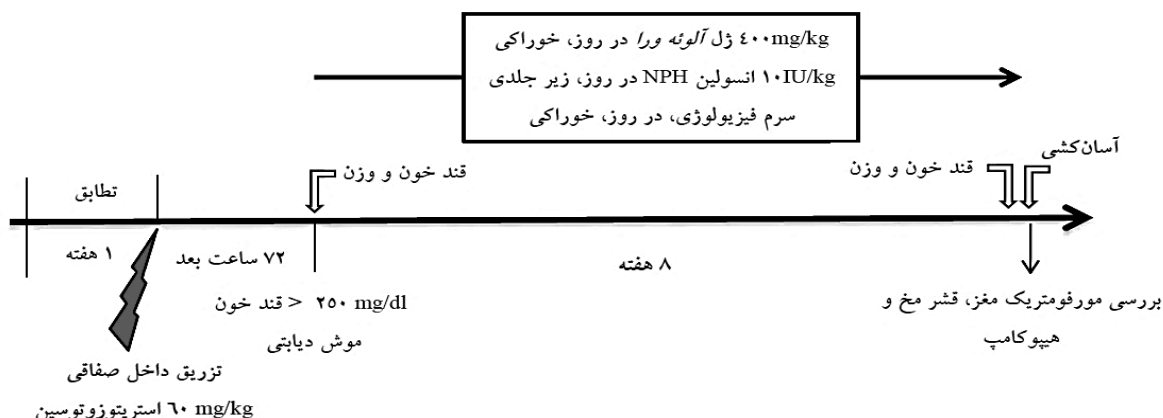
هیپوکامپ و قشر مخ، به عنوان مراکز حیاتی در عملکردهای شناختی نظیر حافظه و یادگیری در مغز پستانداران، نقش شناخته شده‌ای را بر عهده دارند. اعتقاد بر این است که این دو بافت، به آسیب‌های پیرگلیسمی، حساسیت بالایی دارند. از این رو، در مدل‌های حیوانی دیابت، به عنوان بافت‌های هدف جهت بررسی تغییرات مرتبط با دیابت در سیستم اعصاب مرکزی در نظر گرفته می‌شوند (۸). در میان مدل‌های حیوانی، القای دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی، به عنوان یک مدل مناسب تعریف شده جهت تعیین عوامل زیربنایی اختلالات سیستم اعصاب مرکزی شناخته می‌شود (۹). مطالعات بالینی و تجربی نشان داده‌اند که دیابت، می‌تواند موجب القای اختلالات ریخت‌سنجی در هیپوکامپ، ماده‌ی سفید و خاکستری مخ شود (۱۰-۱۲).

آلوئه‌ورا (از خانواده‌ی لیلی‌آسه)، استفاده‌های فراوانی در لوازم‌آرایی و محصولات پزشکی دارد. آلوئه‌ورا، منبع غنی از ترکیبات فیتوشیمیایی مختلف نظیر پلی‌ساکاریدها، آلکالوئیدها، آنترائینون‌ها، آنترون‌ها، کرومون‌ها، کومارین‌ها، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین‌ها، ویتامین‌ها، آنزیم‌ها، مینرال‌ها، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها می‌باشد (۱۳). طیف گسترده‌ای از اثرات زیست‌شناختی آلوئه‌ورا نظیر اثرات آنتی‌اکسیدانی (۱۴)، ضد التهابی و محافظ عصبی (۱۵-۱۶) و همچنین، اثرات ضد دیابتی آن در مطالعات بالینی (۱۷) و تجربی (۱۸) گزارش شده است.

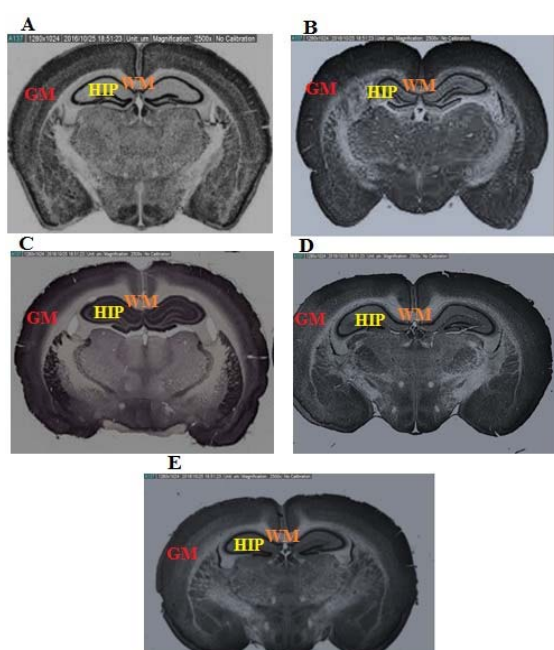
از آن جایی که درمان دیابت در حال حاضر به طور عمده با استفاده از داروهای شیمیایی و انسولین انجام می‌شود که با عوارض جانبی مختلف و منافع محدود همراه می‌باشد، استفاده از ترکیبات طبیعی، ایمن، مؤثر و مقرون به صرفه جهت مدیریت بهتر عوارض ناشی از دیابت نظیر نوروپاتی، ضروری به نظر می‌رسد. محدوده‌ی وسیعی از اثرات آلوئه‌ورا بر دیابت در مطالعات بالینی و تجربی مورد بررسی قرار گرفته است، اما در هیچ کدام از منابع، مطالعه‌ای مبنی بر بررسی اثر آلوئه‌ورا بر تغییرات ساختاری مغز حیوانات مبتلا به دیابت در دسترس نمی‌باشد. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر ژل آلوئه‌ورا بر تغییرات ریخت‌سنجی مغز، ماده‌ی سفید و خاکستری مخ و هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شده با استفاده از استرپتوزوتوسین طراحی و اجرا شد.

روش‌ها

داروها: داروهای مورد استفاده در مطالعه‌ی حاضر، شامل



شکل ۱. تصویری شماتیک از طراحی مطالعه



شکل ۲. برش عرضی مغز در گروه‌های مختلف: شاهد (A)، آلوه‌ورا (B)، مبتلا به دیابت (C)، مبتلا به دیابت + آلوه‌ورا (D)، مبتلا به دیابت + انسولین (E). حروف اختصاری HIP (Hippocampus) نشان دهنده هیپوکامپ، GM (Grey matter) ماده‌ی خاکستری مخ و WM (White matter) نشان دهنده‌ی ماده‌ی سفید مخ می‌باشد. کاهش ماده‌ی خاکستری در قشر مخ موش مبتلا به دیابت قابل توجه است.

آنالیز آماری: برای آنالیز آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد. از آزمون One-way ANOVA و پس‌آزمون Least significant difference (LSD) برای مقایسه‌ی تیمارها استفاده شد. در تمامی موارد $P < 0.05$ به عنوان معیار حداقل اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

گروه مبتلا به دیابت + آلوه‌ورا: حیوانات مبتلا به دیابت شده‌ی این گروه، همانند گروه آلوه‌ورا تحت درمان قرار گرفتند.

گروه مبتلا به دیابت + انسولین: حیوانات مبتلا به دیابت شده‌ی این گروه، به منظور حفظ میزان قند خون در محدوده‌ی به نسبت طبیعی، روزانه انسولین NPH انسانی را به میزان ۱۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت زیر جلدی دریافت کردند (۲۱).

تمامی گروه‌ها به مدت ۸ هفته درمان شدند و قند خون و وزن آن‌ها در روز اول و آخر درمان اندازه‌گیری شد. برنامه‌ی درمانی و فواصل زمانی مربوط به موش‌های مورد مطالعه، در شکل ۱ آمده است.

نمونه‌گیری: ۸ هفته پس از تیمار، بیهوشی عمیق با استفاده از کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به روش داخل صفاقی انجام شد و حیوانات پس از آسان‌کشی، کالبدگشایی شدند. مغزها به دقت جدا و با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۱ گرم توزین گردیدند و سپس، مورد مطالعه‌ی ریخت‌سنجی قرار گرفتند.

مطالعات ریخت‌سنجی: با استفاده از کولیس، ابتدا بیشترین طول مخ در جهت قدامی- خلفی (از لبه‌ی قدامی پیاپی بویایی تا پشت لب پس‌سری)، بیشترین عرض مخ در جهت جانبی- جانبی (از دو طرف لب‌های آهیانه) و بیشترین ضخامت مخ در جهت پشتی- شکمی (از بالاترین نقطه‌ی لوب آهیانه تا لوب گلابی) اندازه‌گیری شد. پس از طی این مراحل، توسط جعبه‌ی برش مغز و کاتر، برش‌های عرضی با ضخامت ۲ میلی‌متر تهیه و بر اساس روش Hewit با استفاده از سولفات آمونیم آهن رنگ‌آمیزی شد (شکل ۲) (۲۲). مواردی نظیر ضخامت ماده‌ی خاکستری، ضخامت ماده‌ی سفید و ضخامت هیپوکامپ در مقیاس میکرون با استفاده از دستگاه استریو میکروسکوپ (لوپ) (Nikon Co, Japan) و نرم‌افزار Dino-capture II مورد بررسی ریخت‌سنجی قرار گرفتند.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار وزن بدن و قند خون در ابتدا و انتهای درمان در موش‌های صحرایی نر بالغ

گروه‌ها	وزن بدن (g)		قند خون (mg/dl)	
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه
شاهد	203/9 ± 3/0 a	277/7 ± 7/6 ab	115/4 ± 2/1 b	109/7 ± 3/0 c
آلوئه‌ورا	200/1 ± 3/0 a	293/0 ± 11/9 a	113/3 ± 2/2 b	107/2 ± 3/7 c
مبتلا به دیابت	202/6 ± 3/6 a	172/0 ± 7/9 c	436/5 ± 23/5 a	541/5 ± 20/5 a
مبتلا به دیابت + آلوئه‌ورا	205/7 ± 4/2 a	248/3 ± 8/6 b	536/7 ± 26/6 a	255/4 ± 32/5 b
مبتلا به دیابت + انسولین	207/1 ± 3/4 a	270/4 ± 15/4 ab	519/9 ± 26/3 a	204/7 ± 44/2 b

حروف لاتین متفاوت بیانگر اختلاف معنی‌دار ($P < 0/050$) در بین گروه‌ها می‌باشد.

همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، تغییرات وزن بدن و میزان قند خون حیوانات تحت تیمار در انتهای مطالعه، اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$)؛ به طوری که در حیوانات مبتلا به دیابت شده، کاهش وزن چشمگیری نسبت به گروه شاهد دیده شد و تیمار با ژل آلوئه‌ورا و انسولین باعث بهبود این کاهش وزن شد ($P < 0/050$). از سوی دیگر، گروه‌های مبتلا به دیابت دریافت‌کننده ژل آلوئه‌ورا و انسولین، کاهش معنی‌دار قند خون را نسبت به گروه مبتلا به دیابت نشان دادند ($P < 0/050$).

یافته‌ها

نتایج حاصل از یافته‌های ریخت‌سنجی در جدول ۲ تفاوت معنی‌داری را در ابعاد مختلف مغز و همچنین، وزن مغز حیوانات نشان می‌دهد ($P < 0/001$)؛ به طوری که وزن مغز در گروه مبتلا به دیابت شده، کاهش معنی‌داری را نسبت به سایر گروه‌ها داشت ($P < 0/050$) و تیمار حیوانات مبتلا به دیابت با ژل آلوئه‌ورا و انسولین، از کاهش وزن مغز جلوگیری کرد ($P < 0/050$). از سوی دیگر، دیابت موجب کاهش ابعاد مغز (طول، عرض و ضخامت) شد که این کاهش در گروه‌های تیمار با ژل آلوئه‌ورا و انسولین بهبود یافت ($P < 0/050$).

نتایج حاصل از بررسی ریخت‌سنجی در جدول ۳ نشان می‌دهد که ضخامت ماده‌ی خاکستری قشر مخ و نسبت ماده‌ی خاکستری به سفید در گروه مبتلا به دیابت در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت

نتایج حاصل از بررسی ریخت‌سنجی در جدول ۳ نشان می‌دهد که ضخامت ماده‌ی خاکستری قشر مخ و نسبت ماده‌ی خاکستری به سفید در گروه مبتلا به دیابت در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار ابعاد و وزن مغز در پایان دوره‌ی درمان در موش‌های صحرایی نر بالغ

گروه‌ها	بیشترین طول مغز (cm)	بیشترین عرض مغز (cm)	بیشترین ضخامت مغز (cm)	وزن مغز (g)
شاهد	1/98 ± 0/01 a	1/75 ± 0/02 a	1/16 ± 0/02 a	2/66 ± 0/04 a
آلوئه‌ورا	1/94 ± 0/02 a	1/68 ± 0/01 a	1/12 ± 0/02 a	2/61 ± 0/04 a
مبتلا به دیابت	1/81 ± 0/02 b	1/57 ± 0/03 b	1/04 ± 0/02 b	2/32 ± 0/05 b
مبتلا به دیابت + آلوئه‌ورا	1/94 ± 0/02 a	1/73 ± 0/02 a	1/14 ± 0/02 a	2/65 ± 0/04 a
مبتلا به دیابت + انسولین	1/91 ± 0/02 a	1/64 ± 0/02 a	1/10 ± 0/03 a	2/54 ± 0/06 a

حروف لاتین متفاوت بیانگر اختلاف معنی‌دار ($P < 0/050$) در بین گروه‌ها می‌باشد.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که القای دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی، موجب کاهش در پارامترهایی نظیر ابعاد مغز (طول، عرض و ضخامت)، وزن مغز، وزن بدن و همچنین، کاهش قطر هیپوکامپ، ماده‌ی سفید و خاکستری مخ شد.

مطابق با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، احمدپور و همکاران گزارش کردند که ۸ هفته پس از القای دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین، حجم نواحی CA3 و شکنج دنداندار در موش‌های صحرایی کاهش یافت (۲۳). Francis و همکاران نیز نشان دادند که دیابت القا شده با استفاده از استرپتوزوتوسین، در بلند مدت می‌تواند موجب آتروفی شدن و کاهش حجم قشر مخ موش‌های سوری شود (۱۲).

مطالعات بالینی بسیاری نیز گزارش کرده‌اند که دیابت نوع ۱، می‌تواند موجب کاهش قابل توجه تراکم و حجم مناطق مختلف مغز نظیر ماده‌ی خاکستری و سفید قشر مخ و هیپوکامپ شود (۱۱-۱۰).

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار قطر هیپوکامپ، ماده‌ی سفید و خاکستری مخ در پایان دوره‌ی درمان در موش‌های صحرایی نر بالغ

گروه‌ها	قطر ماده‌ی خاکستری مخ (μm)	قطر ماده‌ی سفید مخ (μm)	قطر هیپوکامپ (μm)
شاهد	۱۶۱۹/۳۸ ± ۱۰/۱۸ a	۲۸۱/۸۴ ± ۱۵/۸۳ a	۱۲۴۰/۶۷ ± ۳۵/۶۱ a
آلوئه‌ورا	۱۶۵۲/۴۰ ± ۷۹/۳۲ ab	۲۸۷/۱۴ ± ۱/۱۶ ab	۱۲۲۶/۴۵ ± ۵/۲۳ a
مبتلا به دیابت	۱۱۵۹/۹۶ ± ۹/۳۷ c	۱۳۵/۳۶ ± ۶/۹۴ c	۱۰۶۳/۲۰ ± ۲۳/۴۲ b
مبتلا به دیابت + آلوئه‌ورا	۱۴۱۴/۳۱ ± ۱۰/۹۰ b	۲۴۱/۰۸ ± ۳۱/۹۱ b	۱۲۴۷/۰۵ ± ۲۰/۴۲ a
مبتلا به دیابت + انسولین	۱۵۵۱/۱۰ ± ۳۹/۶۸ ab	۲۸۲/۸۰ ± ۱۸/۱۳ ab	۱۲۵۰/۹۹ ± ۵۸/۹۴ a

حروف لاتین متفاوت بیانگر اختلاف معنی‌دار ($P < 0.050$) در بین گروه‌ها می‌باشد.

تولید و ترشح انسولین در پانکراس، کاهش تجمع چربی در عضلات، کاهش تجمع چربی و کاهش اندازه‌ی سلول‌های آدیپوسیت در بافت‌های چربی بیان گردیده است (۲۶).

مصرف آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین B کمپلکس و ویتامین C، می‌تواند موجب بهبود تغییرات ساختاری در نواحی مختلف مغز در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شده با استفاده از استرپتوزوتوسین شود (۲۷، ۲۳). ژل آلوئه‌ورا، شامل بیش از ۷۵ ترکیب مختلف نظیر پلی‌ساکاریدها، آلکالوئیدها، آتراکینون‌ها، آنترون‌ها، کرومون‌ها، کومارین‌ها، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین‌ها، ویتامین‌های محلول در آب (کولین، اسید فولیک، تیامین: B₁، ریبوفلاوین: B₂، پیریدوکسین: B₆، کوبالامین: B₁₂ و C) و ویتامین‌های محلول در چربی (E، بتاکاروتن: پیش‌ساز ویتامین A) می‌باشد (۱۳). حضور چنین ترکیباتی آلوئه‌ورا را به یک ترکیب آنتی‌اکسیدان قوی مبدل ساخته است (۱۴). مکانیسم اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی آلوئه‌ورا، از طریق افزایش سوپر اکسید دیسموتاز (SOD یا Superoxide dismutase) و کاهش مواردی نظیر مالون دی‌آلدئید، خونریزی، تورم و مهاجرت سلول‌های التهابی و همچنین، کاهش بیان موادی مانند NF-κB Nuclear factor-kappa B و نیتریک اکسید سنتتاز نورونی (Neuronal nitric oxide synthase یا nNOS) در آسیب ایسکمی/پرپیوژن نخاع بیان شده است (۱۶).

اثرات محافظ عصبی ژل آلوئه‌ورا در آسیب ایسکمی/پرپیوژن عصب سیاتیک، از طریق کاهش مواردی نظیر مالون دی‌آلدئید، دژنراسیون فیبر ایسکمیک، NF-κB و افزایش سوپر اکسید دیسموتاز بیان گردید و با توجه به این نتایج، پیشنهاد شد که ژل آلوئه‌ورا از طریق مکانیسم آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی دارای اثرات محافظ عصبی می‌باشد (۱۵).

بررسی‌های انجام شده بر روی سلول‌های Pheochromocytoma 12 (PC12) (یک سوش سلولی اندوکراین که قابلیت تولید انتقال دهنده‌ی عصبی دوپامین را دارد و شامل مسیرهای سوخت و ساز عملکرد دوپامین می‌باشد که به عنوان یک مدل مناسب تعریف شده در مطالعات برون‌تنی (In vitro) در نظر گرفته می‌شود)

مکانیسم‌های پیشنهادی در توجیه اثرات دیابت بر سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system یا CNS) عبارت از افزایش مواردی نظیر نیتریک اکسید سنتتاز القایی (Inducible nitric oxide synthase یا iNOS)، کاسپاز ۳، عامل نکروز دهنده‌ی توموری نوع آلفا (Tumor necrosis factor-alpha یا TNF-α) و سلول‌های Glial fibrillary acidic protein (GFAP) مثبت (پروتئینی که توسط انواع مختلفی از سلول‌های سیستم عصبی مرکزی از جمله آستروسیت بیان می‌شود و در ساختار و عملکرد اسکلت سلولی نقش دارد) می‌باشند (۴).

همچنین، در گزارش دیگری نشان داده شده است که القای دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی به مدت ۸ هفته، می‌تواند موجب اختلالات ساختاری و فراساختاری عمیقی در هسته و سیتوپلاسم سلول‌های عصبی و در نهایت آپوپتوز در نواحی مختلف مغز نظیر قشر مخ شود. پژوهشگران اظهار داشتند که ادم اندوتلیال و دور عروقی مشاهده شده در حیوانات مبتلا به دیابت، می‌تواند بیانگر تغییر در عملکرد سد خونی-مغزی در اثر دیابت باشد (۲۴).

در مطالعه‌ی حاضر، ژل آلوئه‌ورا نه تنها موجب کاهش قند خون در حیوانات مبتلا به دیابت شد، بلکه باعث بهبود وزن مغز و وزن بدن گردید. همچنین، ژل آلوئه‌ورا موجب معکوس کردن تغییرات ریخت‌سنجی نظیر ابعاد مغز، قطر هیپوکامپ و قطر ماده‌ی سفید و خاکستری مخ در دیابت شد.

مطابق با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، گزارش شده است که مصرف ژل آلوئه‌ورا به مدت ۸ هفته در موش‌های مبتلا به دیابت، می‌تواند موجب کاهش قند خون و همچنین، افزایش حساسیت به انسولین در سلول‌ها شود (۱۸). مطالعات بالینی نیز پیشنهاد کرده‌اند که مصرف ژل آلوئه‌ورا در افراد پیش‌دیابتی به مدت ۸ هفته، می‌تواند موجب کاهش قند خون شود (۱۷). مطابق با یافته‌های این مطالعه، نشان داده شده است که آلوئه‌ورا می‌تواند موجب افزایش وزن موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شده با استفاده از استرپتوزوتوسین شود (۲۵). به طور خلاصه، مکانیسم‌های پیشنهادی اثر آلوئه‌ورا در مدیریت دیابت از طریق افزایش تولید گلیکوژن و کاهش تجمع چربی در کبد، افزایش

استرس اکسیداتیو و همچنین، کاهش آسیب‌های سلولی در هیپوکامپ و قشر مخ شود (۳۰). همچنین، نشان داده شده است که انسولین، موجب جلوگیری از کاهش حجم در نواحی CA3 و شکنج دندان‌دار هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شده با استفاده از استرپتوزوتوسین می‌شود (۲۳). علاوه بر این، Francis و همکاران نیز نشان دادند که درمان با انسولین موجب جلوگیری از آتروفی شدن و بهبود تغییرات ریخت‌سنجی نظیر کاهش حجم قشر مخ در موش‌های سوری مبتلا به دیابت شده با استفاده از استرپتوزوتوسین می‌شود (۱۲).

در مجموع، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مؤید بهبود تغییرات ساختاری مغز، قشر مخ و هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت به دنبال مصرف ژل آلوئه‌ورا در سطح قابل قیاس با انسولین می‌باشد. هر چند مطالعات تکمیلی جهت روشن شدن مکانیسم‌های زیربنایی این تغییرات مورد نیاز می‌باشد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر نتیجه‌ی بخشی از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی آناتومی می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز جهت تأمین اعتبار مالی تشکر می‌شود. همچنین، از همکاری بی‌شائبه‌ی استادان ارجمند جناب آقای دکتر شهاب قادری، سرکار خانم دکتر معصومه رشنو و برادر بسیار ارجمند جناب آقای مهندس عبدالرحیم فتحی کمال تشکر و قدردانی را اعلام می‌دارد.

نیز نشان داد که آلوئه‌ورا از طریق محافظت از عملکرد و ساختار میتوکندری و همچنین، مهار لیپید پراکسیداسیون در این سلول‌ها، دارای اثرات محافظ عصبی می‌باشد (۲۸). بهبود تغییرات ساختاری مربوط به دیابت در مغز با استفاده از ژل آلوئه‌ورا در مطالعه‌ی حاضر، ممکن است به خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و همچنین محافظ عصبی آن مربوط شود.

گزارش شده است که هایپرگلیسمی ناشی از القای دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین به مدت ۸ هفته، می‌تواند موجب مرگ نورونی و آپوپتوز در هیپوکامپ موش‌های صحرایی شود (۳). استرس اکسیداتیو ناشی از هایپرگلیسمی در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شده با استفاده از استرپتوزوتوسین، می‌تواند موجب بروز آسیب اکسیداتیو در مناطق مختلف مغز از جمله هیپوکامپ و قشر مخ (۸) و به دنبال آن تغییرات ساختاری در این نواحی شود (۴). یکی دیگر از دلایل بهبود تغییرات ساختاری مربوط به دیابت در مغز با تجویز ژل آلوئه‌ورا، ممکن است به خواص هایپوگلیسمیک آن مربوط شود.

در مطالعه‌ی حاضر، انسولین موجب افزایش وزن بدن و وزن مغز، کاهش قند خون، بهبود تغییرات ریخت‌سنجی نظیر ابعاد مغز، قطر هیپوکامپ و قطر ماده‌ی سفید و خاکستری مخ مربوط به دیابت شد. پیشنهاد شده است که درمان با انسولین، علاوه بر کنترل قند خون، دارای عملکرد آنتی‌اکسیدانی نیز می‌باشد (۲۹). در این راستا، گزارش شده است که درمان با انسولین در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت شده با استفاده از استرپتوزوتوسین، می‌تواند موجب کاهش

References

- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013; 93(1): 137-88.
- Brands AM, Kessels RP, de Haan EH, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3): 159-68.
- Jafari A, I, Barzegar GH, Pourheidar M. The protective effects of insulin and natural honey against hippocampal cell death in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 491571.
- El-Akabawy G, El-Kholy W. Neuroprotective effect of ginger in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Ann Anat* 2014; 196(2-3): 119-28.
- Rajashree R, Kholkute SD, Goudar SS. Effects of duration of diabetes on behavioural and cognitive parameters in streptozotocin-induced juvenile diabetic rats. *Malays J Med Sci* 2011; 18(4): 26-31.
- Okouchi M, Ekshyyan O, Maracine M, Aw TY. Neuronal apoptosis in neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9(8): 1059-96.
- Huang TJ, Price SA, Chilton L, Calcutt NA, Tomlinson DR, Verkhatsky A, et al. Insulin prevents depolarization of the mitochondrial inner membrane in sensory neurons of type 1 diabetic rats in the presence of sustained hyperglycemia. *Diabetes* 2003; 52(8): 2129-36.
- Mao XY, Cao DF, Li X, Yin JY, Wang ZB, Zhang Y, et al. Huperzine A ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Mol Sci* 2014; 15(5): 7667-83.
- Jangra A, Datusalia AK, Khandwe S, Sharma SS. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and nicotinamide: implication of oxidative stress-PARP pathway. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 114-115: 43-51.
- Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, Weinger K, Hwang J, Ryan CM, et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 2006; 55(2): 326-33.
- Northam EA, Rankins D, Lin A, Wellard RM, Pell GS, Finch SJ, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 445-50.
- Francis GJ, Martinez JA, Liu WQ, Xu K, Ayer A, Fine J, et al. Intranasal insulin prevents cognitive decline, cerebral atrophy and white matter changes in murine type I diabetic encephalopathy. *Brain* 2008;

- 131(Pt 12): 3311-34.
13. Akaberi M, Sobhani Z, Javadi B, Sahebkar A, Emami SA. Therapeutic effects of Aloe spp. in traditional and modern medicine: A review. *Biomed Pharmacother* 2016; 84: 759-72.
 14. Benson KF, Newman RA, Jensen GS. Antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and skin regenerative properties of an Aloe vera-based extract of *Nerium oleander* leaves (nae-8((R))). *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 239-48.
 15. Guven M, Golge UH, Aslan E, Sehitoglu MH, Aras AB, Akman T, et al. The effect of aloe vera on ischemia--Reperfusion injury of sciatic nerve in rats. *Biomed Pharmacother* 2016; 79: 201-7.
 16. Yuksel Y, Guven M, Kaymaz B, Sehitoglu MH, Aras AB, Akman T, et al. Effects of Aloe vera on spinal cord ischemia-reperfusion injury of rats. *J Invest Surg* 2016; 29(6): 389-98.
 17. Alinejad-Mofrad S, Foadoddini M, Saadatjoo SA, Shayesteh M. Improvement of glucose and lipid profile status with Aloe vera in pre-diabetic subjects: a randomized controlled-trial. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 22.
 18. Kim K, Kim H, Kwon J, Lee S, Kong H, Im SA, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed Aloe vera gel in a mouse model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Phytomedicine* 2009; 16(9): 856-63.
 19. Fatemi Tabatabaei SR, Rashno M, Ghaderi S, Askaripour M. The aqueous extract of portulaca oleracea ameliorates neurobehavioral dysfunction and hyperglycemia related to streptozotocin-diabetes induced in ovariectomized rats. *Iran J Pharm Res* 2016; 15(2): 561-71.
 20. Gholami S, Saberi M. Histomorphometric alterations in aloe vera gel extract treatment in the diabetic rat's retina. *Comp Clin Path* 2015; 24(5): 1021-9.
 21. Kuhad A, Chopra K. Tocotrienol attenuates oxidative-nitrosative stress and inflammatory cascade in experimental model of diabetic neuropathy. *Neuropharmacology* 2009; 57(4): 456-62.
 22. HEWITT W. A method for staining whole brains for gross and macroscopic study. *J Anat* 1959; 93(1): 134-6.
 23. Ahmadpour S, Hagher H, Sadeghi Y. Volumetric study of dentate gyrus and CA3 region in hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats: effect of insulin and ascorbic acid. *Iran J Pathol* 2008; 3(1): 1-4.
 24. Hernandez-Fonseca JP, Rincon J, Pedreanez A, Viera N, Arcaya JL, Carrizo E, et al. Structural and ultrastructural analysis of cerebral cortex, cerebellum, and hypothalamus from diabetic rats. *Exp Diabetes Res* 2009; 2009: 329632.
 25. Ramachandriahgari R, Somesula S. Protective role of ethanolic extract of Aloe vera antioxidant properties on liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Dig J Nanomater Biostruct* 2012; 7(1): 175-84.
 26. Pothuraju R, Sharma RK, Onteru SK, Singh S, Hussain SA. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Aloe vera extract preparations: A review. *Phytother Res* 2016; 30(2): 200-7.
 27. Eltony SA. Histological study on the protective role of vitamin B complex on the cerebellum of diabetic rat. *Tissue Cell* 2016; 48(4): 283-96.
 28. Wang Y, Cao L, Du G. Protective effects of Aloe vera extract on mitochondria of neuronal cells and rat brain. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2010; 35(3): 364-8. [In Chinese].
 29. Kocic R, Pavlovic D, Kocic G. Impact of intensive insulin treatment on the development and consequences of oxidative stress in insulin-dependent diabetes mellitus. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(9): 623-8.
 30. Wayhs CA, Mescka CP, Vanzin CS, Ribas GS, Guerreiro G, Nin MS, et al. Brain effect of insulin and clonazepam in diabetic rats under depressive-like behavior. *Metab Brain Dis* 2013; 28(4): 563-70.

The Aloe Vera Gel Improves Structural Disorders in the Brain of Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats.

Mohammad Bahrami-Tapehebur¹, Yazdan Mazaheri², Mahmood Khaksary-Mahabady²,
Seyed Reza Fatemi-Tabatabaei³, Mohammad Reza Tabandeh⁴

Original Article

Abstract

Background: Diabetes mellitus can lead to structural disorders in the brain. Aloe vera has antidiabetic, antioxidant, and neuroprotective effects. This study was designed to evaluate the effects of Aloe vera gel on the morphometric changes in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods: 25 male Wistar rats were randomly divided into 5 groups including: control (normal saline), diabetic (normal saline), Aloe vera gel (400 mg/kg/day; gavage), diabetic + Aloe vera gel (400 mg/kg/day; gavage) and diabetic + Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin (10 IU/kg/day; subcutaneous). Experimental diabetes was induced by streptozotocin injection (60 mg/kg; intraperitoneal). All groups treated for 8 weeks. At the end of treatment course, the rats' brains were removed intact immediately after sacrifice for morphometric measuring by caliper. Histological brain sections were also prepared to assess morphometry of cerebral cortex and hippocampus via ammonium iron (III) sulfate staining.

Findings: Diabetes induction reduced weight and dimensions of brain, and diameters of the hippocampus, and white and gray matter of cerebral cortex compared to the control group after 8 weeks ($P < 0.05$); while treatment of diabetic rats with Aloe vera gel or insulin significantly decreased the structural alterations of the brain and improved the blood glucose level of diabetic rats ($P < 0.05$).

Conclusion: The results showed that oral administration of Aloe vera gel in diabetic rats improves structural disorders of brain and ameliorates diabetes-induced hyperglycemia.

Keywords: Diabetes mellitus, Aloe vera, Rats

Citation: Bahrami-Tapehebur M, Mazaheri Y, Khaksary-Mahabady M, Fatemi-Tabatabaei SR, Tabandeh MR. **The Aloe Vera Gel Improves Structural Disorders in the Brain of Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(422): 235-42.

1- PhD Student, Department of Anatomy and Embryology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Associate Professor, Department of Anatomy and Embryology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

3- Associate Professor, Department of Physiology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

4- Associate Professor, Department of Biochemistry, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Corresponding Author: Mohammad Bahrami-Tapehebur, Email: bahrami.m@hotmail.com