مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۱۰، شماره ۲ (پیاپی ۳۰) ، زمستان ۱۳۸۷

اثر حفاظتی تجویز دراز مدت سیلی‌مارین بر میزان گلوکز و لیپیدهای خون و استرس اکسیداتیو در موش صحرایی دیابتی

تورانداخت بلوچ‌نژاد مجرد [۱*](Ph.D)، مهرداد روغنی [۲](Ph.D) ، همایون همایونفر [۱](Ph.D)، زینب خواست‌خدایی [۱](M.Sc)

۱- *دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی*

۲- *دانشگاه شاهد و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی*

چکیده

سابقه و هدف: کاهش دادن سطح استرس اکسیداتیو و میزان گلوکز و لیپیدهای نامطلوب سرم در بیماران دیابتی از اهمیت بالینی زیادی برخوردار است. در این مطالعه، تاثیر سیلی‌مارین بر میزان گلوکز، لیپیدهای خون و سطح استرس اکسیداتیو موش صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تحقیقاتی از نوع تجربی، موش‌های صحرایی نر (n= ۴۰) به طور تصادفی به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با سیلی‌مارین، دیابتی و دیابتی تحت تیمار با سیلی‌مارین تقسیم شدند. دو گروه کنترل و دیابتی تحت تیمار با سیلی‌مارین، در شروع دوره آزمایش (در گروه حیوانات دیابتی، قبل از دیابتی شدن آن‌ها به‌وسیله تزریق داخل صفاقی ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی استرپتوزوتوسین) ۲۰۰mg/Kg و سپس به مدت ۸ هفته روزانه ۱۰۰mg/Kg سیلی‌مارین را به روش داخل صفاقی دریافت کردند. میزان گلوکز، تری گلیسیرید، کلسترول توتال، کلسترول LDL، HDL و سطح فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و میزان مالون دی آلدئید (MDA) سرم قبل از مداخله و پس از ۸ هفته تعیین گردید.

یافته‌ها: پس از هفته هشتم، میزان گلوکز، کلسترول تام، کلسترول LDL و تری گلیسیرید سرم در گروه دیابتی افزایش (P= ۰/۰۳-۰/۰۰۰۱) و میزان HDL کاهش معنی‌داری(P= ۰/۰۳) در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. در حیوانات دیابتی تحت درمان با سیلی‌مارین، میزان گلوکز، کلسترول تام، کلسترول LDL و تری گلیسیرید کاهش (P=۰/۰۱-۰/۰۰۰۱) و میزان HDL افزایش معنی‌داری (P= ۰/۰۳) در مقایسه با حیوانات دیابتی نشان داد. از طرف دیگر، در حیوانات دیابتی میزان فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدان SOD سرم کاهش و میزان MDA سرم افزایش قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. تیمار حیوانات دیابتی با سیلی‌مارین موجب افزایش میزان فعالیت آنزیم SOD و کاهش میزان MDA در سرم شد.

نتیجه‌گیری: درمان حیوانات دیابتی با سیلی‌مارین علاوه بر کاهش میزان گلوکز سرم، دارای اثرات سودمندی بر لیپیدهای نامطلوب سرم و سطح استرس اکسیداتیو است.

واژه‌های کلیدی: سیلی‌مارین، گلوکز سرم، لیپید سرم، استرس اکسیداتیو، دیابت ملیتوس، موش صحرایی

مقدمه

دیابت قندی از نظر بالینی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز است که بر اساس پیش‌بینی به عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت عدم کنترل صحیح آن موجب بروز اختلالاتی از قبیل نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و بیماری‌های قلبی- عروقی می‌شود [۱]. کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری با بروز عوارض متابولیکی حاد و مزمن همراه است [۲]. هر چند که

* نویسنده مسئول، تلفن: ۸۲۹۴۴۵۴۷ -۰۲۱ نمابر: ۸۸۰۵۸۷۰۹ - ۰۲۱

Email: tmojarad@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۱۰/۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۲/۲۵

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

در حال حاضر درمان اصلی و موثر برای دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل هیپوگلیسمیک است، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد نظیر افزایش ذخایر چربی (لیپوتروفی)، تحلیل رفتن بافت چربی در محل تزریق و بروز شوک هیپوگلیسمیک بوده و در دراز مدت بر روند ایجاد عوارض ناتوان‌کننده دیابت تاثیری ندارند. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد هتروژنیته این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات موثر با حداقل عوارض جانبی در درمان دیابت و اختلالات ناشی از آن احساس می‌شود [۳]. گیاهان دارویی و مشتقات آن‌ها اگر چه از دیر باز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند، ولی در مورد اثربخشی قطعی بسیاری از آن‌ها تاکنون شواهد معتبری یافت نشده است [۴]. در حال حاضر، سیلی‌مارین که از گیاه ماریتیغال (*Silybum marianum*) استخراج می‌شود به‌دلیل دارا بودن خواص گسترده بر اندام‌های مختلف بدن بسیار مورد توجه قرار دارد. سیلی‌مارین یک Flavonolignan است که از چندین ایزومر تحت عنوان سیلی بین، ایزوسیلی بین، سیلی کریستین، سیلی دیانین، دهیدروسیلی بین و دهیدروسیلی کریستین تشکیل شده است [۵]. در گذشته عصاره گیاه ماریتیغال برای درمان بیماری‌های گوارشی و صفراوی استفاده می‌شده است و امروزه برای جلوگیری و درمان مسمومیت‌های کبدی، درمان سیروز کبدی، پیش‌گیری و درمان سرطان کبد نیز استفاده می‌شود [۶]. سیلی‌مارین با جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد اکسیژن از قبیل آنیون‌های هیدروکسیل، رادیکال‌های فنوکسی و اسید هیپوکلر در نمونه‌های مختلف از قبیل پلاکت‌ها فیبروبلاست‌ها، میکروزوم‌های کبدی و میتوکندری‌ها موجب مهار استرس اکسیداتیو می‌شود [۵]. هم‌چنین سیلی‌مارین با جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی و تعدیل میزان گلوتاتیون توانایی حفاظت نورون‌ها را در برابر استرس اکسیداتیو دارد [۸،۷] و با جمع کردن رادیکال‌های آزاد و بافرینگ آهن بر ویژگی‌های غشا سلولی تاثیر می‌گذارد [۱۰،۹]. علاوه بر اثرات حفاظتی سیلی‌مارین بر سلول که از اثرات آنتی‌اکسیدانی آن منتج می‌شود، تعامل آن با رسپتورها، P-glycoproteins، گیرنده‌های استروژنیک و گیرنده‌های هسته‌ای گزارش شده است [۱۱]. با توجه به نقش استرس اکسیداتیو و تغییرات آنزیمی در بروز برخی تغییرات بیوشیمیایی و بافتی نامطلوب ناشی از دیابت به ویژه نوع I [۲،۱]، در این تحقیق اثر هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک تجویز داخل صفاقی سیلی‌مارین و هم‌چنین اثر آن بر استرس اکسیداتیو در مدل تجربی دیابت قندی القا شده به‌وسیله استرپتوزوتوسین به مدت ۸ هفته در موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرر گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۴۰ راس موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. تمام حیوانات در دمای ۲ ± ۲۱ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوان‌ها آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس، کرج) به مدت ۸ هفته دسترسی داشتند. در این بررسی از موش‌های صحرایی استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری (Non-fasting) میزان گلوکز سرم آنها کم‌تر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود [۱۲]. در این خصوص از شبکه رترواوربیتال و لوله موئینه برای خون‌گیری استفاده شد. موش‌ها به طور تصادفی به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با سیلی‌مارین، دیابتی، و دیابتی تحت تیمار با سیلی‌مارین تقسیم شدند. برای دیابتی نمودن موش‌ها از داروی استرپتوزوتوسین (STZ) به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده شد. تیمار با سیلی‌مارین به این ترتیب بود که در گروه کنترل تحت تیمار با سیلی‌مارین و در گروه دیابتی تحت تیمار با سیلی‌مارین قبل از دریافت استروپتوزوتوسین، یک دوز ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن از سیلی‌مارین به صورت داخل صفاقی دریافت کرده و سپس روزانه به مدت ۸ هفته به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن سیلی‌مارین به روش داخل صفاقی دریافت می‌نمودند. میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

گلوکز اکسیداز و همچنین مقدار کلسترول توتال، تری‌گلیسیرید، کلسترول HDL توسط کیت (زیست شیمی، تهران) و بر اساس دستورالعمل‌های مربوطه مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. در پایان، مقدار کلسترول LDL توسط فرمول Friedewald به شرح زیر تعیین گردید [۱۳]:

LDL-Chol = Total Chol - HDL-Chol - (Triglycerides ÷ 5)

از طرف دیگر، اندازه‌گیری میزان Malondialdehyde (MDA) و سطح فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) با استفاده از کیت‌های مربوطه و دستورالعمل‌های آن‌ها انجام شد [۱۴]. از نظر آماری، تمامی نتایج به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد (SEM) بیان گردید. برای مقایسه گروه‌ها با یک‌دیگر از آزمون One-way ANOVA و Post-hoc test Tukey's استفاده گردید. بعلاوه سطح معنی‌دار، P<۰/۰۵ برای تمامی آنالیزها در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج نشان می‌دهد وزن حیوانات در دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار با سیلی‌مارین کاهش معنی‌داری (P=۰/۰۰۳) در مقایسه با گروه کنترل در پایان هفته هشتم نشان داد. از طرف دیگر، تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار با سیلی‌مارین و دو گروه کنترل و کنترل تحت تیمار با سیلی‌مارین معنی‌دار نبود. از نظر میزان گلوکز سرم مشخص شد که در هفته قبل از بررسی تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها وجود نداشت، ولی در پایان هفته هشتم، میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی در حد معنی‌داری (P<۰/۰۰۰۱) بیش‌تر از گروه کنترل بود و گروه کنترل تحت تیمار با سیلی‌مارین تفاوت معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. ولی تیمار با سیلی‌مارین در گروه دیابتی موجب کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۰۰۱) در میزان گلوکز سرم در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده می‌شود (جدول ۱).

در خصوص میزان کلسترول توتال سرم، در موش‌های دیابتی درمان نشده، افزایش معنی‌دار سطح کلسترول در پایان هفته هشتم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید (P=۰/۰۰۰۶). به‌علاوه سطح کلسترول توتال در گروه دیابتی تحت تیمار به طور معنی‌داری پائین‌تر از گروه دیابتی درمان شده بود (P<۰/۰۱). از طرف دیگر، تیمار گروه کنترل با سیلی‌مارین در مقایسه با گروه کنترل، تغییر معنی‌داری در این پارامتر به‌وجود نیاورد (جدول ۲). از نظر میزان تری‌گلیسیرید سرم، گروه دیابتی درمان نشده افزایش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد (P=۰/۰۴). از طرف دیگر، تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار با سیلی‌مارین در پایان هفته هشتم در حد معنی‌دار بود (P=۰/۰۱). هم‌چنین، گروه کنترل تحت تیمار نیز کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد (P=۰/۰۲) (جدول ۲).

جدول۱. اثر تجویز داخل صفاقی سیلی مارین بر وزن و میزان گلوکز سرم موش های صحرایی نر

گروه ها	وزن(گرم)		گلوکز (mg/dl)	
	ابتدای آزمایش	انتهای آزمایش	ابتدای آزمایش	انتهای آزمایش
کنترل	۲۷۸/۳±۳/۳۶	۲۸۲/۳۳±۳/۳۸	۱۲۲/۳±۵/۵	۱۱۹/۴±۶/۶
کنترل+سیلی مارین	۲۷۷/۲±۷/۸	۲۷۵±۳/۶	۱۳۴/۱۱±۲۲/۲	۱۷۸/۸۷±۳۴/۴
دیابتیک	۲۶۹±۲/۹	۲۳۸/۳۳±۶*	۱۲۹/۶±۷/۵	۳۵۵±۱۲/۱†
دیابتیک+سیلی مارین	۲۵۶/۳±۹/۶	۲۵۳/۵±۶/۹۸	۱۴۱/۳±۶/۹	۲۰۰/۰۷±۱۶/۹¶

* P=۰/۰۰۳ (مقایسه وزن گروه دیابتی با گروه کنترل)

† P<۰/۰۰۰۱ (مقایسه میزان گلوکز گروه دیابتی با گروه کنترل)

¶P<۰/۰۰۰۱ (مقایسه میزان گلوکز گروه دیابتی+ سیلی‌مارین با گروه دیابتی)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

جدول۲. اثر تجویز داخل صفاقی سیلی مارین بر میزان کلسترول تام و تری گلیسیرید سرم در موش‌های صحرایی نر

گروه ها	کلسترول تام (mg/dl)		تری گلسیرید (mg/dl)	
	ابتدای آزمایش	انتهای آزمایش	ابتدای آزمایش	انتهای آزمایش
کنترل	۵۵/۵±۱/۲	۵۸/۵±۲/۱	۱۱۷/۶±۲/۵	۱۱۵/۵±۴/۵
کنترل+سیلی مارین	۷۸/۷±۶/۶۹	۷۲/۳۳±۷/۷۱	۱۲۰/۱۲±۱۰/۲۳	۸۸/۲۵±۱۳/۸۱¶
دیابتیک	۶۰/۱±۴/۱	۱۱۹/۷±۱۱/۱*	۱۱۷/۵±۳/۵	۱۹۱/۳۳±۱۹/۳۶†
دیابتیک+سیلی مارین	۶۱/۱±۴/۱	۸۵/۱۱±۳/۹۴§	۱۱۰/۱۱±۵/۸۸	۱۰۳/۶۶±۱۲/۶۸ Π

* P=۰/۰۰۶ (مقایسه میزان کلسترول تام گروه دیابتی با گروه کنترل)

§ P<۰/۰۱ (مقایسه میزان کلسترول تام گروه دیابتی+ سیلی‌مارین با گروه دیابتی)

¶ P=۰/۰۲ (مقایسه میزان تری گلیسیرید گروه کنترل+ سیلی‌مارین با گروه کنترل)

† P=۰/۰۴ (مقایسه میزان تری گلیسیرید گروه دیابتی با گروه کنترل)

Π P<۰/۰۱ (مقایسه میزان تری گلیسیریدگروه دیابتی+ سیلی‌مارین با گروه دیابتی)

با اندازه‌گیری کلسترول HDL مشخص گردید که این پارامتر در موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافته (P=۰/۰۳) و درمان موش‌های دیابتی با سیلی‌مارین موجب افزایش معنی‌دار این پارامتر در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده می‌گردد (P<۰/۰۱). در صورتی‌که تیمار موش‌های کنترل با سیلی‌مارین تغییر معنی‌داری در میزان کلسترول HDL به‌وجود نمی‌آورد (جدول ۳). از نظر تغییرات کلسترول LDL مشخص شد دیابت در پایان هفته هشتم موجب افزایش معنی‌دار این پارامتر در مقایسه با گروه کنترل می‌شود (P=۰/۰۳) و تیمار موش‌های دیابتی با سیلی‌مارین موجب کاهش معنی‌دار این پارامتر در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده می‌گردد (P<۰/۰۱). بعلاوه، تیمار موش‌های کنترل با سیلی‌مارین تغییر معنی‌داری در میزان کلسترول LDL به‌وجود نیاورد (جدول ۳). از طرف دیگر، نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت آنزیم SOD سرم در حیوانات دیابتی نسبت به حیوانات سالم کاهش (P=۰/۰۰۹) (شکل ۱) و میزان MDA سرم در حیوانات دیابتی نسبت به حیوانات سالم افزایش قابل ملاحظه‌ای می‌یابد (P<۰/۰۱) (شکل ۲). تیمار حیوانات کنترل با سیلی‌مارین تغییر معنی‌داری در میزان MDA و فعالیت آنزیم SOD سرم آن‌ها به‌وجود نیاورد ولی تیمار گروه دیابتی با سیلی‌مارین موجب افزایش معنی‌دار (P=۰/۰۳) در میزان فعالیت آنزیم SOD و کاهش قابل ملاحظه (P=۰/۰۰۹) در میزان MDA شد.

جدول۳. اثر تجویز داخل صفاقی سیلی مارین بر میزان کلسترول HDL و LDL پلاسما در موش‌های صحرایی نر.

گروه ها	کلسترول HDL (mg/dl)		کلسترول LDL (mg/dl)	
	ابتدای آزمایش	انتهای آزمایش	ابتدای آزمایش	انتهای آزمایش
کنترل	۲۸/۲±۱۰/۱	۳۰/۷±۱۲/۵	۲۲/۳±۲/۴	۲۵/۴±۱
کنترل+سیلی مارین	۳۲/۱±۹/۹۴	۱۱/۶±۰/۵	۲۳/۸±۳/۱	۲۴/۱±۴/۰۵
دیابتیک	۳۱/۱±۱۲/۵	۶/۳۲±۱/۲۹*	۲۲/۸±۴/۲	۳۳/۴۳±۱/۶¶
دیابتیک+سیلی مارین	۳۰/۱±۸/۱	۱۳/۹۵±۱/۸۲§	۲۰/۲±۱/۲	۲۴/۳±۲/۳†

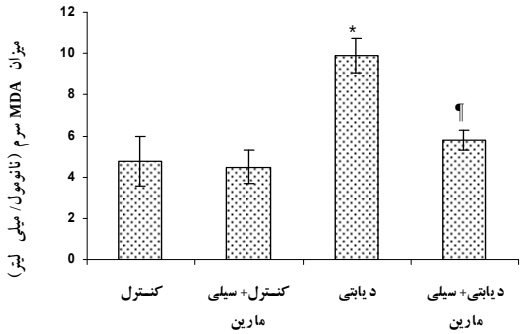
* P=۰/۰۳ (مقایسه میزان کلسترول HDL گروه دیابتی با گروه کنترل)

§ P<۰/۰۱ (مقایسه میزان کلسترول HDL گروه دیابتی+ سیلی‌مارین با گروه دیابتی)

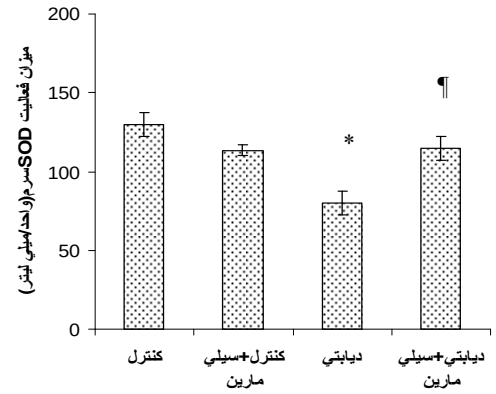
¶ P=۰/۰۳ (مقایسه میزان کلسترول LDL گروه دیابتی با گروه کنترل)

† P<۰/۰۱ (مقایسه میزان کلسترول LDL گروه دیابتی+ سیلی‌مارین با گروه دیابتی)

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]



شکل۱. اثر تجویز داخل صفاقی سیلی مارین بر میزان MDA سرم در۴ گروه مورد مطالعه. *P<۰/۰۱ (افزایش میزان MDA سرم درگروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل)؛ ¶ P=۰/۰۰۵ (کاهش میزان MDA سرم در گروه دیابتی +سیلی‌مارین در مقایسه با گروه دیابتی).



شکل۲. اثر تجویز داخل صفاقی سیلی مارین بر میزان فعالیت آنزیم SOD سرم در ۴ گروه مورد مطالعه. *P=۰/۰۰۹ (کاهش میزان فعالیت آنزیم SOD سرم در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل)؛ ¶ P=۰/۰۳ (افزایش فعالیت آنزیم SOD سرم در گروه دیابتی +سیلی‌مارین در مقایسه با گروه دیابتی).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج بررسی حاضر نشان داد که تجویز درازمدت سیلی‌مارین به موش‌های دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین علاوه بر اثر هیپوگلیسمیک، سطح تری‌گلیسیرید، کلسترول توتال، کلسترول LDL و پراکسیداسیون لیپیدی (میزان MDA) را در پایان هفته هشتم پائین می‌آورد و سطح کلسترول HDL و فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدان SOD را بالا می‌برد. بر اساس یافته‌های قبلی، حالت دیابت قندی القا شده توسط استرپتوزوتوسین در موش صحرایی با تغییرات بارز و نامطلوب در سطح لیپیدها و لیپوپروتئین‌های پلاسما همراه است که در این ارتباط برخی بافت‌های بدن به‌ویژه کبد از نظر جذب اسیدهای چرب آزاد خون، افزایش سنتز کلسترول و فسفولیپیدها و ترشح برخی انواع لیپوپروتئین‌ها به‌داخل خون نقش مهمی به انجام می‌رسانند [۱۵]. از طرف دیگر، در موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط آلوکسان یا استرپتوزوتوسین افزایش سطح گلوکز خون می‌تواند به افزایش سطح کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL و VLDL سرم و کاهش سطح HDL منجر شود [۱۶]. در بیماری دیابت، یکی از مکانیزم‌های ایجاد اختلال در بافت‌های مختلف آسیب متابولیکی سلول در اثر استرس اکسیداتیو و نیز اختلال در عمل‌کرد میتوکندری است [۱۷]. در شرایط In vitro، اگر نورون‌های Dorsal root ganglia در معرض ۲۰-۱۰میلی‌مول گلوکز قرار بگیرند، تولید H_2O_2، O^{-2} و پراکسیداسیون لیپید منجر به مرگ آن‌ها خواهد شد. استفاده از IGF-I با کاهش میزان Reactive oxygen species و در نتیجه استرس اکسیداتیو از این مرگ نورونی پیش‌گیری می‌کند [۱۸]. هیپرگلیسمی از طریق گلیکاسیون غیرآنزیمی پروتئین‌ها [۱۹] و یا از طریق احیاء گلوکز به سوربیتول به‌وسیله آنزیم آلدوز ردوکتاز باعث القاء استرس اکسیداتیو می‌شود [۲۰]. در بیماری دیابت نوع I، کاهش میزان آنتی‌اکسیدان‌ها و افزایش تولید محصولات پراکسیداسیون لیپیدی بستگی به میزان کنترل قند خون دارد [۲۱-۲۳]. سیلی‌مارین با تاثیر بر کینتیک گلوکز ۶-فسفاتاز و مهار گلوکونئوژنز موجب کاهش گلوکز خون می‌شود [۲۴]. در مطالعه حاضر نیز اثر هیپوگلیسمیک سیلی‌مارین دیده شد. با توجه به ارتباط مستقیم میان میزان گلوکز خون، گلیکاسیون پروتئینی [۲۵]، میزان تولید AGEs، تولید ROS و تخلیه گلوتاتیون، یکی از اثرات کاهش گلوکز خون به‌وسیله سیلی‌مارین، کاهش استرس اکسیداتیو است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که سیلی‌مارین با مهار آنزیم آلدوز ردوکتاز در عدسی چشم [۲۶] و جفت [۲۷] موجب کاهش فعالیت مسیر Polyol شده و از کاهش میزان NADPH سیتوزولی، کاهش تولید نیتریک اکساید و تخلیه GSH و در نتیجه استرس اکسیداتیو پیش‌گیری می‌کند. از آنجایی که غلظت بالای فروکتوز باعث افزایش تولید AGEs

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

و استرس اکسیداتیو می‌شود [۲۸]، احتمال دارد که سیلی‌مارین با پیش‌گیری از تجمع سوربیتول و فروکتوز که در اثر فعالیت مسیر Polyol به‌وجود می‌آید، مانع وقوع استرس اسمزی و استرس اکسیداتیو شود. با توجه به نقش آنزیم پروتئین کیناز C در ایجاد استرس اکسیداتیو و آنزیم آلدوز ردوکتاز در فعال نمودن PKC به‌نظر می‌رسد مهارکننده‌های آلدوز ردوکتاز از قبیل سیلی‌مارین، با مهار آنزیم پروتئین کیناز C [۲۹]، استرس اکسیداتیو را کاهش بدهند [۳۰]. سیلی‌مارین به دلیل دارا بودن خاصیت جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد، با آنیون هیدروکسیل، رادیکال فنوکسیل و اسید هیپوکلر واکنش داده و از پراکسیداسیون لیپیدی که به‌وسیله رادیکال‌های آزاد در میتوکندری و میکروزوم گلبول‌های قرمز القا می‌شود، جلوگیری به عمل می‌آورد [۳۱]. هم‌چنین سیلی‌مارین با پیش‌گیری از تخلیه گلوتاتیون و حتی افزایش میزان آن، القاء آنزیم سوپراکساید دیسموتاز و مهار آنزیم ۵- لیپو اکسیژناز مانع پراکسیداسیون لیپیدی شده و از تولید ROS پیش‌گیری به عمل می‌آورد [۳۲] و از این طریق قادر به جلوگیری از آسیب کلیوی، کبدی، قلبی، و مغزی است که در همین راستا اثربخشی آن در مدل‌های ایسکمیک بافتی مورد تائید قرار گرفته است [۳۳]. با توجه به این موضوع که دیابت قندی با تشدید روند استرس اکسیداتیو همراه بوده و بخشی از تغییرات بیوشیمیایی خون در دیابت قندی به‌ویژه در دیابت وابسته به انسولین از این طریق توجیه می‌گردد [۱۶]، لذا بخشی از اثرات سودمند این ماده در تحقیق حاضر را می‌توان به کاهش دادن پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو نسبت داد. هم‌چنین، سیلی‌مارین از سیروز کبدی جلوگیری می‌نماید و موجب تغییراتی در عمل‌کرد آنزیم‌های کبدی می‌شود [۳۴]. در این رابطه بررسی دقیق‌تر نشان داده است که تجویز فلاونوئیدهای مشتق از گیاه ماریتیغال قادر به کاهش جذب روده‌ای کلسترول می‌باشد [۳۵].

به‌طور خلاصه، نتایج این پژوهش نشان داد که تجویز داخل صفاقی و درازمدت سیلی‌مارین در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرایی علاوه بر اثر هیپوگلیسمیک بارز، موجب تغییرات مطلوب و سودمند در سطح لیپیدهای خون، فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدان SOD و سطح MDA می‌گردد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر حاصل پایان نامه دانشجوی کارشناسی ارشد می باشد که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران به انجام رسیده است که بدین وسیله مراتب تشکر و قدرانی خود را اعلام می دارد.

منابع

[1] Tripathi BK. and Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. Med Sci Monit 2006;12: 130-147

[2]Wandell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. Scand J Prim Health Care 2005; 23: 68-74

[3] Suji G. and Sivakami S. Approaches to the treatment of diabetes mellitus: an overview. Cell Mol Biol 2003; 49: 635-639.

[4] Shapiro K. and Gong WC. Natural products used for diabetes. J Am Pharm Assoc 2002; 42: 217-226

[5] WHO monographs on selected medicinal plants. World Health Organisation. Geneva. 2002; V:2 P: 306-317 .

[6] Van Erp NP, Baker SD, Zhao M, Rudek MA, Guchelaar HJ, Nortier JW. and et al. Effect of milk thistle (Silybum marianum) on the pharmacokinetics of irinotecan. Clin Cancer Res 2005; 11: 7800-7806.

[7] Courteix C, Eschalier A. and Lavarenne J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioral evidence for a model of chronic pain. Pain 1993; 53: 81-88.

[8] Zhang DL, Zhang YT, Yin JJ. and Zhao BL. Oral administration of crataegus Flavonoids protects against ischemia/reperfusion brain damage in gerbils. J Neurochem 2004; 90: 211-219

[9] Savickiene N, Dagilyte A, Lukosius A. and Zitkevicius V. Importance of biologically active components and plants in the preventation of complications of diabetes mellitus. Medicina(Kaunas) 2002; 38: 970-975.

[10] Chlopcikova S, Psotova J, Miketova P. and Simanek V. Chemoprotective effect of plant phenolices against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes. Phytother Res 2004; 18: 107-110.

[11] Kittur S, Wilasrusmee S, Pedersen WA, Mattson MP, Straube-West K, Wilasrusmee C. and et al. Neurotrophic and neuroprotective effects of milk thistle (Silybum marianum) on neurons in culture. J Mol Neurosci 2002; 18: 265-269.

[12] Nitta A, Murai R, Suzuki N, Ito H, Nomoto H, Katoh G. and et al. Diabetic neuropathies in brain are induced by deficiency of BDNF. Neurotoxicol Teratol 2002; 24: 695-701.

[13]Soltani N, Keshavarz M. and Dehpour AR. Effect of oral magnesium sulfate administration on blood pressure and lipid profile in streptozocin diabetic rat. Eur J Pharmacol 2007; 560:201-205.

[14] Wang SX, Xiong XM, Song T. and Liu LY. Protective effects of cariporide on endothelial dysfunction induced by high Glucose. Acta Pharmacol Sin 2005; 26: 329-333.

[15] Choi JS, Yokozawa T. and Oura H. Improvement of hyperglycemia and hyperlipemia in streptozotocin-diabetic rats by a methanolic extract of Prunus daidiana stems and its main component, prunin. Planta Med 1991; 57: 208-211.

[16] Yanardag R, Bolkent S, Ozsoy-Sacan O. and Karabulut-Bulan O. The effect of chard (Beta vulgaris L. var. cicla) extract on the kidney tissue, serum urea, and creatinine levels of diabetic rats. Phytother Res 2002; 16: 758-761.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

[17] Russell JW, Golovoy D, Vincent AM, Mahendru P, Olzmann JA, Mentzer A. and Feldman EL. High glucose induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons. FASEB J 2002; 16:1738-1748.

[18]Russell JW, Sullivan KA, Windebank AJ, Herrmann DN. and Feldman EL. Neurons undergo apoptosis in animal and cell culture models of diabetes. Neurobiol Dis 1999; 6: 347-363.

[19] Lai S, Szwergold BS, Taylor AH, Randall WC, Kappler F, Wells-Knecht K, Baynes JW, and Brown TR. Metabolism of fructose-3-phosphate in the diabetic rat lens. Arch Biochem Biophys 1995; 318:191-199

[20] Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H. and Low PA. Lipoic acid improves nerve blob flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. Diabetes Care 1995; 18: 1160-1167.

[21] Altomare E, Vendemiale G, Chicco D, Procacci V. and Cirelli F. Increased lipid peroxidation in type 2 poorly controlled diabetic patients. Diabetes Metab 1992; 18: 264-271.

[22] Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P. and Lefebvre PJ. Metabolic control may influence the increased superoxide generation in diabetic serum. Diabetic Med 1991; 8: 540-542.

[23] Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD. and Chait A. Reduced plasma peroxyl radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. Diabetes 1994; 43:1010-1014.

[24]] Guigas B, Naboulsi R, Villanueva GR, Taleux N, Lopez-Novoa JM, Leverve XM, El-Mir MY. The flavonoid silibinin decreases glucose-6-phosphate hydrolysis in perfused rat hepatocytes by an inhibitory effect on glucose-6-phosphatase. Cell Physiol Biochem 2007;20:925-34. Erratum in: Cell Physiol Biochem 2008;21:500.

[25] Singh R, Barden A, Mori T. and Beilin L Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia 2001; 44:129-146.

[26]Zhang JQ. and Zhou YP. Inhibition of aldose reductase from rat lens by some Chinese herbs and their components. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 1989; 14: 557-9,576.

[27]Feng CG, Zhang LX. and Liu X. Progress in research of aldose reductase inhibitors in traditional medicinal herbs. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2005; 30:1496-1500.

[28] Takagi Y, Kashiwagi A, Tanaka Y, Asahina T, Kikkawa R. and Shigeta Y. Significance of fructose-induced protein oxidation and formation of advanced glycation end product. J Diabetes Complications 1995; 9: 87-91.

[29]Ghafourifar P, Bringold U, Klein SD. and Richter C. Mitochondrial nitric oxide synthase, oxidative stress and apoptosis. Biol Signals Recept 2001; 10: 57-65.

[30] Garcia Soriano F, Virag L, Jagtap P, Szabo E, Mabley JG, Liaudet L. and et al. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. Nat Med 2001; 7: 108-113.

[31]WHO monographs on selected medicinal plants. Fructus silybi mariae 2002; 2: 300-311.

[32] Moreland N, Grang L. and Montoya R. Impact of in utero exposure to EtOH on corpus callosum development and paw preference in rats: protective effects of silymarin. BMC complement Altern med 2002; 2: 10.

[33] Skottova N, Kazdova L, Oliyarnyk O, Vecera R, Sobolova L. and Ulrichova J. Phenolics-rich extracts from Silybum marianum and Prunella vulgaris reduce a high-sucrose diet induced oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rats. Pharmacol Res 2004; 50: 123-130.

[34] Samigullina LI. and Lazareva DN. New prospects of using milk thistle (Silybum marianum) preparations. Eksp Klin Farmakol 2004; 67: 77-80.

[35] Sobolova L, Skottova N, Vecera R. and Urbanek K. Effect of silymarin and its polyphenolic fraction on cholesterol absorption in rats. Pharmacol Res 2006; 53: 104-112.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

Protective effects of chronic administration of silymarin on blood glucose and lipids and oxidative stress in diabetic rats

Tourandokht Baluchnejadmojarad (Ph.D)[*1], Mehrdad Roghani (Ph.D)[2], Homayoun Homayounfar (Ph.D)[1], Zeinab Khaste Khodaie (M.Sc)[1]

1 - Dept. of Physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2 – Dept. of Physiology, School of Medicine, Shahed University and Medicinal Plant Research Center, Tehran, Iran

(Received: 23 Dec 2008 Accepted: 14 Mar 2009)

Introduction: In diabetic patients, decreasing of oxidative stress level and serum glucose and lipids is clinically important. In this study, the effects of chronic administration of silymarin (S) on blood glucose and lipids and oxidative stress in diabetic rats were investigated.

Materials and Methods: In this experimental study, male rats (n =40) were randomly divided into 4 groups, i.e. control, S-treated control, diabetic, and S-treated diabetic groups. The treatment groups (in diabetic group, before induction of diabetes by i.p. administration of streptozotocin) were received an initial dose (200 mg/kg) and then a daily dose (100mg/kg) for 8 weeks. Serum glucose, triglyceride, total cholesterol, LDL- and HDL- cholesterol levels and activities of superoxide desmolase (SOD) enzyme and malondialdehyde (MDA) levels were determined before the study and after 8 weeks.

Results: After 8 weeks, serum glucose, total cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride levels were increased (P=0.03-0.0001) and HDL- cholesterol level was decreased (P=0.03) significantly in the diabetic group as compared with the control group. S treatment of diabetic rats caused a decrease in serum glucose, total cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride levels (P=0.01-0.0001) and an increase in HDL- cholesterol level ((P=0.03). On the other hands, serum SOD antioxidant activity was decreased and serum MDA levels increased in diabetic rats in compared to the control group. In S-treated diabetic rats, serum SOD activity was increased and serum MDA levels decreased.

Conclusion: Treatment of diabetic rats with silymarin not only decreases the level of serum glucose but also has beneficial effect on serum lipids and oxidative stress level.

Key words: Silymarin, Serum glucose, Serum lipid, Oxidative stress, Diabetes mellitus, Rat

* Corresponding author: Fax: +98 21 88058709; Tel: +98 21 82944547
tmojarad@yahoo.com

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]