Original Article

Study the protective effect of hydroalcoholic extract of *Satureja avromanica* on the glycogen and lipid storage in liver of type 2 diabetic male rats

Malaekeh SMA[1], Kheiripour N[2], Ghasemi H[3*]

1- Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, I.R. Iran.
2- Department of Clinical Biochemistry, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
3- Department of Clinical Biochemistry, Abadan Faculty of Medical Sciences, Abadan, I.R. Iran.

Received: 2019/11/4 | Accepted: 2020/07/20

Abstract:

Background: Impairment in metabolism of lipids, especially in liver tissue, is one of the main complications of type 2 diabetes (T2D). This study aimed to evaluate the effect of hydroalcoholic extract of *Satureja avromanica* (HESA) on glycogen and lipid content in liver tissue of male rats with type 2 diabetes.
Materials and Methods: In this experimental study, Twenty-four male Wistar rats were divided into 4 groups (n=6) including: controls and T2D groups treated with or without hydroalcoholic extract of *Satureja avromanica* extract (50 mg/kg). After 60 days of treatment lipid and glycogen storage of liver were measured. The data collected after entering SPSS software version 16 were analyzed using one-way analysis of variance.
Results: The results showed that in the diabetic group treated with *Satureja avromanica* extract, weight was significantly higher and the fasting blood sugar was significantly lower than the diabetic control group ($P<0.01$). Also, in relation to liver tissue, in the diabetic group receiving the extract of *Satureja avromanica*, glycogen storage is significantly higher and the levels of cholesterol and triglyceride is significantly lower than the diabetic control group ($P<0.05$).
Conclusion: This study showed that hydroalcoholic extract of *Satureja avromanica* can have anti-diabetic effects on the liver tissue in diabetic rats.

Keywords: Type 2 diabetes, *Satureja avromanica*, Liver, Glycogen, Lipid

***Corresponding Author:**
Email: linicalbiochem.1365@gmail.com
Tel: 0098 918 903 1869
Fax: 0098 615 326 7800

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2020; Vol. 24, No 3, Pages 254-260

Please cite this article as: Malaekeh SMA, Kheiripour N, Ghasemi H. Study the protective effect of hydroalcoholic extract of *Satureja avromanica* on the glycogen and lipid storage in liver of type 2 diabetic male rats. ***Feyz*** 2020; 24(3): 254-60.

بررسی اثر حفاظتی عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه اورامانی (*Satureja avromanica*) بر میزان ذخایر گلیکوژن و لیپید در بافت کبد موش‌های صحرایی نر دیابتی نوع دو

سیدمحمّدعلی ملائکه[۱]، نجات خیری‌پور[۲]، حسن قاسمی[۳*]

خلاصه:

سابقه و هدف: اختلال در متابولیسم لیپیدها به‌ویژه در بافت کبد از جمله عوارض ناشی از دیابت ملیتوس نوع ۲ می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی اثر عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه اورامانی بر محتوای گلیکوژنی و لیپیدی بافت کبد رت‌های دیابتی نوع ۲ بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی تعداد ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار به ۴ گروه (۶ تایی) کنترل و دیابتی نوع ۲ تحت تیمار و بدون تیمار با عصاره هیدروالکلی مرزه اورامانی (۵۰mg/kg) تقسیم شدند. بعد از ۶۰ روز تیمار، ذخیره لیپیدی و گلیکوژنی کبد اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده پس از ورود به نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: نتایج نشان داد که در گروه دیابتی تیمارشده با عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه، میزان وزن به‌طور معناداری بیشتر و میزان قند خون ناشتا به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل دیابتی می‌باشد ($P<۰/۰۱$). همچنین در ارتباط با بافت کبد، در گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره گیاه مرزه، میزان گلیکوژن به‌طور معناداری بیشتر و میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل دیابتی می‌باشد ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه می‌تواند اثرات آنتی‌دیابتیک در بافت کبد موش صحرایی نر داشته باشد.

واژگان کلیدی: دیابت تیپ دوم، مرزه اورامانی، کبد، گلیکوژن، لیپید

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و چهارم، شماره ۳، مرداد - شهریور ۱۳۹۹، صفحات ۲۶۰-۲۵۴

مقدمه

بیماری دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک است. این بیماری سبب برخی از اختلالات متابولیک می‌شود که ناشی از اختلال در ترشح انسولین و یا مقاومت به انسولین در سطح بافت می‌باشند [۲،۱]. در حال حاضر دیابت ملیتوس به یک اپیدمی در سطح دنیا تبدیل شده و چهارمین علت مرگ‌ومیر در بیشتر کشورهای توسعه‌یافته است. براساس گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت در سال ۲۰۱۷، شمار مبتلایان به دیابت در دنیا ۴۱۵ میلیون نفر بوده است و تخمین زده می‌شود که تعداد افراد مبتلا به دیابت تا سال ۲۰۴۵ به ۶۲۲ میلیون نفر خواهد رسید. بنابراین، بیماری دیابت به‌دلیل شیوع زیاد، نیاز به مراقبت‌های بهداشتی و تحمیل فشارهای اقتصادی، به چالش عظیمی برای جوامع مختلف تبدیل شده است [۳].

بیماری دیابت به‌عنوان یکی از عوامل اصلی شیوع اختلالات کبدی محسوب می‌شود. کبد یک عضو حیاتی در بدن است که در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی، هموستاز بدن و دفع مواد سمی نقش مهمی را ایفا می‌کند. ارتباط دوجانبه‌ای میان بیماری‌های کبدی و دیابت وجود دارد. کاهش گلیکوژن کبدی از جمله اختلالات کبدی ناشی از دیابت می‌باشد، زیرا کبد نمی‌تواند قند را به گلیکوژن تبدیل نماید و یا در مواقع لزوم آن را به شکل گلوکز به جریان خون وارد کند و این امر کلوگز خون را افزایش می‌دهد. در دیابت تیپ دوم مقاومت به انسولین در کبد سبب اختلال در برداشت قند خون می‌شود و سطح قند خون بالا می‌رود و احتمال تجمع چربی در کبد افزایش می‌یابد. بنابراین مقاومت به انسولین و به‌دنبال آن دیابت نوع ۲ خطر تجمع ذخایر لیپیدی و در نتیجه ابتلا به کبد چرب، فیبروز و سیروز را نیز افزایش می‌دهد [۵،۴]. اگرچه داروهای کنونی مربوط به درمان دیابت می‌توانند در کنترل علائم بیماری مفید باشند، اما معمولاً این داروها با عوارض جانبی همراه هستند که از آن جمله می‌توان به کاهش سطح ویتامین B_{12}، آنمی، نروپاتی، پانکراتیت، کتو اسیدوز، افزایش سطح LDL-C و آلرژی اشاره کرد [۶]. به همین خاطر استفاده از ترکیبات گیاهی به‌دلیل عوارض جانبی پایین، مورد توجه پژوهشگران می‌باشد. گیاه دارویی مرزه اورامانی با نام علمی *Satureja avromanica* از گیاهان

۱. گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۲. مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۳. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

* **نشانی نویسنده مسؤول:**

آبادان، دانشکده علوم پزشکی آبادان، گروه بیوشیمی بالینی

تلفن: ۰۹۱۸۹۰۳۱۸۶۹ **دورنویس:** ۰۶۱ ۵۳۲۶۷۸۰۰

پست الکترونیک: clinicalbiochem.1365@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۸/۱۳ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۹/۴/۳۰

تیره نعناع به شمار می‌رود که در منطقه کردستان و اورامان به‌عنوان ادویه مورد استفاده قرار می‌گیرد و ترکیبات شیمیایی موجود در عصاره این گیاه موجب شده است تا از آن در طب سنتی و همچنین به‌عنوان نگهدارنده غذایی استفاده گردد [۷]. از جمله خواص فارماکولوژیکی و بیولوژیکی این گیاه می‌توان خواص ضدباکتریایی، ضدقارچی، آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدویروسی، ضدتوموری و ضددیابتی را برشمرد [۱۱-۸]. در مطالعه انجام‌شده بر روی *Satureja Khuzestanica* نشان داده شد که روغن این گونه گیاهی، علاوه بر اثرات آنتی‌اکسیدانی، اثرات قابل توجهی نیز بر کاهش میزان قند خون در رت‌های دیابتی نوع ۱ دارد [۱۲]. از سویی دیگر مطالعه *Satureja hortensis* که گونه متعلق به کشور یونان می‌باشد، نشان داد که این جنس از خانواده مرزه دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قابل توجه می‌باشد [۱۳]. با توجه به اهمیت گیاهان جنس *Satureja* در طب سنتی و صنایع دارویی و این‌که تاکنون مطالعه‌ای بر روی گونه *Satureja avromanica* در رابطه با بیماری دیابت صورت نگرفته است، در مطالعه حاضر اثر عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه اورامانی بر روی ذخایر گلیکوژن و لیپید در بافت کبد موش‌های صحرایی نر دیابتی تیپ دوم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

عصاره‌گیری: گیاه *Satureja avromanica* (Id: 77106935-1) از روستای بلبر شهرستان مریوان با طول جغرافیایی "۴۵/۲۴ '۱۷ ° ۴۶، عرض جغرافیایی "۲۵/۴۴ '۱۴ ° ۳۵ و ارتفاع ۹۰۰ متر از سطح دریا جمع‌آوری شد و توسط هرباریوم دانشگاه کردستان مورد شناسایی و تأیید قرار گرفت. عصاره هیدروالکلی اندام هوایی گیاه با روش خیساندن استخراج شد. بدین‌منظور به مقدار ۱۰۰ گرم از پودر بخش‌های هوایی گیاه، اتانول ۷۰ درصد افزوده شد و به مدت ۲۴ ساعت در شیکر قرار گرفت. در مرحله بعد توسط کاغذ صافی واتمن صاف گردید و به‌منظور حذف حلال در دستگاه روتاری با دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. در پایان، به منظور تولید عصاره خشک، عصاره غلیظ مرحله قبل در آون با دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد.

تیمار حیوانات: این مطالعه از نوع تجربی بود و دارای کد اخلاق به شماره IR. ABADANUMS.REC. 1399.094 می باشد. در این مطالعه تجربی از ۲۴ سر موش صحرایی نر ۲۳۰-۲۱۰ گرمی متعلق به نژاد ویستار استفاده شد. حیوانات مورد مطالعه به‌طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل سالم، گروه کنترل دیابتی، گروه‌های کنترل سالم و دیابتی دریافت‌کننده عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه مرزه (۵۰mg/kg). تیمار از طریق گاواژ دهانی و به‌مدت ۶۰ روز انجام شد. جهت القای دیابت، از نیکوتین آمید (۱۲۰mg/kg) و پس از ۱۵ دقیقه استرپتوزوتوسین (۶۰mg/kg) به‌صورت تزریق درون‌صفاقی استفاده شد. پس از یک هفته قند خون حیوانات اندازه‌گیری شد و قند خون بیشتر از ۱۵۰kg/mg به‌عنوان شاخص دیابتی شدن حیوان در نظر گرفته شد [۱۴]. در پایان مطالعه، وزن رت‌ها با ترازو و قند خون توسط نوار تست قند خون Accu Chek اندازه‌گیری شد؛ سپس رت‌ها با تزریق ۵۰mg/kg کتامین به‌صورت درون‌صفاقی بیهوش شدند و بافت کبد بلافاصله پس از قربانی کردن رت‌ها به میزان مورد استفاده در سرم فیزیولوژی شسته و سپس در نیتروژن مایع فریز شد و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتیگراد تا زمان انجام آزمایش‌ها نگهداری گردید.

اندازه‌گیری میزان گلیکوژن بافت کبد: برای اندازه‌گیری میزان گلیکوژن کبدی، مقداری از بافت کبد (۴۰۰mg) در یک کرایوتیوپ با ۱ میلی‌لیتر ۳۳ درصد KOH قرار داده شد و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. سپس، ۱/۲۵ میلی‌لیتر الکل به کرایوتیوپ اضافه شد و مخلوط به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. در مرحله بعد به مدت ۲۰ دقیقه در ۲۴۰۰rpm سانتریفیوژ شد و سپس plate ایجادشده در ۱ میلی‌لیتر آب مقطر به همراه ۳ میلی‌لیتر از محلول آنترون (۰/۱ درصد در ۸۴ درصد H_2SO_4) در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ دقیقه انکوبه شد. میزان جذب نوری نمونه‌ها در ۶۲۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. نتایج به‌صورت glycogen mg/g tissue و براساس استاندارد گلوکز محاسبه گردید [۱۵].

اندازه‌گیری میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید بافت کبد: آنالیز کلسترول و تری‌گلیسیرید در بافت کبد با استفاده از روش FOLCH صورت گرفت. طبق این روش ۰/۵ گرم از بافت کبد با نسبت دو به یک با کلروفرم و متانول هموژنه شد. سپس محلول هموژنه‌شده برای ۱۵ تا ۲۰ دقیقه در دمای اتاق تکان داده شد. بعد از این مرحله، محلول هموژنه‌شده برای به‌دست آوردن فاز مایع سانتریفیوژ شد. محلول موردنظر توسط ۰/۲ از حجم محلول ۰/۹ درصد سدیم کلرید شستشو داده شد و بعد از چند ثانیه ورتکس شدن برای جدا شدن دو فاز با دور ۲۰۰۰rpm سانتریفیوژ شد. بعد از سانتریفیوژ و حذف فاز بالایی، فاز پایینی که فاز کلروفرم دارای لیپید است، توسط rotary evaporator در شرایط خلأ تبخیر شد. سپس میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید مایع باقی‌مانده با استفاده از کیت‌های سنجش کلسترول و تری‌گلیسیرید شرکت پارس‌آزمون به‌وسیله دستگاه اسپکترومتر مورد سنجش قرار گرفتند [۱۶].

تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ به روش تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. لازم به ذکر است $P<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شده است.

نتایج

تغییرات وزن و قند خون: یافته‌های مربوط به میزان وزن و قند خون ناشتا در بین چهار گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. در پایان مطالعه، میانگین وزن رت‌ها در گروه دیابتی درمان‌شده با عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه مرزه به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل دیابتی می‌باشد ($P<۰/۰۱$). همچنین میانگین قند خون ناشتا در گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره مرزه به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل دیابتی می‌باشد ($P<۰/۰۱$).

جدول شماره ۱- میزان وزن و گلوکز ناشتا در گروه‌های مورد مطالعه

گروه / متغیر		کنترل	کنترل دریافت‌کننده عصاره مرزه	دیابتی	دیابتی دریافت‌کننده عصاره مرزه
وزن بدن (گرم)	آغاز مطالعه	۲۰۵/۴±۵/۴	۲۱۰/۴±۱۶/۱	۲۰۹ ۵/۵±	۲۰۷/۴±۸/۱۶
	بعد از مطالعه	۲۶۹/۲۰±۰۰/۲۱	۲۶۶/۲۶±۰۰/۴۲	۱۸۱/۵ ۸±/۱[a*]	۱۹۰/۷±۱/ ۴۴[b*]
قند خون ناشتا (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	آغاز مطالعه	۷۷/۴±۸۳/۴	۷۴/۵±۰۰/۰۹	۷۷/۶۶ ۴±/۲۷	۷۷/۶±۷۳/۸
	بعد از مطالعه	۸۰/۸±۵۰/۱۹	۸۰/۳۳ ۱۰±/۷	۲۸۰/۱۵±۵/۵[a*]	۱۹۹/۱۸±۰۰/۶ [b*]

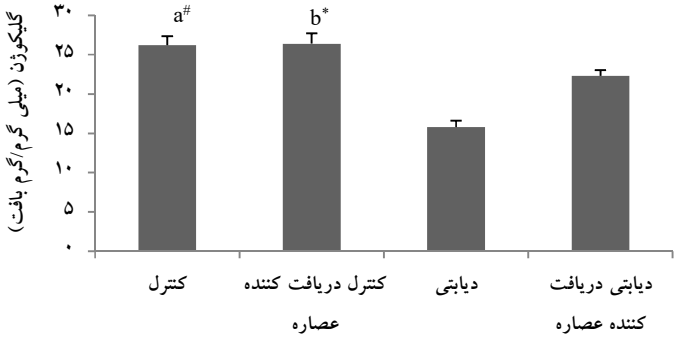
- داده‌ها به‌صورت انحراف‌معیار ± میانگین نشان داده شده‌اند. a: مقایسه با گروه کنترل سالم، b: مقایسه با گروه دیابتی کنترل، *$P<۰/۰۱$

تغییرات گلیکوژن، کلسترول و تری‌گلیسیرید بافت کبد: جدول شماره ۲ میزان گلیکوژن، کلسترول و تری‌گلیسیرید بافت کبد را در بین چهار گروه نشان می‌دهد. میانگین گلیکوژن کبدی در گروه دیابتی تیمارشده با عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل دیابتی می‌باشد ($P<۰/۰۱$). همچنین میانگین کلسترول و تری‌گلیسیرید کبدی در گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره مرزه به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل دیابتی می‌باشد (به‌ترتیب $P<۰/۰۱$ و $P<۰/۰۵$). علاوه بر این جهت وضوح بیشتر نتایج جدول شماره ۲، نمودارهای مربوطه ارائه شده است (نمودارهای شماره ۱ تا ۳).

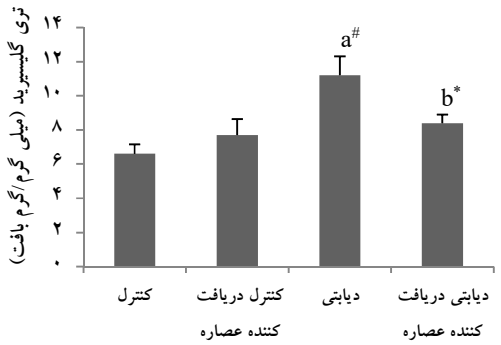
جدول شماره ۲- میزان گلیکوژن، کلسترول و تری‌گلیسیرید بافت کبد در گروه‌های مورد مطالعه

گروه / متغیر	کنترل	کنترل دریافت‌کننده عصاره مرزه	دیابتی	دیابتی دریافت‌کننده عصاره مرزه
گلیکوژن (میلی‌گرم/گرم بافت)	۲۶/۱±۲/۱۵	۲۶/۱±۴/۳	۱۵/۰±۸/۸[a*]	۲۲/۰±۳/۷۵[b**]
کلسترول (میلی‌گرم/گرم بافت)	۲/۰±۶۵/۸۲	۲/۸۷ ۰±/۹۲	۴/۰±۸۲/ ۳۲[a*]	۳/۰±۳/ ۴۵[b**]
تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم/گرم بافت)	۶/۰±۶/۵۵	۷/۰±۷/۹۴	۱۱/۱±۲/۱[a*]	۸/۰±۴/۵ [b*]

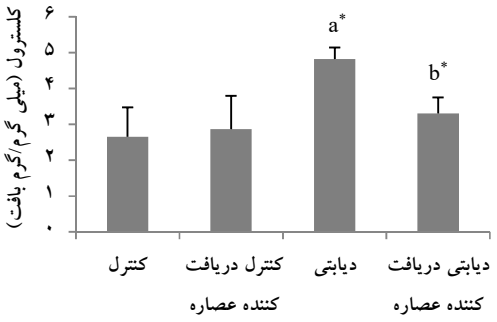
- داده‌ها به‌صورت انحراف‌معیار ± میانگین نشان داده شده‌اند. a: مقایسه با گروه کنترل سالم، b: مقایسه با گروه دیابتی کنترل، *$P<۰/۰۵$، **$P<۰/۰۱$



نمودار شماره ۱- میزان گلیکوژن در بافت کبد بین گروه‌های مورد مطالعه



نمودار شماره ۲- میزان تری‌گلیسیرید در بافت کبد بین گروه‌های مورد مطالعه



نمودار شماره ۳- میزان کلسترل در بافت کبد بین گروه‌های مورد مطالعه

بحث

دیابت نوعی اختلال مزمن در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌باشد. که مشخصه آن افزایش قند خون در بیمار است. نارسایی قلبی - عروقی، کلیوی، کبدی و کاهش فعالیت عصبی از جمله عوارض طولانی‌مدت این بیماری می‌باشد [۱۷]. هدف از انجام این پژوهش، بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه اورامانی بر میزان ذخایر گلیکوژن و لیپید در بافت کبد موش‌های صحرایی نر دیابتی تیپ دو بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان وزن رت‌ها در گروه دیابتی تیمارشده با عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه اورامانی به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل دیابتی می‌باشد. به احتمال زیاد این تأثیر مرزه بر روی وزن، ناشی از اثر آنتی‌دیابتیک و هایپوگلایسمیک این گیاه می‌باشد. ماده اصلی مرزه کارواکرول بوده [۱۸] و سایر ترکیبات چون فلاونوئیدها، تری ترپنوئیدها، استروئیدها و تانن‌ها نیـز در این گیاه گزارش شده است [۱۹]. کارواکرول و فلاونوئیدها دارای خواص آنتی‌دیابتیک و آنتی‌اکسیدانی قابل توجه می‌باشند [۲۰]. همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره گیاه مرزه، میزان قند خون به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل دیابتی می‌باشد.

اگرچه اثر مرزه اورامانی بر کاهش قند خون در مدل دیابتی نوع ۲ بررسی نشده است، اما در مطالعه عبداللهی و همکاران در خصوص اثر آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌دیابتی و آنتی‌هیپرلیپیدمی روغن *Satureja Khuzestanica*، نتایج نشان داد که این جنس از مرزه، علاوه بر خواص آنتی‌اکسیدانی، موجب کاهش قابل توجه غلظت قند خون در مدل دیابتی نوع ۱ می‌شود [۱۲]. مکانیسم اثرات *Satureja Khuzestanica* در مطالعه مذکور، وجود ترکیباتی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجه، نظیر فلاونوئیدها و نیز کارواکرول می‌باشد. در مطالعه دیگری که توسط احمدوند و همکاران بر روی *Satureja Khuzestanica* صورت گرفت، نشان داده شد که این‌گونه از مرزه به‌واسطه داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی قابل توجه، در کاهش قند خون نیز مؤثر است [۲۱]. مکانیسم دقیق اثر این گیاه بر کاهش قند خون مشخص نمی‌باشد و اثر آن بر تعدیل قند خون ممکن است ناشی از تأثیر آن بر میزان تولید انسولین و یا تقویت سیگنالینگ انسولین باشد. بنابراین قبول این فرضیه، مستلزم بررسی‌های بیشتر می‌باشد. کبد یک اندام پیچیده و بزرگ است که نقش اصلی آن طراحی و مدیریت متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی است. حفظ ثبات سطح گلوکز خون توسط برداشت و ذخیره‌سازی گلوکز به‌صورت گلیکوژن، شکستن گلیکوژن در مواقع نیاز به گلوکز (گلیکوژنولیز) و تشکیل گلوکز از منابع غیرکربوهیدراتی نظیر اسیدهای آمینه (گلوکونئوژنز) از وظایف اصلی کبد به شمار می‌رود. کاهش میزان گلیکوژن [۲۲] و افزایش تری‌گلیسیرید و کلسترول کبدی [۲۳] از عوارض بیماری دیابت می‌باشد. انسولین کنترل اصلی برای جذب و تبدیل گلوکز به گلیکوژن جهت ذخیره‌سازی داخلی در سلول‌های کبدی را به انجام می‌رساند و در کمبود و یا مقاومت به انسولین، این ذخیره‌سازی کاهش می‌یابد و میزان ذخیره گلیکوژن کبدی نسبت به حالت نرمال کم می‌شود. از طرفی به‌دلیل فعالیت گلیکوژنولیزی در بافت کبد افراد دیابتی و تولید Endogenous Glucose Production (EGP) ذخایر گلیکوژن کبدی نیز کاهش می‌یابد. همچنین نشان داده شده است که در شرایط هایپرگلایسمی میزان فعالیت آنزیم‌هایی از جمله گلوکوکیناز که آنزیم محدودکننده سرعت در مسیر سنتز گلیکوژن است، کاهش می‌یابد [۲۵،۲۴]. تجمع چربی در کبد ممکن است مربوط به تغذیه با چربی بیش از حد در رژیم غذایی، افزایش تحویل اسیدهای چرب آزاد به کبد، اکسیداسیون نامناسب اسیدهای چرب و افزایش de Novo لیپوژنز باشد. تجمع لیپیدهای کبدی با افزایش مقاومت به انسولین کبدی و دیابت نوع ۲ مرتبط است [۲۷،۲۶]. در مطالعه حاضر میزان گلیکوژن کبدی در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معناداری را نشان داد و میزان

ذخایر گلیکوژن کبدی در گروه دیابتی تیمارشده با عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه اورامانی به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل دیابتی می‌باشد. همان‌طور که ذکر شد کارواکرول ماده اصلی موجود در گیاه مرزه می‌باشد، همچنین براساس مطالعه Bakir و همکاران گزارش شد که کارواکرول از کاهش منابع گلیکوژنی در آسیب کبدی تحت تأثیر پانکراتیت حاد جلوگیری به عمل می‌آورد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد [۲۸]. این موضوع به نوع دیگری هم قابل توجیه است. از آن‌جایی که در دیابت سلول‌ها قادر به برداشت گلوکز جریان خون نمی‌باشند، ابتدا گلیکوژنولیز و سپس گلوکونئوژنز تحریک می‌شود و بر همین اساس کاهش ذخیره گلیکوژنی کبد دور از انتظار نمی‌باشد. از سویی دیگر از آن‌جایی که در مطالعه حاضر، تیمار با عصاره مرزه موجب تعدیل شرایط هایپرگلایسمی ناشی از دیابت شد، می‌توان این فرضیه را ارائه کرد که اثر عصاره مرزه بر کاهش قند خون موجب بازیافت ذخیره گلیکوژنی کبد شده است؛ هرچند که این موضوع بایستی با جزئیات بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. همچنین نتایج در مورد ذخایر لیپیدی نشان داد که میزان کلسترول و تری‌گلیسیرید در گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره گیاه مرزه به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل دیابتی می‌باشد. براساس نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات پیشین، گیاهان دارویی و آنتی‌اکسیدان‌ها باعث کاهش جذب چربی‌ها، تحریک ترشح کلسترول از طریق صفرا و افزایش دفع کلسترول از طریق مدفوع می‌شوند. همچنین نشان داده شده است که تعدادی از گیاهان دارویی باعث مهار گلیکاسیون لیپوپروتئین‌ها، آنزیم‌ها و پروتئین‌هایی که در متابولیسم چربی‌ها و لیپوپروتئین‌ها نقش دارند، می‌شوند و از این طریق چربی را کاهش می‌دهند [۲۹،۳۰]. بنابراین با در نظر گرفتن وجود ترکیباتی با خواص آنتی‌اکسیدانی بالا در عصاره گیاه مرزه اورامانی، اثر آن بر کاهش سطح لیپیدهای ذخیره‌ای در کبد و به‌ویژه کلسترول دور از انتظار نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، نتایج نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه اورامانی می‌تواند سبب کاهش قند خون، کاهش ذخایر لیپیدی و همچنین افزایش میزان گلیکوژن کبدی شود؛ اگرچه لازم است که در مطالعاتی جداگانه تأثیر عصاره هیدروالکلی گیاه مرزه اورامانی بر روی ژن‌های درگیر در لیپوژنز و گلیکوژنز مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر منتج از پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد آقای سید محمد علی ملائکه می‌باشد. از دانشگاه علوم پزشکی آبادان نیز جهت همکاری در انجام آزمایش های مربوطه، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

[1] Mellitus D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. ***Diabetes Care*** 2005; 28: S37.
[2] Ghadermazi R, Khoshjou F, Hossini Zijoud SM, Behrooj H, Kheiripour N, Ganji M, et al. Hepatoprotective effect of tempol on oxidative toxic stress in STZ-induced diabetic rats. ***Toxin Rev*** 2017; 1-5.
[3] Aynalem SB, Zeleke AJ. Prevalence of diabetes mellitus and its risk factors among individuals aged 15 years and above in Mizan-Aman town, Southwest Ethiopia, 2016: a cross sectional study. ***Int J Endocrinol*** 2018; 2018.
[4] Jones JG. Hepatic glucose and lipid metabolism. ***Diabetologia*** 2016; 59(6): 1098-103.
[5] Mohamed J, Nazratun Nafizah AH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. ***Sultan Qaboos Univ Med J*** 2016; 16(2): e132-41.
[6] Chaudhury A, Duvoor C, Dendi R, Sena V, Kraleti S, Chada A, et al. Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. ***Front Endocrinol*** 2017; 8: 6.
[7] Abdali E, Javadi S, Akhgari M, Hosseini S, Dastan D. Chemical composition and biological properties of *Satureja avromanica* Maroofi. ***J Food Sci Technol*** 2017; 54(3): 727-34.
[8] Raut JS, Karuppayil SM. A status review on the medicinal properties of essential oils. ***Ind Crops Prod***. 2014; 62: 250-64.
[9] Shan B, Cai Y-Z, Brooks JD, Corke H. The in vitro antibacterial activity of dietary spice and medicinal herb extracts. ***Int J Food Microbiol*** 2007; 117(1): 112-9.
[10] Singh G, Marimuthu P, de Heluani CS, Catalan CA. Antioxidant and biocidal activities of *Carum nigrum* (seed) essential oil, oleoresin, and their selected components. ***J Agric Food Chem*** 2006; 54(1): 174-81.
[11] Mumivand H, Rustaii A-R, Jahanbin K, Dastan D. Essential oil composition of *Pulicaria dysenterica* (L.) Bernh from Iran. ***J Essent Oil-Bear Plants*** 2010; 13(6): 717-20.
[12] Abdollahi M, Salehnia A, Mortazavi SHR, Ebrahimi M, Shafiee A, Fouladian F, et al. Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of *Satureja Khuzestanica* in rat in vivo: a toxicopharmacological study. ***Med Sci Monit*** 2003; 9(9): BR331-BR5.

[13] Exarchou V, Nenadis N, Tsimidou M, Gerothanassis I, Troganis A, Boskou D. Antioxidant activities and phenolic composition of extracts from Greek oregano, Greek sage, and summer savory. ***J Agric Food Chem*** 2002; 50(19): 5294-9.
[14] Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes. ***Acta Physiol Hung*** 2014; 101(4): 408-20.
[15] Butler NA, Lee EY, Whelan WJ. A protein-bound glycogen component of rat liver. ***Carbohydr Res*** 1977; 55(1): 73-82.
[16] Folch J, Lees M, Sloane-Stanley G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. ***J Biol Chem*** 1957; 226(1): 497-509.
[17] Ghasemi H, Karimi J, Goodarzi MT, Khodadadi I, Tavilani H, Moridi H, et al. Seminal plasma zinc and magnesium levels and their relation to spermatozoa parameters in semen of diabetic men. ***Int J Diabetes Dev Ctries*** 2016; 36(1): 34-9.
[18] Farsam H, Amanlou M, Radpour M, Salehinia A, Shafiee A. Composition of the essential oils of wild and cultivated *Satureja khuzistanica* Jamzad from Iran. ***Flavour Fragr J*** 2004; 19(4): 308-10.
[19] Moghaddam FM, Farimani MM, Salahvarzi S, Amin G. Chemical constituents of dichloromethane extract of cultivated *Satureja khuzistanica*. ***Evid Based Complement Alternat Med*** 2007; 4(1): 95-8.
[20] Bayramoglu G, Senturk H, Bayramoglu A, Uyanoglu M, Colak S, Ozmen A, et al. Carvacrol partially reverses symptoms of diabetes in STZ-induced diabetic rats. ***Cytotechnology*** 2014; 66(2): 251-7.
[21] Ahmadvand H, Tavafi M, Shahsavari G, Khosrobeigi A, Bagheri S, Abdolahpour F. Hypolipidemic and antiatherogenic effects of *Satureja khozestanica* essential oil in alloxan-induced type 1 diabetic rats. ***Zahedan J Res Med Sci*** 2013; 15(8): 26-9.
[22] Kruszynska YT, Home PD. Liver and muscle insulin sensitivity, glycogen concentration and glycogen synthase activity in a rat model of non-insulin-dependent diabetes. ***Diabetologia*** 1988; 31(5): 304-9.
[23] Jalali MT, Mohammadtaghvaei N, Larky DA. Investigating the effects of *Capparis spinosa* on hepatic gluconeogenesis and lipid content in streptozotocin-induced diabetic rats. ***Biomed Pharmacother*** 2016; 84: 1243-8.
[24] Vats V, Yadav S, Grover J. Ethanolic extract of *Ocimum sanctum* leaves partially attenuates streptozotocin-induced alterations in glycogen content and carbohydrate metabolism in rats. ***J Ethnopharmacol*** 2004; 90(1): 155-60.
[25] Jung UJ, Lee M-K, Jeong K-S, Choi M-S. The hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice. ***J Nutr*** 2004; 134(10): 2499-503.
[26] He J, Lee JH, Febbraio M, Xie W. The emerging roles of fatty acid translocase/CD36 and the aryl hydrocarbon receptor in fatty liver disease. ***Exp Biol Med*** 2011; 236(10): 1116-21.
[27] Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella M, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. ***Curr Pharm Des*** 2010; 16(17): 1941-51.
[28] Bakır M, Geyikoglu F, Colak S, Turkez H, Bakır TO, Hosseinigouzdagani M. The carvacrol ameliorates acute pancreatitis-induced liver injury via antioxidant response. ***Cytotechnology*** 2016; 68(4): 1131-46.
[29] Garjani A, Fathiazad F, Zakheri A, Akbari NA, Azarmie Y, Fakhrjoo A, et al. The effect of total extract of *Securigera securidaca* L. seeds on serum lipid profiles, antioxidant status, and vascular function in hypercholesterolemic rats. ***J Ethnopharmacol*** 2009; 126(3): 525-32.
[30] Harris CS, Beaulieu LP, Fraser M-H, McIntyre KL, Owen PL, Martineau LC, et al. Inhibition of advanced glycation end product formation by medicinal plant extracts correlates with phenolic metabolites and antioxidant activity. ***Planta Med*** 2011; 77(02): 196-204.