

## اثر عصاره دانه های هویج (*Daucus carota ssp. sativum*) بر سطح سرمی نشانگرهای عملکرد کلیه و آنزیم های شاخص عملکرد کبد در مدل تجربی دیابت نوع I

ایران پورابولی<sup>۱</sup>، بنفشه رنجبر<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار فیزیولوژی انسانی، دانشگاه شهید باهنر کرمان

<sup>۲</sup> کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشگاه شهید باهنر کرمان

نشانی نویسنده مسؤل: دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، ایران پورابولی

E-mail: Pourabolii@yahoo.com

وصول: ۹۲/۱۰/۲۳، اصلاح: ۹۲/۱۲/۱۹، پذیرش: ۹۳/۲/۱۴

### چکیده

**سابقه و هدف:** با توجه به خواص آنتی اکسیدانی، آنتی هیپرگلیسمیک و آنتی هیپرلیپیدمیک عصاره دانه های گیاه هویج در دیابت ملیتوس برای بررسی عدم سمیت آن، در این مطالعه اثر این عصاره بر نشانگرهای عملکرد کلیه و آنزیمهای شاخص عملکرد کبد در موشهای صحرایی دیابتی بررسی شد.

**مواد و روشها:** دیابت نوع I با تزریق استرپتوزوتوسین (۷۰ mg/kg, i.p) به موشهای صحرایی نر القا شد. قبل از تزریق و ۵ روز بعد، خونگیری از موشهای ناشتا، برای تعیین سطح سرمی گلوکز، آنزیمهای کبدی (AST, ALT) و کراتینین، اوره و اسید اوریک انجام و حیواناتی که میزان گلوکز سرمی آنها بیش از ۲۵۰mg/dL بود دیابتی محسوب شدند و عصاره مذکور با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ mg/kg، آب مقطر (mL) ۰/۵ و گلابین کلامید (۶۰۰ μg/kg) را روزانه به مدت ۳ و در طی ۱۴ روز به طور جداگانه به روش گاوژ دریافت نمودند. در پایان هر دوره، سنجش فاکتورهای مختلف سرم با کیت های مربوط با روش اسپکتروفتومتری انجام شد.

**یافته ها:** تجویز دوزهای مختلف عصاره به مدت ۳ و ۱۴ روز سبب افزایش سطح سرمی آنزیمهای کبدی و نشانگرهای عملکرد کلیه نگردید. بعلاوه تجویز عصاره با دوز ۳۰۰ به مدت ۳ روز میزان اوره و در مدت ۱۴ روز مقدار کراتینین سرمی را بطور معنی دار کاهش داد. همچنین تجویز ۳ روزه دوزهای ۱۰۰ mg/kg و ۳۰۰ mg/kg مقدار AST و تجویز ۱۴ روزه دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره مقدار ALT سرمی را بطور معنی دار کاهش داد.

**نتیجه گیری:** تجویز این عصاره برای کاهش عوارض دیابت نه تنها عوارض جانبی نامطلوب کبدی و کلیوی نداشت بلکه تا حدودی سبب بهبود عملکرد این اندامها نیز گردید.

**واژگان کلیدی:** دانه های هویج، دیابت ملیتوس، آنزیمهای کبدی، کلیه

## مقدمه

دیابت شیرین یا دیابت ملیتوس، یک اختلال اندوکروینی بوده و یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در کشورهای پیشرفته محسوب می شود و با تغییر متابولیسم کربوهیدراتها، چربی ها و پروتئین ها، افزایش قند خون و پیدایش قند در ادرار و افزایش چربی و لیپوپروتئین پلاسما و رسوب آنها در جدار عروق و تولید آترواسکلروز همراه است. غلظت بالای قند خون نتیجه کاهش ترشح انسولین از سلولهای بتای پانکراس و یا ناشی از کاهش حساسیت سلولهای هدف به انسولین است. افزایش قند خون، اتواکسیداسیون پروتئینهای گلیکوزیله شده، افزایش تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن، کاهش عملکرد آنتی اکسیدانها، افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و تخریب غشاها به عنوان عامل اصلی آپوپتوز یا نکروز سلول می باشند که در بیماری دیابت رایج اند (۱،۲). افزایش اوره در سرم خون افرادی که مبتلا به دیابت غیر وابسته به انسولین هستند مشاهده شده است (۳). افزایش اوره با افزایش وزن (۴)، فشار خون (۵)، کاهش هایپرتری گلیسریدمیا (۶) و کاهش حساسیت انسولین رابطه دارد (۷). افزایش اوره توسط متابولیسم پورین، تشکیل ترومبوزها را افزایش می دهد (۸). شواهدی وجود دارد که میتوان گفت، افزایش اوره، افزایش فشار خون، دیابت (۹)، سکنه های قلبی (۱۰) و بیماری های قلبی و عروقی را پیش بینی می کند (۱۱). اسید اوریک به عنوان یکی از آنتی اکسیدانهای محلول در آب و غیر آنزیمی است (۱۳) ولی مقادیر بالای اسید اوریک تولید رادیکالهای آزاد را با فعال کردن سیستم آنزیمی زانتین اکسیداز، افزایش می دهد. در آزمایشات مشخص شده که مقادیر اسید اوریک در موشهای دیابتی نوع یک افزایش می یابد (۱۳). اسیداوریک محصول نهایی متابولیسم پورین می باشد افزایش اسیداوریک در نتیجه افزایش تولید آن، یا در نتیجه کاهش ترشح آن ایجاد می شود و افزایش آن به عنوان یک فاکتور خطر برای سکنه

قلبی در بیماران دیابتی غیر وابسته به انسولین محسوب می شود و خطر سکنه قلبی در بین بیماران با اسیداوریک بالا، در مقایسه با افراد با اسیداوریک پائین ۳ برابر افزایش می یابد (۳). تحقیقات مختلف نشان می دهد که در دیابت رادیکال های فعال اکسیژن سبب آسیب کبد و آپوپتوز سلولی می شود و بیماری های التهابی درگیرکننده سلولهای کبدی منجر به افزایش سطح سرمی ALT و AST می شود (۱۴). زمانی که کبد دچار اختلال می شود، آسیب در نفوذپذیری غشای سلول های کبدی منجر به سرازیر شدن این آنزیم ها از سلول کبدی به داخل خون می شود، در نتیجه ی ورود این آنزیم ها به خون، سطح این آنزیم ها در سرم بالا می رود (۱۵). بالا رفتن این آنزیم ها در دیابت گویای آسیب کبدی در نتیجه هایپرگلیسمی است (۱۶). تحقیقات اخیر نشان داد که برخی از گیاهان خطر بیماری های متابولیکی مثل دیابت را در انسان کاهش می دهند. داروهای گیاهی، نسبت به داروهای شیمیایی دارای سمیت و عوارض جانبی کمتری می باشند و اقبال عمومی برای مصرف آنها بیشتر است. در طب سنتی، داروهای گیاهی مختلفی برای بهبود بیماران دیابتی تجویز می شود ولی میزان اثر بخشی این گیاهان و عوارض احتمالی تجویز آنها بایستی بررسی گردد. هویج "*Daucus carota ssp. sativum*" به عنوان یک محصول غذایی مهم در سراسر جهان محسوب می شود. گزارش شده است که ریشه *Daucus carota* میزان آنزیمهای کبدی مانند گلوتامات اگزالواستات ترانس آمیناز، گلوتامات پیرووات ترانس آمیناز، لاکتات دهیدروژناز و آلکالین فسفاتاز را به طور معنی داری کاهش می دهد (۱۷). دانه این گیاه به دلیل خواص دارویی در درمان بیماری های اسهال، سرفه، سرطان، مالاریا، بیماریهای کلیوی استفاده شده و فعالیت ضد توموری دارد (۱۸). در تحقیقات اخیر نشان داده شد که تجویز عصاره متانولی دانه های هویج به مدت ۳ و ۱۴ روز دارای خواص آنتی هیپر گلیسمیک و به ویژه دارای

خاصیت آنتی هیپر لیپیدمیک قابل توجه در دیابت ملیتوس میباشد (۲۰،۱۹) و لذا در تخفیف عوارض مربوطه میتواند تجویز شود مشروط به آنکه تجویز آن منجر به عوارض نامطلوب کلیوی یا کبدی نگردد. از آنجا که گزارشی درباره اثرات عصاره دانه *D. carota* بر سطح سرمی آنزیمهای کبدی همچون ALT, AST و شاخصهای عملکرد کلیه در دست نیست لذا در این مطالعه اثر تجویز این عصاره بر نشانگرهای عملکرد کلیه (اوره، اسید اوریک و کراتینین) و آنزیمهای شاخص عملکرد کبد بررسی شد.

## مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، ۶۰ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم، مورد استفاده قرار گرفت که از محل پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شهید باهنر کرمان تهیه و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی، دمای مناسب و دسترسی کامل به آب و غذا در حیوانخانه گروه زیست شناسی نگهداری شدند و کلیه قوانین اخلاقی مربوط به نگهداری و کار با این حیوانات در آزمایشگاه رعایت شد. دانه های هویج خوراکی (*Daucus L. ssp. sativum*) از محل فروش گیاهان دارویی تهیه و توسط گیاه شناسان گروه زیست شناسی دانشگاه شهید باهنر کرمان شناسایی و مورد تایید قرار گرفت و کد ۴۰۶۴۳ را در هرباریوم دانشگاه تهران به خود اختصاص داد. دانه ها توسط آسیاب الکتریکی خرد شد. این پودر به مدت ۴۸ ساعت در متانول خیسانده و عصاره گیری با استفاده از دستگاه سوکسله انجام شد. حلال عصاره حاصله با دستگاه Rotaevaporator حذف و در نهایت توسط دستگاه فریز درایر در دمای ۵۰- درجه سانتی گراد خشک گردید. راندمان عصاره گیری ۷ درصد بود. این عصاره در آب مقطر با دوزهای مورد نظر تهیه و به روش گاوآژ به موشها خوراند. با بیهوشی سطحی حیوانات ناشتا (از

۱۲ ساعت قبل تحت بی غذایی قرار داشتند) با اتر، نمونه های خونی از سینوس کاورنوزای چشم حیوان، جمع آوری شد (۲۵)، سپس با تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) به میزان ۷۰ mg/kg، به روش داخل صفاقی دیابت نوع I، القا (۱) و ۵ روز پس از تزریق STZ، میزان قند خون توسط دستگاه گلوکومتر (مدل Accu-check، شرکت Roch آلمان) اندازه گیری و موشهایی که گلوکز خون آنها بیش از ۲۵۰mg/dL بود، دیابتی در نظر گرفته شده (۲۳). و به ۱۰ گروه ۶ تایی تقسیم شدند:

الف) موشهای دیابتی که به آنها ۰/۵ سی سی حلال عصاره (آب مقطر) به مدت ۳ و ۱۴ روز بطور جداگانه خوراندند شد (دو گروه sham).

ب) موشهای دیابتی که به آنها دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم عصاره دانه هویج به مدت ۳ و ۱۴ روز بطور جداگانه خوراندند شد. (گروه تیمار ج) موشهای دیابتی که به آنها گلابین کلامید با دوز ۲۰۰ μg/kg به مدت ۳ و ۱۴ روز بطور جداگانه خوراندند شد. (گروه کنترل مثبت)

در همه گروههای فوق، قبل از تیمار، نمونه های خونی برای اندازه گیری سطح سرمی گلوکز، ALT، AST، کراتینین، اوره و اسید اوریک جمع آوری شد (۲۱). ضمناً پس از ۳ و ۱۴ روز، موشها در حالت ناشتا با اتر عمیقاً بی هوش و سر موشها توسط گیوتین قطع و از ورید گردنی آنها خونگیری انجام گردید (۲۲، ۲۱). سرم نمونه های خون جمع آوری شده جدا و در دمای ۲۰°C- تا زمان سنجش فاکتورهای سرمی فوق به روش اسپکتروفتومتری با کیتهای مربوطه (ساخت شرکت پارس آزمون)، نگهداری شدند (۲۲).

میانگین داده ها در هر گروه، قبل و بعد از دریافت STZ و بعد از دریافت عصاره، گلابین کلامید یا حلال آن (آب مقطر) با آزمون T-Test جفتی مقایسه شدند. مقایسه بین گروههای مختلف دریافت کننده عصاره با آنالیز واریانس (ANOVA) یک طرفه و سپس آزمون Tukey

موشهای دیابتی به مدت ۳ و ۱۴ روز سبب افزایش سطح سرمی آنزیمهای کبدی و یا شاخصهای عملکرد کلیوی نگردید (جدول ۱ و ۲ و ۳).

ضمناً تجویز این عصاره با دوز ۳۰۰ به مدت ۳ روز سطح سرمی اوره ( $p < 0.01$ ) و  $148 \pm 13$  vs.  $92 \pm 13$  (جدول ۱) و در مدت ۱۴ روز کراتینین سرمی ( $p < 0.05$ ) و  $1.7 \pm 0.3$  vs.  $0.96 \pm 0.1$  را بطور معنی

انجام و  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است.

## یافته ها

تجویز عصاره متانولی دانه های هویج خوراکی با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در

جدول ۱: مقایسه مقادیر سرمی اوره، کراتینین و اسید اوریک (۳ روزه) در گروههای مختلف

گروهها	متابولیت	اسید اوریک (میلیگرم در دسی لیتر)	اوره (میلیگرم در دسی لیتر)	کراتینین (میلیگرم در دسی لیتر)
شاهد	نرمال	$1/3 \pm 0/1$	$41 \pm 6$	$0/5 \pm 0/04$
	دیابتی	$2/6 \pm 0/3^{a**}$	$86 \pm 4^{a**}$	$1/2 \pm 0/09^{a*}$
	دیابتی+آب مقطر	$2/7 \pm 0/2$	$93 \pm 14$	$1/5 \pm 0/24$
کنترل مثبت	نرمال	$1/5 \pm 0/1$	$44 \pm 2$	$0/77 \pm 0/07$
	دیابتی	$2/28 \pm 0/2^{a**}$	$108 \pm 5^{a**}$	$1/22 \pm 0/08^{a**}$
	دیابتی+گلابین کلامید	$1/66 \pm 0/1$	$114 \pm 3$	$0/7 \pm 0/18^{b***}$
تیمار (۱۰۰ mg/kg عصاره)	نرمال	$1/8 \pm 0/2$	$56 \pm 12$	$0/7 \pm 0/09$
	دیابتی	$2/55 \pm 0/3^{a*}$	$110 \pm 20^{a*}$	$0/87 \pm 0/1^{a*}$
	دیابتی+عصاره	$2/2 \pm 0/3$	$128 \pm 22$	$1/05 \pm 0/4$
(۲۰۰ mg/kg عصاره)	نرمال	$1/13 \pm 0/3$	$43 \pm 19$	$0/9 \pm 0/2$
	دیابتی	$2/7 \pm 0/2^{a*}$	$120 \pm 12^{a*}$	$1/54 \pm 0/2^{a*}$
	دیابتی+عصاره	$2/1 \pm 0/2$	$90 \pm 8$	$1/08 \pm 0/1$
(۳۰۰ mg/kg عصاره)	نرمال	$1/09 \pm 0/09$	$68 \pm 10$	$0/8 \pm 0/2$
	دیابتی	$2/59 \pm 0/4^{a**}$	$148 \pm 10^{a**}$	$1/4 \pm 0/3^{a*}$
	دیابتی+عصاره	$3/21 \pm 0/6$	$92 \pm 13^{b**}$	$1/06 \pm 0/1$

a: نشان دهنده اختلاف معنی دار این گروه در وضعیت دیابتی با نرمال می باشد. b: نشان دهنده اختلاف معنی دار این گروه پس از دریافت تیمار با قبل از آن (دیابتی) می باشد. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

جدول ۲: مقایسه مقادیر سرمی اوره، کراتینین و اسید اوریک (۱۴ روزه) در گروههای مختلف

گروهها	متابولیت	اسید اوریک (میلیگرم در دسی لیتر)	اوره (میلیگرم در دسی لیتر)	کراتینین (میلیگرم در دسی لیتر)
شاهد	نرمال	$1/3 \pm 0/1$	$41 \pm 1$	$0/88 \pm 0/01$
	دیابتی	$2/2 \pm 0/3^{a*}$	$72 \pm 2^{a*}$	$1/5 \pm 0/1^{a**}$
	دیابتی+آب مقطر	$1/9 \pm 0/2$	$22 \pm 2/7$	$1/6 \pm 0/01$
کنترل مثبت	نرمال	$1/38 \pm 0/1$	$22 \pm 2/7$	$0/7 \pm 0/04$
	دیابتی	$2/5 \pm 0/1^{a***}$	$72 \pm 2^{a**}$	$1/3 \pm 0/1^{a**}$
	دیابتی+گلابین کلامید	$2 \pm 0/1$	$27 \pm 2/2$	$0/95 \pm 0/1$
تیمار (۱۰۰ mg/kg عصاره)	نرمال	$1/64 \pm 0/1$	$22 \pm 2/7$	$0/7 \pm 0/06$
	دیابتی	$2/4 \pm 0/3^{a*}$	$72 \pm 2^{a*}$	$1 \pm 0/05^{a*}$
	دیابتی+عصاره	$1/8 \pm 0/3$	$27 \pm 2/2$	$1/1 \pm 0/1$
(۲۰۰ mg/kg عصاره)	نرمال	$1/6 \pm 0/2$	$22 \pm 2/7$	$0/53 \pm 0/08$
	دیابتی	$3 \pm 1^{a*}$	$72 \pm 2^{a**}$	$1 \pm 0/1^{a**}$
	دیابتی+عصاره	$2/7 \pm 0/4$	$27 \pm 2/2$	$0/8 \pm 0/07$
(۳۰۰ mg/kg عصاره)	نرمال	$1/2 \pm 0/4$	$22 \pm 2/7$	$0/65 \pm 0/03$
	دیابتی	$2/2 \pm 0/4^{a*}$	$72 \pm 2^{a*}$	$1/7 \pm 0/3^{a*}$
	دیابتی+عصاره	$2/4 \pm 0/6$	$27 \pm 2/2$	$0/96 \pm 0/1^{b*}$

a: نشان دهنده اختلاف معنی دار این گروه در وضعیت دیابتی با نرمال می باشد. b: نشان دهنده اختلاف معنی دار این گروه پس از دریافت تیمار با قبل از آن (دیابتی) می باشد. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

جدول ۳: مقایسه مقادیر ALT، AST سرمی (۱۴، ۳ روزه) در گروههای مختلف.

ALT (IU/L) (after 14 days)	AST (IU/L) (after 14 days)	ALT (IU/L) (after 3 days)	AST (IU/L) (after 3 days)	متابولیت	گروهها
۸۴±۵	۱۵۵±۱۴	۸۰±۳	۱۴۶±۱۰	نرمال	شاهد
<sup>a***</sup> ۱۷۶±۹	<sup>a*</sup> ۲۵۰±۳۱	<sup>a*</sup> ۱۵۰±۱۳	<sup>a*</sup> ۲۵۰±۱۸	دیابتی	
۱۸۸±۷	۲۶۴±۱۹	۱۶۵±۲۰	۳۱۷±۷۶	دیابتی+آب مقطر	کنترل مثبت
۷۶±۴	۱۴۳±۸	۹۴±۴	۱۲۲±۱۸	نرمال	
<sup>a**</sup> ۱۶۴±۲۶	<sup>a*</sup> ۲۵۴±۳۲	<sup>a*</sup> ۱۹۵±۲۳	<sup>a**</sup> ۲۹۷±۴۱	دیابتی	دیابتی+گلابین کلامید
۲۰۹±۱۱	۲۳۲±۴۰	۲۰۷±۳۴	۳۵۴±۴۵	نرمال	
۱۱۰±۲۱	۱۲۰±۲۶	۹۵±۱۰	۱۴۹±۲۶	نرمال	تیمار (۱۰۰mg/kg عصاره)
<sup>a*</sup> ۱۹۹±۳۰	<sup>a*</sup> ۱۸۷±۱۱	<sup>a*</sup> ۱۹۰±۲۲	<sup>a*</sup> ۲۷۰±۳۰	دیابتی	
۲۱۵±۲۴	۱۶۶±۳۳	۱۴۵±۲۷	۱۸۳±۳۰ <sup>b*</sup>	دیابتی+عصاره	تیمار (۲۰۰mg/kg عصاره)
۱۰۸±۱۲	۱۴۹±۵	۱۰۰±۴۸	۱۲۹±۱۳	نرمال	
<sup>a**</sup> ۲۲۳±۲۸	<sup>a*</sup> ۲۰۵±۲۷	<sup>a**</sup> ۲۲۲±۴۵	<sup>a**</sup> ۳۸۵±۷۵	دیابتی	دیابتی+عصاره
<sup>b*</sup> ۱۵۵±۱۳	۱۴۲±۲۲	۱۸۱±۳۰	۲۷۸±۸۲	نرمال	
۱۰۰±۱۹	۱۵۷±۴۵	۱۱۵±۳۹	۱۵۸±۱۶	نرمال	تیمار (۳۰۰mg/kg عصاره)
<sup>a**</sup> ۲۵۰±۴۰	<sup>a**</sup> ۳۰۳±۷۴	<sup>a*</sup> ۲۴۹±۴۳	<sup>a*</sup> ۲۶۵±۲۵	دیابتی	
۲۲۶±۵۸	۳۳۲±۴۷	۱۷۸±۴۰	<sup>b*</sup> ۱۸۰±۳۸	دیابتی+عصاره	

a: نشان دهنده اختلاف معنی دار این گروه در وضعیت دیابتی با نرمال می باشد. b: نشان دهنده اختلاف معنی دار این گروه پس از دریافت تیمار با قبل از آن (دیابتی) می باشد. \*\*\* p<0.001, \*\*p<0.01, \* p<0.05

اوریک می گردد که این مشاهدات با نتایج به دست آمده در این تحقیق مطابقت زیادی دارد. STZ یک آنتی بیوتیک است که دارای خاصیت ضد تومور بوده و برای درمان سرطان سلولهای بتا پانکراس تجویز میشود. در مطالعات، از آن برای القاء دیابت نوع I به طور تجربی استفاده می شود. رهایش نیتریک اکساید، افزایش گلیکوزیله شدن پروتئین های پانکراس و افزایش تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن از دلایل تخریب سلولهای بتای پانکراس در اثر STZ می باشد. STZ، سلولهای هدف را به تخریب مستعد می سازد (۲۵). گلیکوزیلاسیون محصولات نهایی مشتق از گلوکز در افراد دیابتی و مسن افزایش می یابد که این نتیجه بر هم کنش غیرآنزیمی کربوهیدراتها با لیپیدهای اکسید شده و پروتئین می باشد و تشکیل این محصولات گلیکوزیله شده با هایپرگلیسمی افزایش می یابد. محصولات نهایی گلیکوزیله شده مشتق از گلوکز تشکیل ROS، نیتریک اکساید و سرامیدها را در این افراد افزایش می دهد. در مدل های حیوانی چندین اختلال دیابتی وابسته به محصولات گلیکوزیله شده شامل ایجاد کاتاراکت، نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی و تخریب پوست ایجاد می شود (۲۶). نشان داده شده که در بیماران دیابتی، عملکرد

داری کاهش داد (جدول ۲). همچنین تجویز ۳ روزه دوزهای ۱۰۰ mg/kg (p<0.05) و 183 ± 30 vs. 270 ± 30 mg/kg و 30 ± 265 vs. 180 ± 38, p<0.05) ۳۰۰ mg/kg و 25 (عصاره، AST سرم و تجویز ۱۴ روزه دوز 223 vs. 155 ± 13, p<0.05) ۲۰۰ عصاره، ALT سرمی (± 28) را کاهش داد (جدول ۳).

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که دیابت نوع I سبب افزایش معنی دار سطح سرمی آنزیمهای عملکرد کبدی (ALT, AST)، اوره کراتینین و اسید اوریک سرم میگردد و تجویز ۳ و ۱۴ روزه عصاره دانه های هویج در موشهای دیابتی تا حدودی سبب کاهش سرمی برخی آنزیمهای کبدی و بهبود عملکرد کلیه می گردد و اثرات جانبی نامطلوب بر عملکرد این اندامهای حیاتی ندارد. تحقیقات مختلف درباره بیماری دیابت (۲۴ و ۲۲) نشان می دهند که القای دیابت با تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) در موشهای صحرائی سبب افزایش معنی داری در سطح سرمی گلوکز و آنزیمهای عملکرد کبدی (AST, ALT, ALP) و شاخصهای عملکرد کلیوی همچون کراتینین، اوره و اسید

هویج دارای بیشترین اثر بر حذف رادیکالهای آزاد اکسیژن می باشد (۱۸). افزایش قند خون و افزایش کراتینین و اوره از مارکرهای مهم اختلال کلیوی در دیابت نوع I محسوب می شود. تحقیقات مختلف درباره بیماری دیابت نشان می دهد که القای دیابت با تزریق STZ سبب افزایش معنی داری در سطح سرمی گلوکز و فاکتورهای عملکرد کلیه یعنی اوره، اسیداوریک و کراتینین می گردد (۲۲) ضمناً، میزان اسید اوریک در افراد مبتلا به NIDDM افزایش می یابد (۳۶) بر اساس گزارشات موجود، در بیماری دیابت میزان اوره و کراتینین پلاسما به ترتیب ۴۰٪ و ۶۸٪ بیشتر از گروه کنترل می باشد (۳۷) که این مشاهدات با نتایج به دست آمده در این تحقیق مطابقت زیادی دارد. مشخص شده است که عصاره الکلی ریشه گیاه *Daucus carota*، میزان اوره سرمی افزایش یافته موش هایی را که در معرض CCL4 قرار گرفته بودند، کاهش می دهد (۱۷).

بنابر نتایج این مطالعه، در بیماری دیابت، افزایش گلوکز و استرس اکسیداتیو سبب اختلال در عملکرد کبد و حتی کلیه میگردد و تجویز عصاره دانه هویج بعنوان یک گیاه هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک در مبتلایان به دیابت به عملکرد کبد و کلیه آسیب نمی رساند و حتی تا حدودی سبب بهبود عملکرد این اندام ها نیز می شود. همچنین مقایسه اثر بخشی عصاره دانه هویج با گلابین کلامید نشان داد که اثر بخشی عصاره در بهبود عملکرد کبدی نسبت به گلابین کلامید بیشتر است.

آنتی اکسیدانها مانند ویتامین های C, E و فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی مثل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز کاهش و محصولات پراکسیداسیون لیپیدی همچون مالون دآلدهید افزایش می یابد (۲۷، ۲۸). سبزیجات و میوه ها منابع غنی از آنتی اکسیدانهای مختلف می باشند این آنتی اکسیدانها شامل: کاروتنوئیدها، ترکیبات فنولی، فلاونوئیدها، گلوتاتیون و متابولیتهای اندوژن می باشند. از بین گیاهان، هویج یا *Daucus carota* منبع غنی از کاروتن های  $\alpha$  و  $\beta$  می باشد و ثابت شده که کاروتن دارای فعالیت آنتی اکسیدانی است. *Daucus carota* دارای اسید hydroxycinnamic و مشتقات آن می باشد که در این میان اسید chlorogenic مهمترین این مشتقات است. فنولها یک نقش مهم به عنوان آنتی اکسیدان و از بین برنده رادیکالهای آزاد اکسیژن دارند (۲۹). ویتامین C موجود در *Daucus carota* نیز به عنوان یک عامل از بین برنده رادیکالهای آزاد اکسیژن عمل می کند (۳۰). همچنین مطالعات فیتوشیمیایی نشان داد که عصاره دانه های هویج دارای فلاونوئیدی همچون لوتئولین و آپی ژنین میباشد (۳۱، ۳۲). مشخص شده است که آپی ژنین دارای خاصیت محافظت کنندگی بر کبد بوده (۳۳) و سبب کاهش سطح آنزیمهای کبدی (۳۴) میگردد، ضمناً نشان داده شده است که آپی ژنین سبب کاهش کراتینین سرم میگردد (۳۵). Kumarasamy و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان دادند که Luteolin موجود در عصاره متانولی دانه

## References

1. Nwanjo HU, Okafor MC, Oze GO. Anti-lipid peroxidative activity of *Gongronema latifolium* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Niger J Physiol Sci*. 2006; 21(1-2): 61-5.
2. Desco MC, Asensi M, Marquenz R, Martinez-valls J, Vento M, Pallardo FV, Sastre J, Vina J. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type-1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes* 2002; 51(4): 1118-24.
3. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric Acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998; 29(3): 635-9.
4. Lee J, Sparrow D, Vokonas P, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk; evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome: the normative aging study. *Am J Epidemiol*. 1995; 142(3): 288-94.
5. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function,

- heart rate, uric acid, serum cholesterol and the serum chemisteries. *Am J Epidemiol.* 1990; 131(6): 1017-27.
6. Wilson PW, Garrison RJ, Abbott RD, Castelli WP. Factors associated with lipoprotein cholesterol levels: The framingham study. *Arteriosclerosis.* 1983; 3(3): 273-81.
  7. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid: a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 1987; 30(9): 713-718.
  8. Visy JM, Le-coz P, Chadeaux B, Fressinaud C, Woimant F, Marquet J, Zittoun J, Visy J, Vallat JM, Haguenu M . Homocystinuria due to 5, 10-methylenetetra hydrofolate reductase deficiency revealed by stroke in adult siblings. *Neurology.* 1991; 41(8): 1313-5.
  9. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tataru K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or type 2 diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol.* 2003; 18 (6): 523-30.
  10. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam study. *Stroke.* 2006; 37(6): 1503-7.
  11. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res.* 2001; 24(6): 691-7.
  12. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radical Bio Med.* 1993; 14(6): 615-31.
  13. Anwar MM, Meki AR.. Oxidative stress in streptozotocin –induced diabetic rats: Effects of Garlic oil and melatonin. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2003, 135(4): 539-47.
  14. Khaki AA, Khaki A, Nouri M, Ahmadi-Ashtiani HR, Rastegar H, Rezazadeh Sh, Fathiazad F, Ghanbari M. Evaluation effects of quercetin on liver apoptosis in streptozotocin induced diabetic rat. *J Med Plants* 2009; 8: 71-8.
  15. Rosenkranz GK. Modeling laboratory data from clinical trials. *Comput Stat Data An.* 2009; 53(3): 812-9.
  16. Li M, Smee JJ, Ding W, Crans DC. Anti-diabetic effects of sodium 4-amino 2,6-dipicolinatodioxovanadium (V) dihydrate in streptozotocin induced diabetic rats. *J Inorg Biochem.* 2009; 103(4): 585-9.
  17. Bishayee A, Sarkar A, Chatterjee M. Hepatoprotective activity of carrot (*Daucus carota* L.) against carbon tetrachloride intoxication in mouse liver. *J Ethnopharmacol.* 1995; 47(2): 69-74.
  18. Kumarasamy Y, Nahar L, Byres M, Delazar A, Sarker SD. The assessment of biological activities associated with the major constituents of the methanol extract of wild carrot (*Daucus carota* L) seeds. *J Herb Pharmacother.* 2005; 5(1): 61-72.
  19. Pouraboli I and Ranjbar B. Effect of *Daucus carota* seeds extract on serum levels of Glucose, Lipids and Lipoproteins in type I diabetic male rats. *Iran J Biol.* 2012; 5:679-87.[Persian]
  20. Pouraboli I., Ranjbar B, Shariati M, Kargar Jahromi H. Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic Effects of *Daucus carota* ssp. *sativum* Seeds Extract in Diabetic Rats. *J Babol Univ Med Sci.* 2014; 16(3): 33-40
  21. Khaksari M, Mahmoodi M, Ferdosi F, Asadi-karam GhR, Shariati M. The effect of trifluoperazine on increased vascular permeability in an experimental model of chronic diabetic rat. *Physiol Pharmacol.* 2005; 1: 47-55.
  22. Eidi A, Eidi M, Esmaeili E. Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine.* 2006; 13(9-10): 624-9.
  23. Ugochukwu NH, Babady NE, Cobourne M, Gasset SR. The effect of *Gongronema latifolium* extracts on serum lipid profile and oxidative stress in hepatocytes of diabetic rats. *J Biosci.* 2003; 28(1): 1-5.
  24. Hedayati M, Pouraboli I, Mirtajaddini M. The effect of methanolic extract of *Otostegia persica* on serum levels of glucose and liver function enzymes in streptozotocin -induced diabetic male rats. *J Rafsanjan Univ Med Sci.* 2011; 10: 84-93.[Persian]
  25. Raza H, Prabu SK, Robin MA, Avadhani NG. Elevated mitochondrial cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase A4-4 in streptozotocin-induced diabetic rats: tissue-specific variations and roles in oxidative stress. *Diabetes* 2004;53:185–94 .
  26. Alikhani M, Maclellan CM, Raptis M, Vora S, Trackman PC, Graves DT. Advanced glycation end products induce apoptosis in fibroblasts through activation of ROS, MAP Kinase, and the FOXO1 transcription factor. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 292: C850-6.
  27. Bunyapraphatsara N, Yongchaiyudha S, Rungpitarangsi V, Chokechaijaroenpom O. *Phytomedicine.* 1996; 3(3): 245-8.
  28. <sup>۲</sup> <sup>۸</sup> Manzari-Tavakoli A, Pouraboli I, Yaghoobi MM, Mehrabani M, Mirtadzadini SM. Antihyperglycemic, antilipid peroxidation and insulin secretory activities of *Otostegia persica* shoot extract in streptozotocin-induced diabetic rats and in vitro C187 pancreatic  $\beta$ -cells. *Pharm Biol.* 2013; 51(2): 253-9.
  29. Li WL, Zheng HC, Bukuru J, De Kimpe N. Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol.* 2004; 92(1): 1-21.
  30. Niki E. Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54(6 Suppl): 1119s-1128s.

31. Kumarasamy Y, Nahar L, Byres M, Delazar A, Sarker SD. The assessment of biological activities associated with the major constituents of the methanol extract of wild carrot (*Daucus carota L.*) seeds. *J Herb Pharmacother.* 2005; 5(1): 61-72.
32. Gupta KR, Niranjana GS. A new flavone glycoside from seeds of *Daucus carota*. *Planta Med.* 1982; 46(4): 240-1.
33. Perez Gutierrez RM, Anaya Sosa I, Hoyo Vadillo C, Victoria TC. Effect of flavonoids from *Prosthechea michuacana* on carbon tetrachloride induced acute hepatotoxicity in mice. *Pharm Biol.* 2011; 49(11): 1121-7.
34. Yang J, Wang XY, Xue J, Gu ZL, Xie ML. Protective effect of apigenin on mouse acute liver injury induced by acetaminophen is associated with increment of hepatic glutathione reductase activity. *Food Funct.* 2013; 4(6): 939-43.
35. Huang J, Wang S, Zhu M, Chen J, Zhu X. Effects of genistein, apigenin, quercetin, rutin and astilbin on serum uric acid levels and xanthin oxidase activities in normal and hyperuricemic mice. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(9): 1943-7.
36. Rathman W, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Regulation of serum uric acid to mortality ischemic heart disease. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(7): 637-44.
37. El-Demerdash FM, Yousef MI, El-Naga NI. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol.* 2005; 43(1): 57-63.



# The Effect of *Daucus carota* ssp. *sativum* seeds extract on serum levels of Renal Function Indicators and liver function enzymes in type I diabetes Model

**Pouraboli I.,**

Associate Professor of human physiology, Department of Biology, School of Sciences, ShahidBahonar University of Kerman

**Ranjbar B.,**

M.Sc. in animal physiology, Department of Biology, School of Sciences, ShahidBahonar University of Kerman

Received:13/01/2014, Revised:10/03/2014, Accepted:04/05/2014

---

## Corresponding author:

Iran Pouraboli, Department of Biology, School of Sciences, ShahidBahonar University of Kerman.  
E-mail: Pourabolii@yahoo.com

## Abstract

**Background:** With respect to antioxidant, antihyperglycemic and antihyperlipidemic properties of *Daucus carota* seeds extract in improvement diabetes mellitus, in this study, effects of this extract on renal function indicators and liver function enzymes were investigated in diabetic male rats.

**Materials and Methods:** Diabete type 1 was induced in male wistar rats weighting 200-250g by injection of 70 mg/kg, i.p of streptozotocin. Before this and 5 days postinjection fasting blood samples were collected for measurement of serum levels of glucose and liver enzymes (AST, ALT) and kidney indicators(urea, creatinine , uric acid). Diabetes was confirmed in rats having FBS above 250 mg/dL. Diabetic animals were divided to 10 groups received 100, 200, 300 mg/kg extract, 0.5 mL distilled water and 600µg/kg glibenclamide daily for 3 and 14 days individually by gavage. After 3 and, 14 days rats sacrificed and fasting blood samples were collected and above serum parameters were measured with commercial kits by spectrophotometry

**Results:** Administration of different doses of *D. Carota* seeds extract for 3 and 14 days did not increase serum levels of renal indicators or liver enzymes. Also administration of extract (300 mg/kg) for 3 days significantly decreased urea and for 14 days decreased creatinine serum level. Also administration of extract at doses 100, 300 mg/kg for 3 days decreased AST and at 200 mg/kg for 14 days decreased ALT serum levels.

**Conclusion:** Using *Daucus carota* seeds extract for 3 or 14 days in remedy diabetes mellitus complications had no hepatotoxicity or renal damage.

**Keywords:** *Daucus carota* seeds, *Diabetes mellitus*, *Liver enzymes*, *Kidney*