جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

فیزیولوژی و فارماکولوژی

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۶ (۲)، ۱۵۶ - ۱۶۴
تابستان ۱۳۹۱

IRANIAN SOCIETY OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY
انجمن فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
تاسیس ۱۳۴۷

عصاره برگ زیتون از بروز اختلالات حرکتی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین جلوگیری می‌کند

سعید اسماعیلی ماهانی*، آیت کائیدی
بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان

دریافت: ۹ اردیبهشت ۹۱ پذیرش: ۳۱ خرداد ۹۱

چکیده

مقدمه: در متون علمی و طب سنتی از برگهای درخت زیتون به عنوان درمانی برای دیابت ذکر شده است و این گیاه دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی قوی بوده و خاصیت محافظت کننده نورونی نیز دارد. در این مطالعه قصد داریم تا اثر احتمالی عصاره برگ زیتون را در جلوگیری از بروز نقایص حرکتی ناشی از نوروپاتی دیابتی را مورد بررسی قرار دهیم.

روش ها: در این مطالعه از تست راه پیمایی بر روی میله چرخان برای بررسی هماهنگی حرکتی در موش‌های دیابتی شده بوسیله استرپتوزوتوسین استفاده شد. موش‌های دیابتی به مدت سه هفته دوزهای ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره برگ زیتون را به صورت خوراکی دریافت کردند. سطوح سرمی قند و انسولین با کیت های مربوطه سنجیده شد.

یافته ها: چهار هفته بعد از القای دیابت سطح سرمی گلوکز و انسولین به ترتیب افزایش و کاهش قابل ملاحظه ای را نشان دادند ($P<0/001$). نتایج تست راهپیمایی بر روی میله چرخان نشان داد که موش‌های دیابتی دچار نقص عمده در هماهنگی حرکتی خود شدند ($P<0/001$). مدت زمان راهپیمایی حیوانات دیابتی به ۶۱/۲ درصد حیوانات سالم کاهش یافت در حالیکه موش‌های دیابتی که دوز ۳۰۰ mg/kg عصاره را دریافت کرده بودند این مدت زمان به ۸۳/۶ درصد حیوانات سالم رسید. این دوز از عصاره سبب کاهش مختصری در میزان قند خون حیوانات دیابتی شد ولی بر میزان انسولین سرم تأثیری نداشت.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که عصاره برگ زیتون می‌تواند نقش محافظت کننده در بروز نقایص و ناهماهنگی‌های حرکتی ناشی از دیابت در موش صحرایی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: عصاره برگ زیتون، دیابت، اختلال حرکتی، موش صحرایی

مقدمه

نوروپاتی یک عارضه شایع و زیان آور هم در دیابت نوع یک و هم نوع دو می‌باشد. شیوع نوروپاتی در بیمارانی که به تازگی به دیابت مبتلا شده‌اند ۸ درصد و در کسانی که به مدت طولانی به این بیماری مبتلا بوده‌اند تا ۵۰ درصد می‌باشد. شواهد زیادی نشان می‌دهند که حتی مراحل اولیه ابتلا به دیابت نیز با بعضی انواع نوروپاتی همراه می‌باشد [۲]. چندین علت برای انواع سندرم‌های نوروپاتیک در بیماران دیابتی شناسایی شده است. هایپرگلایسمی به عنوان عنصر اصلی پیدایش و پیشرفت نوروپاتی دیابتی بوده و عوارض عروق ریز و مویرگی نیز در آن دخیل می‌باشند [۵]. شواهد زیادی نشان می‌دهند که محیط هایپرگلایسمیک باعث خون رسانی ناقص مویرگ‌ها به اعصاب و همین طور کارکرد بیش از حد متابولیکی میتوکندری‌های این اعصاب و استرس اکسیداتیو در آن‌ها می‌شود [۱۹]. استرس

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: semahani@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

اکسیداتیو منجر به آسیب میتوکندریایی و به تبع آن تحلیل رفتن آکسون نورون ها می‌شود [۱۶]. در شرایط هیپرگلایسمیک تولید مقادیر زیاد گونه های باز فعال اکسیژن (ROS) و گونه های باز فعال نیتروژن (RNS)، سرانجام از ظرفیت آنتی اکسیدانی طبیعی سلول فراتر رفته و در نتیجه لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA سلولی را دچار آسیب و حتی آپوپتوز می‌کند. این آسیب‌ها دست آخر عملکرد طبیعی و هماهنگی سلولی را به هم می‌ریزند [۳]. مشخص گردیده است که بیماران دیابتی دچار نوروپاتی دارای علائمی مانند درد، بی حسی، گز گز کردن انگشتان، از دست دادن حس و تخریب نورون های حرکتی می‌باشند [۵]. علاوه بر اینها بیماران دچار ضعف عضلانی در دست‌ها و پاها می‌شوند و حتی بسته به اینکه کدامیک از ریشه های عصبی درگیر شوند می‌توان اختلالات حسی و حرکتی را در عضلات قفسه سینه و صورت نیز مشاهده کرد. تا به امروز استراتژی‌های درمانی جهت جلوگیری از بروز عوارض دیابت منجمله نوروپاتی های حسی و حرکتی و درمان آنها ناکارامد می‌باشد.

درخت زیتون (Olea europaea, Oleacea)، نماد سنتی ثروت، وفور نعمت، شادمانی و صلح می‌باشد. میوه درخت زیتون و برگ‌های آن دارای سابقه تاریخی درمانی، تغذیه‌ای و تشریفاتی می‌باشند [۲۴]. اثرات درمانی برگ زیتون در زمینه-های مختلف روز به روز برای دانشمندان بیشتر اثبات می‌شود. در مطالعات گوناگونی اثرات آنتی اکسیدانی، هیپوگلایسمیک، ضد فشارخون، ضد آرترو اسکلروز و ضد میکروبی برگ زیتون گزارش شده است [۷]. اخیراً نیز مشخص شده است که عصاره برگ زیتون نقش محافظتی در ایسکمی مغزی داشته [۱۸] و خاصیت ضد دردی نیز دارد [۸]. همچنین در مطالعات انجام شده انسانی اثرات محافظت نورونی عصاره برگ زیتون در بیماری MS و دیگر ناهنجاری‌های نورونی دیده شده است [۲۰]. عصاره اتانولی برگ زیتون مدت زمان شروع مرحله یک تشنج ناشی از پنتیلن تترازول را به تأخیر می‌اندازد [۲۵]. مطالعه قبلی ما نشان داد که عصاره برگ این گیاه از آسیب سلولی ناشی از قند بالا در سلولهای شبه نورونی PC12 جلوگیری می‌کند و از شدت دردهای نوروپاتیک و بروز اختلالات حسی در موش‌های دیابتی می‌کاهد [۱۴]. در این مطالعه قصد داریم تا اثر عصاره برگ زیتون را در کاهش بروز نقایص حرکتی ناشی از القاء دیابت تجربی در موشهای بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش ها

حیوان‌ها: در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوان‌ها از حیوانخانه مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان تهیه شدند. حیوان‌ها دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و به صورت گروه های ۴ تایی در قفسه‌های مجزا نگهداری شدند. مدت زمان ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و دمای هوای ۲۵ درجه در محل نگهداری حیوان‌ها رعایت شد. ۵ روز قبل از شروع آزمایشات حیوان‌ها به خوبی دست‌آموز شدند تا به هنگام انجام تست مورد نظر، استرس در آنها بوجود نیاید. پروتکل تحقیقاتی مورد تأیید کمیته اخلاق مرکز تحقیقات علوم اعصاب (EC/KNRC/89-27) قرار گرفت.

تهیه عصاره برگ زیتون: برگ‌های زیتون (*Olea europaea* زیرگونه *Sevillano*) از باغچه‌های تحقیقاتی کشت شده در شهرستان خرّم آباد استان لرستان جمع آوری شدند. برگ‌ها از سرشاخه‌های سالم و بدون آسیب‌دیدگی چیده شدند. عصاره اتانولی برگ زیتون در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی لرستان تهیه شد. ابتدا برگ‌های زیتون در هوا خشک شدند. ۲۰۰ گرم از برگ‌های خشک شده توسط آسیاب به ذرات پودری تبدیل شدند. پودر تهیه شده دو مرتبه به وسیله اتانول ۸۰٪ عصاره گیری شد؛ سپس الکل حاوی عصاره فیلتر شده و مایع فیلتر شده به وسیله دستگاه خشک‌کن (با کاهش فشار و استوانه چرخان) آب‌گیری شد. عصاره اتانولی باقی مانده به صورت خشک فریز شد. جهت استفاده در آزمایشات هر بار مقدار مورد نظر عصاره وزن و در سرم فیزیولوژیک حل شد [۸].

القای دیابت در حیوان‌ها: دیابت به وسیله تزریق دوز ۵۵ mg/kg استرپتوزوتوسین (STZ) حل شده در سیترات بافر ۰/۰۱ mol/L به صورت داخل صفاقی انجام گرفت. جهت اطمینان از دیابتی شدن حیوان‌ها، قند سرمی آن‌ها یک هفته پس از تزریق STZ اندازه گیری شد. قند خون بالای mg/dl

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

۳۵۰، به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد [۱۲].

تیمار حیوان‌های دیابتی با عصاره برگ زیتون: با توجه به وزن حیوان‌ها، عصاره (بر حسب میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) از طریق لوله دهانی- معدی در دوزهای ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان، یک هفته پس از القاء دیابت و هر روزه، به مدت ۳ هفته به حیوان‌ها خورانیده شد. موشهای صحرایی در گروه‌های ۶ تا ۸ تائی به صورت زیر دسته‌بندی شدند:

گروه کنترل: حیوان‌های سالم و بدون هیچگونه درمان با عصاره برگ زیتون.

گروه دیابت: حیوان‌های دیابتی بدون هیچگونه درمان با عصاره برگ زیتون.

گروه دیابت که حلال عصاره برگ زیتون (سالین) را به مدت سه هفته دریافت می‌کردند.

گروه دیابت و عصاره که دوزهای ذکر شده را به مدت ۳ هفته دریافت می‌کردند.

گروه دیابتی کنترل مثبت که انسولین را در دوز ۴ واحد بر کیلوگرم روزانه به مدت ۳ هفته دریافت می‌کردند.

سنجش میزان انسولین و قند خون: چهار هفته بعد از تجویز STZ رت ها تحت بیهوشی با گاز CO_2 کشته شده و سرم خون آنها جدا و تا زمان سنجش در فریزر و در دمای منهای بیست درجه سانتی گراد نگهداری شد. غلظت گلوکز سرم بصورت آنزیمی [۲۳] و با استفاده از کیت پراکسیداز- اکسیداز گلوکز (GOD-POD kit, Pars Azmoon Co., Iran) سنجیده شد. اساس این روش اکسیداسیون گلوکز توسط گلوکز اکسیداز (GOD) می‌باشد که تولید H_2O_2 و اسید گلوکونیک می‌کند و در نهایت میزان H_2O_2 در حضور پراکسیداز (POD) سنجیده می‌شود. ۱۰۰ میکرولیتر از محلول آماده شده کیت با ۳۰ میکرولیتر از سرم مخلوط شده و در دمای ۳۷ درجه انکوبه می‌شد. میزان رنگ تولید شده در طول موج ۵۴۰ نانومتر توسط اسپکتروفتومتر در مقابل محلول بلانک خوانده می‌شد. محلول بلانک بجای سرم حاوی آب مقطر بود. غلظت گلوکز سرم بر اساس معادله Beer-Lambert محاسبه می‌شد که در آن As میزان جذب محلول استاندارد، At جذب نمونه‌ها و Cs غلظت استاندارد می‌باشد.

$$[CG\ (mg/ml) = AT/AS \times CS\ (100\ mg/100\ ml)]$$

میزان انسولین سرم در گروه های آزمایشی با روش کمی لومینسانس ایمیونواسی (CLIA) اندازه گیری شد [۱۳]. حساسیت سنجش ۲ µIU/ml بوده و ۵۰ میکرولیتر سرم استفاده شد. رفرنس های پایه انسولین در این سنجش از صفر تا ۲۰۰ میکرو واحد در میلی لیتر بودند. میکروپلیت ها با آنتی بادی مونوکلونال انسولین پوشیده شده بودند. بعد از اضافه کردن نمونه‌ها، آنتی بادی دوم و شستشو حدود ۱۰۰ میکرولیتر محلول کمی لومینسانس اضافه می‌شد و بعد از ۵ دقیقه نمونه‌ها توسط دستگاه خوانش گر کمی لومینسانس خوانده می شدند.

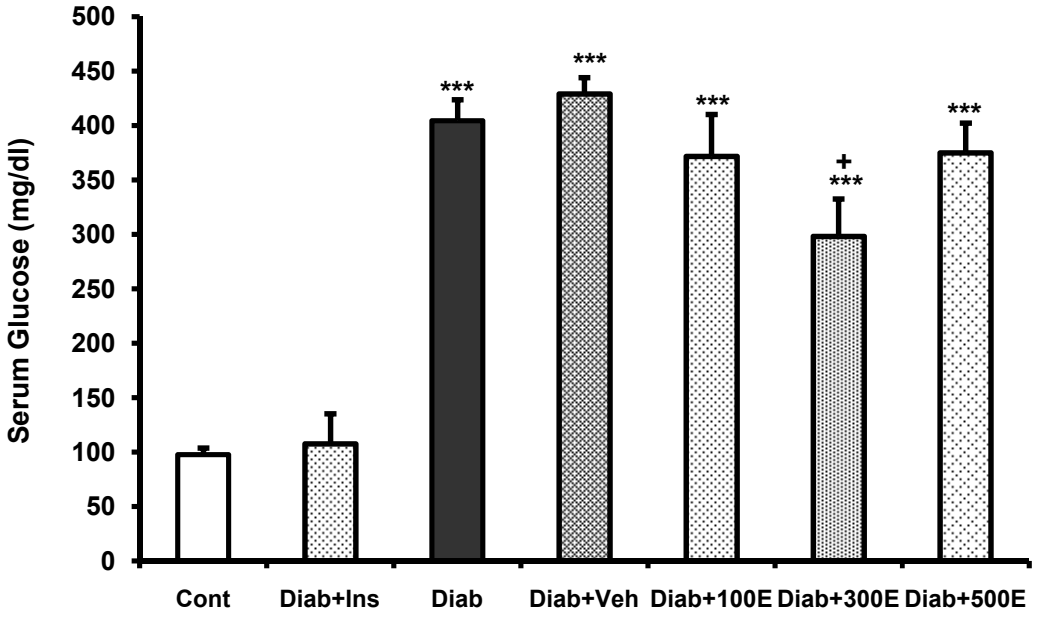
بررسی هماهنگی حرکتی: جهت بررسی هماهنگی حرکتی حیوان‌های مورد آزمایش، از تست راهپیمایی بر روی میله چرخان استفاده شد [۴]. طی دوره تحقیق، دو مرتبه حیوان‌ها روی میله‌ی چرخان دستگاه قرار گرفتند. یک مرتبه قبل از شروع آزمایش و یک مرتبه هم پس از چهار هفته (روز آخر آزمایش). بعد از اینکه حیوان‌ها توانستند خود را روی میله چرخان نگه دارند دستگاه به مدت سه دقیقه روشن شد. مدت زمانی که حیوان می‌توانست خود را روی میله چرخان نگه دارد (که شاخصی از هماهنگی حرکتی آن‌ها می‌باشد) ثبت گردید.

آنالیز آماری: نتایج به صورت میانگین ±SEM ارائه شدند. میانگین داده‌ها در گروه‌های مختلف آزمایشی به کمک آزمون یک طرفه ANOVA و به دنبال آن آزمون Tukey تجزیه و تحلیل شد. P<۰/۰۵ به عنوان حداقل سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

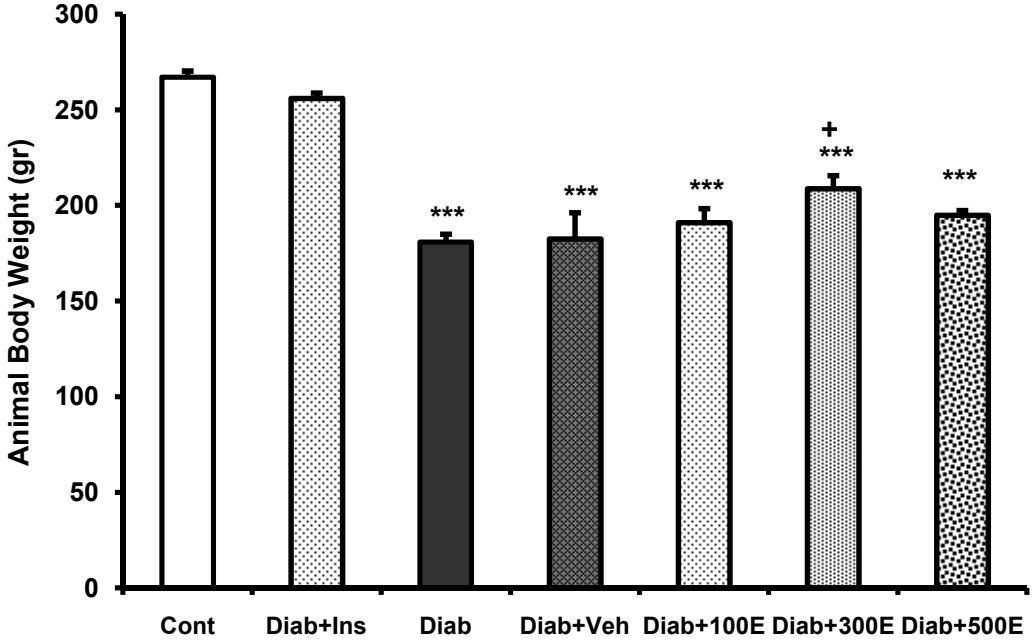
یافته ها

اثر عصاره برگ زیتون بر سطح گلوکز سرم و وزن موش‌های صحرایی دیابتی

در پایان آزمایشات یعنی هفته چهارم پس از تزریق STZ غلظت گلوکز سرم رت‌های دیابتی mg/dl ۱۹/۳۸±۴۰۴/۳۳ بود که به طور معنی داری نسبت به حیوان‌های کنترل (mg/dl ۶/۳۶ ±۹۷/۵۰، P<۰/۰۰۱) افزایش یافته بود. غلظت گلوکز سرم حیوان‌های دیابتی شده که حلال دریافت کرده بودند معادل با غلظت سرم حیوان‌های دیابتی بود. حیوان‌های دیابتی که به مدت ۳ هفته (هر روزه) دوز mg/kg ۳۰۰ عصاره برگ زیتون دریافت کرده بودند، غلظت گلوکز سرمشان نسبت



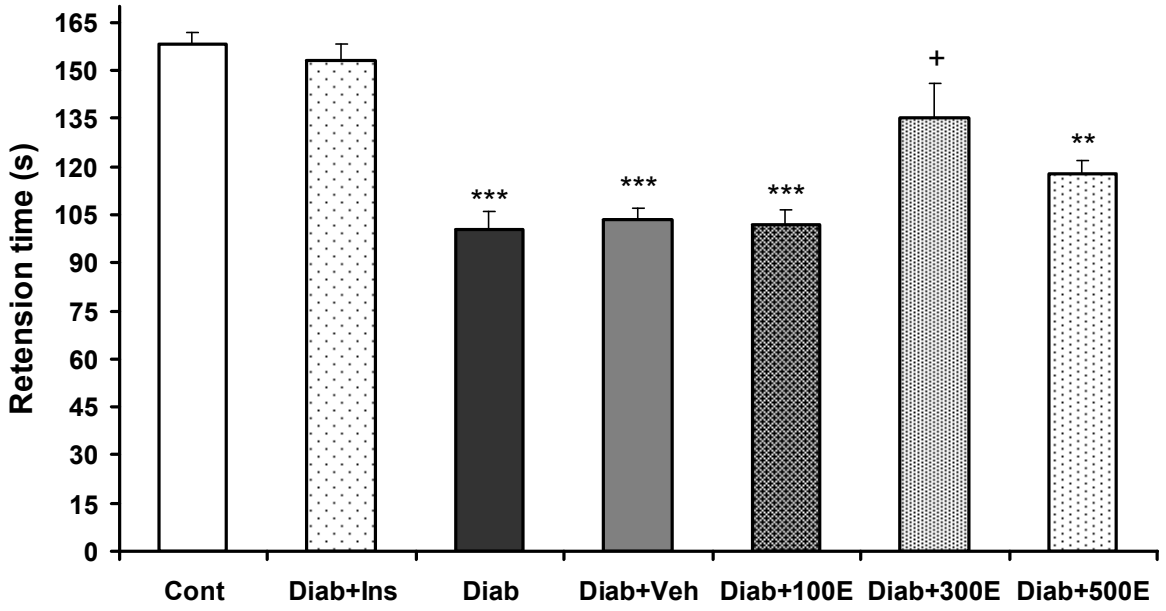
شکل ۱- تاثیر عصاره برگ زیتون بر میزان گلوکز سرم در حیوان‌های دیابتی. مقادیر به صورت mean ± SEM نشان داده شده‌اند (n=۶-۸). P<۰/۰۰۱ ***: اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه کنترل (Cont) و همینطور نسبت به گروه دیابتی دریافت کننده انسولین (Diab+Ins). P<۰/۰۵ +: اختلاف معنی داری در مقایسه با سطح گلوکز سرم در مقایسه با گروه دیابتی (Diab) و همینطور دیابتی که حلال (Diab+Veh) دریافت کرده بود.



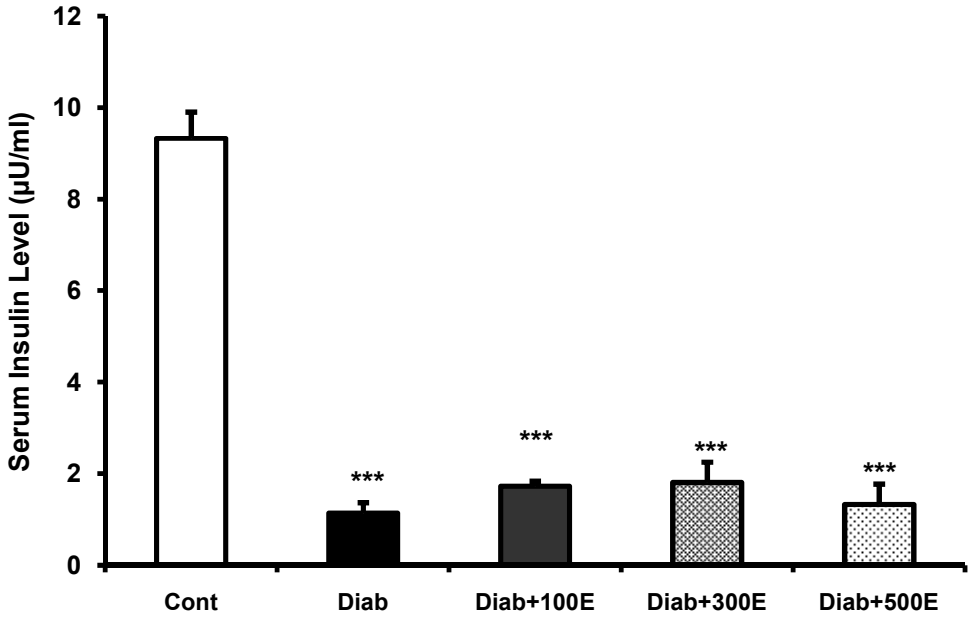
شکل ۲- تاثیر عصاره برگ زیتون بر میزان وزن حیوان‌های دیابتی شده. مقادیر به صورت mean ± SEM نشان داده شده‌اند (n=۶-۸). P<۰/۰۰۱ ***: اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه کنترل (Cont). P<۰/۰۵ +: اختلاف معنی داری در مقایسه با وزن حیوانات گروه دیابتی (Diab).

به مقدار آن در گروه دیابتی کاهش نشان داد (P< ۰/۰۵). هرچند در حیوان‌های دیابتی که دوز mg/kg ۱۰۰ و ۵۰۰ عصاره برگ زیتون را دریافت کرده بودند غلظت گلوکز سرم نسبت به حیوان‌های دیابتی (بدون درمان با عصاره) تغییری نداشت (شکل شماره ۱).

شکل شماره ۲ نشان دهنده وزن حیوان‌های گروه های کنترل، دیابتی و دیابت درمان شده با عصاره در هفته چهارم بعد از تزریق STZ می‌باشد. همانگونه که در شکل نشان داده شده



شکل ۳- تاثیر عصاره برگ زیتون بر نقایص حرکتی ایجاد شده در حیوان‌های دیابتی. مقادیر به صورت mean±SEM نشان داده شده‌اند (n= ۶-۸). P<۰/۰۱ **، P<۰/۰۰۱ ***: اختلاف معنی داری نسبت به گروه کنترل (Cont) و همینطور نسبت به گروه دیابتی دریافت کننده انسولین (Diab+Ins). P<۰/۰۱ +: اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه دیابتی (Diab) و همینطور دیابتی که حلال (Diab+Veh) دریافت کرده بود.



شکل ٤- تاثیر عصاره برگ زیتون بر سطوح انسولین سرم در حیوان‌های دیابتی. مقادیر به صورت mean ± SEM نشان داده شده‌اند (n= ۶-۸). P<۰/۰۰۱ ***: اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه کنترل.

است وزن حیوان‌های گروه دیابت و گروه دیابت + حلال و دوزهای مختلف عصاره طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کمتر می‌باشد (P<۰/۰۰۱). از طرفی وزن حیوان‌های گروه دیابت + دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره (Diab+300E) نسبت به وزن حیوان‌های گروه دیابت (Diab) در میزان بالاتری قرار دارد (شکل شماره ۲).

نقایص حرکتی القاء شده توسط دیابت و اثر عصاره برگ زیتون بر آن: تست راهپیمائی بر روی میله چرخان برای بررسی هماهنگی حرکتی حیوان‌های دیابتی انجام شد (شکل ۳). حیوان‌های دیابتی دچار نقصان معنی داری در نگهداری خود بر روی میله چرخان در طول زمان شدند (P<۰/۰۰۱) به طوری که در حیوان‌های دیابتی توانایی نگه داشتن خود بر روی میله چرخان به طور قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با حیوان‌های کنترل کاهش یافت (۶۱/۲ درصد کنترل).

حیوان‌های گروه دیابت + دوز ۳۰۰ mg/kg عصاره توانستند به میزان ۸۳/۶ درصد نسبت به گروه کنترل خود را بر روی میله چرخان نگه داری کنند (P<۰/۰۵). عصاره برگ زیتون با دوز ۱۰۰ mg/kg تأثیر معنی داری بر نقایص حرکتی القاء شده توسط دیابت نداشت و حیوان‌های این گروه علائمی شبیه گروه دیابت از خود نشان دادند.

اثر عصاره برگ زیتون بر سطح انسولین سرم در موش‌های صحرایی دیابتی: در پایان آزمایشات غلظت انسولین سرم در گروه های آزمایشی نشان داد که در رت‌های دیابتی (Diab) سطح انسولین به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود. تجویز دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون اثری بر سطح کاهش یافته انسولین نداشت (شکل شماره ۴).

بحث

اثر عصاره برگ زیتون بر گلوکز سرم حیوان‌های دیابتی:

همانگونه که در بخش نتایج این تحقیق نشان داده شد، غلظت گلوکز سرمی حیوان‌های دیابتی که به مدت ۳ هفته (هر روز) با دوز ۳۰۰ mg/kg عصاره برگ زیتون دریافت کرده بودند، نسبت به میزان آن در آغاز دوره آزمایش کاهش یافته بود. این یافته با بسیاری از گزارشات قبلی در زمینه اثر کاهش دهنده قند خون توسط عصاره برگ زیتون یا ترکیبات تشکیل دهنده آن سازگاری دارد [۷]. از طرفی عصاره هیچ اثری بر سطح کاهش یافته انسولین در حیوانات دیابتی نداشت.

در این زمینه Komaki و همکاران تأثیر عصاره برگ زیتون بر مقدار گلوکز خون رت‌های دیابتی شده بعد از مصرف غذا را نشان دادند. آنان پیشنهاد کردند که ترکیبات لوتئولین و اولئانولیک اسید موجود در عصاره، دارای اثر مهاری بر افزایش قند خون بعد از صرف غذا در موش‌های دیابتی می‌باشند. این گروه همچنین اثر عصاره برگ زیتون بر پاسخ‌های گلایسمیک افراد تغذیه شده با برنج پخته شده را مطالعه کردند. آنان افراد را به دو گروه بر اساس قند خون قبل از غذا خوردن (نرمال و در خط مرز دیابت) تقسیم کردند. بعد از خورانیده شدن برنج پخته شده به همراه عصاره برگ زیتون، میزان افزایش گلوکز خون گروه خط مرزی نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافته بود [۱۵]. در مطالعه دیگری گزارش شده است عصاره برگ زیتون، مقدار گلوکز سرمی موش‌های تغذیه شده با جیره غذایی پرچرب را کاهش می‌دهد. همچنین میزان تحمل به گلوکز نیز در این موش‌ها افزایش یافته بود [۲۱].

در مطالعه‌ای دیگر که به مقایسه اثر پایین آورندگی قند خون عصاره برگ زیتون و داروی گلی‌بنکلامید پرداخته بود، نشان داده شد تجویز روزانه عصاره برگ زیتون با دوز ۰/۵ g/kg به موش‌های دیابتی شده به وسیله STZ، نسبت به گروه دیابتی درمان شده با گلی‌بنکلامید، باعث می‌شود گلوکز سرم کاهش بیشتری پیدا کند. همچنین میزان انسولین سرم نیز در گروه دیابتی درمان شده با عصاره نسبت به گروه درمان شده با گلی‌بنکلامید به مقدار طبیعی خود نزدیک‌تر بوده است. طی دوره این آزمایش، رت‌های طبیعی که عصاره دریافت کرده بودند هیچ‌گونه تغییر معنا داری در مقدار گلوکز و انسولین سرم از خود نشان ندادند [۶]. علاوه بر تحقیقات انجام شده روی خواص کاهندگی قند خون عصاره برگ زیتون، برخی از ترکیبات پلی‌فنلی موجود در آن نیز به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از آن جمله می‌توان به ترکیب اولئوروپئین اشاره کرد که عمده‌ترین پلی‌فنل موجود در عصاره برگ زیتون می‌باشد. در این باره Al-Azzawie و Alhamdani گزارش کردند میزان قند خون خرگوش‌های دیابتی شده که به مدت هشت هفته با اولئوروپئین تیمار شده بودند، نسبت به گروه دیابتی درمان نشده به طور معنی داری کاهش یافت [۱].

مکانسیمی که برای توجیه اثر کاهندگی قند خون به وسیله عصاره می‌توان پیشنهاد کرد تحریک افزایش بازجذب گلوکز در بافت‌ها می‌باشد. گزارش شده است که اولئوروپئین (ترکیب اصلی عصاره برگ زیتون) موجب تحریک افزایش باز جذب

گلوکز در بافت‌های محیطی می‌شود [۱۱]. با توجه به این‌که علت اصلی مشکلات به وجود آمده در دیابت و بویژه نوروپاتی دیابتی، قند خون بالا می‌باشد، پس می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که عصاره برگ زیتون با کاهش نسبی قند خون در حیوان‌های دیابتی از مشکلات پیش آمده به وسیله گلوکز زیاد جلوگیری می‌کند. اما این همه ماجرا نیست، زیرا که این اثر عصاره کامل نیست و قند خون به حالت طبیعی خود بر نگشته است. از دیگر علل بروز نوروپاتی و نقایص حرکتی ناشی از آن، افزاش بیان ژن‌های التهابی و بروز التهاب در اعصاب حسی و حرکتی می‌باشد. گزارش شده است که ترکیب اصلی و گلیکوزیدی اولئوروپئین (فراوانترین پلی فنول موجود در برگ زیتون) عصاره برگ زیتون توانایی کاهش بیان عوامل التهابی IL-1B، TNF-α و COX-2 را داشته است [۱۰]. این عوامل در بروز التهاب نورونی و به تبع آن نقایص حرکتی دخیل می باشند. همچنین عوامل اکسیدان مانند NOS و ROS در شرایط هیپرگلایسمی و افزایش متابولیسم سلولی افزایش می‌یابند. این فرایند باعث بروز آسیب به DNA و سایر پروتئین‌های حیاتی سلول می‌شوند که در نهایت آغاز گر فرایند آپوپتوز و مرگ سلولی می‌شوند. مشخص شده است که مرگ نورونی و آپوپتوز عصبی نیز از عوامل بوجود آورنده نوروپاتی حسی دیابتی می‌باشد [۱۴،۱۳] و عصاره موجود سبب مهار آپوپتوز در سلول‌های هیپرگلیسمیک و همینطور در نخاع حیوانات دیابتی می‌شود [۱۴]. ترکیبات فنلی گیاهان می‌توانند به عنوان آنتی اکسیدان های قوی عمل کرده و جلوی فعالیت تخریبی فاکتور های اکسیدانی را بگیرند. گزارش شده است که عصاره برگ زیتون دارای ترکیبات عمده پلی فنلی (مثل اولئوروپئین، تیروزول و کافئیک اسید) می‌باشد که می‌توانند با زدودن مواد اکسیدان و تقویت سیستم آنتی اکسیدانی ذاتی سلول‌ها جلوی تخریب نورونی و آپوپتوز سلولی را بگیرند [۱]. یکی دیگر از عوارض دیابت و محیط هیپرگلایسمیک که منجر به آپوپتوز نورونی می‌گردد، ورود زیاد کلسیم به نورون‌ها از طریق کانال‌های کلسیمی نوع L می‌باشد [۱۶]. بنابراین می‌توان با جلوگیری از ورود زیاد کلسیم از طریق این نوع کانال ها به سلول‌های نورونی از مرگ آنها جلوگیری کرد. Scheffler و همکارانش با استفاده از آزمایشات ولتاژ کلمپ نشان دادند که عصاره برگ زیتون به عنوان یک آنتاگونیست کانال کلسیمی نوع L عمل می‌کند و به طور کامل مانع عمل کانال کلسیمی نوع L می‌شود [۲۱]. علاوه بر این Gilani و همکاران نیز نشان دادند که عصاره برگ زیتون دارای خواص مهار کننده کانال‌های کلسیمی می‌باشد [۹]. لذا می‌توان انتظار داشت که عصاره برگ زیتون با داشتن خواص آنتی اکسیدانی، کاهندگی قند خون، ضد آپوپتوتیک و بلوکری کانال‌های کلسیمی توانایی حفظ سلول را در برابر آسیب ناشی از گلوکز بالا را داشته باشد و به این طریق نیز از بروز نوروپاتی دیابتی و نقایص اعصاب حرکتی ناشی از آن جلوگیری می کند.

عصاره برگ زیتون نقش موثری در کاهش بروز نوروپاتی دیابتی و نقایص اعصاب حرکتی ناشی از دیابت دارد و خواص کاهندگی قند خون، آنتی اکسیدانی، ضد آپوپتوزی و بلوکری کانال‌های کلسیمی آن می‌تواند حداقل جزئی از مکانیسم‌های محافظت کننده نورونی این عصاره باشد.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی مرکز تحقیقات گیاهان دارویی رازی لرستان و مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان و در قالب بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد آقای آیت کائیدی انجام شده است.

References

[1] Al-Azzawie HF, Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of Oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. ***Life Sci*** 78 (2006) 1371-1377.

[2] Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. ***Diabetes Care*** 28 (2005) 956-962.

[3] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. ***Nature*** 414 (2001) 813-820

[4] Cartmell SM, Gelgor LM. A revised rotarod procedure for measuring the effect of antinociceptive drugs on motor function in the rat. ***J Pharmacol Methods*** 26

(1991) 149-59.

[5] Edwards LJ, Vincent MA, Hsinlin TC, Feldman LE. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. ***Pharmacol Ther*** 120 (2008) 1-34.

[6] Eidi A, Eidi M, Darzi R. Antidiabetic effect of olea europaea l. in normal and diabetic rats. ***Phytother Res*** 23 (2009) 347-350.

[7] El NS, Karakaya S. Olive tree (Olea europaea) leaves: potential beneficial effects on human healthnure. ***Nutr Rev*** 67 (2009) 632-638.

[8] Esmaeili-Mahani S, Rezaeezadeh-Roukerd M, Esmaeilpour K, Abasnejad M, Rasoulian B, Sheibani V, Kaeidi A, Hajializadeh Z. Olive (*Olea europaea L.*) leaf extract elicits antinociceptive activity, potentiates morphine analgesia and suppresses morphine hyperalgesia in rats. ***J Ethnopharmacol*** 132 (2010) 200-205.

[9] Gilani AH, Khan AU, Shah AJ, Connor J, Jabeen Q. Blood pressure lowering effect of olive is mediated through calcium channel blockade. ***Int J Food Sci Nutr*** 56 (2005) 613-620.

[10] Gong D, Geng C, Liping J, Jun C, Hiroyuki Y, Laifu Z. Effects of Hydroxytyrosol-20 on Carrageenan induced Acute Inflammation and Hyperalgesia in Rats. ***Phytother Res*** 23 (2009) 646-650.

[11] Gonzalez M, Zarzuelo A, Gamez M. J, Utrilla M. P, Jimenez J, Osuna I. Hypoglycemic activity of olive leaf. ***Planta Med*** 58 (1992) 513-515.

[12] Hajializadeh Z, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Kaeidi A, Atapour M, Abbasnejad M. Changes in the gene expression of specific G-protein subunits correlate with morphine insensitivity in streptozotocin-induced diabetic rats. ***Neuropeptides*** 44 (2010) 299-304.

[13] Kaeidi A, Esmaeili-Mahani S, Abbasnejad M, Sheibani V, Rasoulian B, Hajializadeh Z, Pasban-Aliabadi H. Satureja khuzestanica attenuates apoptosis in hyperglycemic PC12 cells and spinal cord of diabetic rats***. J Nat Med*** in press 2012.

[14] Kaeidi A, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Abbasnejad M, Rasoulian B, Hajializadeh Z, Afrazi S. Olive (Olea europaea L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: in vitro and in vivo studies. ***J Ethnopharmacol*** 136 (2011) 188-96.

[15] Komaki E, Yamaguchi S, Maru I. Identification of anti-alpha-amylase components from olive leaf extracts. ***Food Sci Technol Res*** 9 (2003) 35-39.

[16] Leinninger GM, Edwards JL, Lipshaw MJ, Feldman EL. Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy. ***Nat Clin Pract Neurol*** 2 (2006) 620-628.

[17] Li F, Obrosova GI, Abatan O, Tian D, Stevens MJ. Taurine replacement attenuates hyperalgesia and abnormal calcium signaling in sensory neurons of STZ-D rats. ***Am J Physiol Endocrinol Metab*** 288 (2005) E29-E36.

[18] Mohagheghi F, Bigdeli M, Rasoulian B, Hashemi P, Rashidipour M. The neuroprotective effect of olive leaf extract is related to improved blood–brain barrier permeability and brain edema in rat with experimental focal cerebral ischemia. Phytomedicine 15 (2011) 170-175.

[19] Obrosova IG, Drel VR, Oltman CL, Mashtalir N, Tibrewala J, Groves JT. Role of nitrosative stress in early neuropathy and vascular dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. ***Am J Physiol Endocrinol Metab*** 293 (2007) 1645-1655.

[20] Ortega RM. Importance of functional foods in the Mediterranean diet. ***Public Health Nutr*** 9 (2006) 1136-40.

[21] Sato H, Genet C, Strehle A. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from Olea europaea. ***Biochem Biophys Res Commun*** 362 (2007) 793-798.

[22] Scheffler A, Rauwald HW, Kampa B, Mann U, Mohr FW, Dhein S. Olea europaea leaf extract exerts L-type Ca^{2+} channel antagonistic effects. ***J Ethnopharmacol*** 120 (2008) 233-240.

[23] Solati J, Soleimani N. Antidiabetic effects of ethanolic extract of *Ziziphus vulgaris L.* in streptozocin-induced diabetic adult male Wistar rat**s. *Physiol Pharmacol*** 14 (2010) 174-180.

[24] Soni MG, Burdock GA, Christian MS, Bitler CM, Crea R. Safety assessment of aqueous olive pulp extract as an antioxidant or antimicrobial agent in foods. ***Food Chem Toxicol*** 44 (2006) 903-915.

[25] Zendedel M., Keramati K, Garavand S. Effect of intracerebroventricular injection of olive leaf extract on PTZ-induced seizures in male rats**. *Physiol Pharmacol*** 15 (2011) 108-115.