

اثر برگ گیاه زیتون (*Olea europaea* L.) بر افزایش انسولین ترشح شده با واسطه گلوکز از جزایر لانگرهانس جدا شده از پانکراس رت

شیرین پورنورمحمدی^{۱*}، فریا شریفی فر^۲، الهام طالبیان^۳، محمود خیاطیان^۴، شمسعلی رضازاده^۵، امیرحسین مصلحی^۶

۱- استادیار، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان و پژوهشکده

گیاهان دارویی جهاددانشگاهی تهران

۲- استادیار، گروه فارماکوتوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- دانشجوی دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۴- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس

۵- استادیار، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران

۶- دانشجوی دکتری داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

*آدرس مکاتبه: کیلومتر ۵۵ آزاد راه تهران - قزوین، شهرک تحقیقاتی کاوش، انتهای بلوار کاوش، مجتمع تحقیقاتی جهاددانشگاهی، تلفن: ۰۲۶۱-۴۷۶۴۰۱۰، ۰۲۶۱-۴۷۶۴۰۲۱، نمابر: ۰۲۶۱-۴۷۶۴۰۲۱

صندوق پستی (مهرویلا): ۳۶۹ - ۳۱۳۷۵

پست الکترونیک: shpourpour@razi.tums.ac.ir

تاریخ تصویب: ۸۷/۷/۱۷

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۲/۲۸

چکیده

مقدمه: استفاده سنتی از گیاهان دارویی به همراه داروهای سنتتیک برای درمان دیابت، تحقیقات را به سمت پیدا کردن داروهای مطمئن تر و سالم تر سوق داده است.

هدف: هدف از تحقیق حاضر مشاهده اثرات عصاره متانولی تام برگ گیاه زیتون^۱ بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس جدا شده از پانکراس رت ناشی از تحریک با گلوکز در دو غلظت پایه و تحریکی است.

روش بررسی: بعد از جمع آوری گیاهان، عصاره متانولی آنها با روش پرکولاسیون تهیه و با روش فریز درآیینگ به صورت پودر آماده شد. جزایر لانگرهانس طی مراحل از پانکراس موش راتوس سالم جدا و خالص سازی و در محیط کشت در انکوباتور CO₂ نگهداری شدند. میزان انسولین ترشح شده توسط جزایر در حضور گلوکز پایه (۲/۸ mM) و تحریکی (۱۶/۷ mM) به همراه غلظت های مختلف عصاره گیاه ۱ mg/ml، ۰/۱، ۰/۰۵، ۰/۰۱ با استفاده از کیت ELISA اندازه گیری شد.

نتایج: مطالعه نشان می دهد که عصاره متانولی برگ زیتون در محیط برون تنی در غلظت ۰/۰۵ mg/ml باعث افزایش ترشح انسولین از سلول های بتا جزایر لانگرهانس پانکراس در حضور غلظت گلوکز پایه شد که نسبت به گروه هایی که غلظت های ۰/۰۱، ۰/۰۱ mg/ml عصاره زیتون همراه با غلظت پایه گلوکز را دریافت کرده بودند و نسبت به گروه کنترل غلظت پایه گلوکز به صورت معنی داری افزایش داشت (p< ۰/۰۰۵). ولی افزایش ترشح انسولین از سلول های بتا جزایر لانگرهانس پانکراس در حضور غلظت گلوکز تحریکی نسبت به گروه های دیگر معنی دار نبود.

نتیجه گیری: بنابراین احتمالاً این گیاه می تواند مانند گلوکز ترشح انسولین توسط پانکراس را تقویت کند، گرچه باید مکانیسم های دیگر هم برای تعیین دقیق محل اثر بررسی شود.

کل واژگان: جزایر لانگرهانس پانکراس، انسولین، گلوکز، برگ زیتون، دیابت

¹ *Olea europaea*



مقدمه

دیابت نوعی بیماری مزمن غیرواگیر است که در آن بدن قادر به ساخت و یا استفاده از انسولین نیست؛ این بیماری هزینه‌های بسیاری را به فرد و جامعه تحمیل می‌کند. اصلی‌ترین هدف درمان دیابت ملیتوس کنترل قند خون می‌باشد که از عوارض نامطلوب دیابت و هزینه‌هایی که صرف درمان آنها می‌شود جلوگیری نموده، که این خود موجب افزایش کیفیت زندگی بیماران می‌شود. هرچند در حال حاضر استفاده از انسولین و عوامل هیپوگلیسمیک درمان اصلی و موثر دیابت به شمار می‌رود ولی بیماری‌های قلبی - عروقی، عوارض چشمی و نارسایی کلیوی از اصلی‌ترین آسیب‌های ثانویه ناشی از دیابت است که در درازمدت بر روند ایجادکننده عوارض ناتوان‌کننده دیابت تاثیر دارند [۱]. تعدادی از گیاهان دارویی اثرات ثابت شده‌ای در کاهش قند خون افراد دیابتیک دارند که به دلیل سهولت دسترسی، عوارض جانبی اندک، سمیت کمتر و قیمت مناسب به عنوان جایگزین شایسته داروهای شیمیایی از دیرباز در درمان دیابت مورد توجه بوده‌اند [۲،۳]. یکی از مکانیسم‌های پایین‌آورنده گلوکز خون تغییر انسولین ترشح شده از سلول‌های جزایر لانگرهانس پانکراس است که برای بررسی مکانیسم فوق، نیاز به بررسی اثرات برون‌تنی گیاهان روی جزایر لانگرهانس جدا شده از پانکراس می‌باشد. گیاه زیتون^۱ از خانواده Oleaceae دارای برگ‌های سبز دائمی با وضعیت متقابل بر ساقه می‌باشد، ظاهر برگ‌ها بیضوی دراز، نوک تیز، چرمی به رنگ سبز روشن است. برگ گیاه زیتون به عنوان دیورتیک، کاهنده قندخون، کلسترول خون و اسید اوریک خون و افزاینده وزن شناخته شده است. برگ زیتون از هایپرتانسیون حاد و آترواسکلروزیس جلوگیری نموده و مقاومت به انسولین را در حیوانات آزمایشگاهی بهبود می‌بخشد [۴،۵،۶،۷].

تحقیقات متعددی اثر کاهنده قند خون گیاهان دارویی را در حیوانات دیابتیک به اثبات رسانده‌اند [۸-۱۴]. از آنجاکه مکانیسم این گیاهان در کاهش قند خون کمتر مطالعه شده

¹ Olea europaea L.

است، به نظر می‌رسد انجام تحقیقات در این زمینه از ارزش خاصی برخوردار باشد. چراکه پیدا کردن محل اثر گیاهان پایین‌آورنده قند خون می‌تواند در انتخاب گیاه در درمان کمکی دیابت تیپ ۱ و ۲ کمک نماید. یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی در این زمینه از طریق اثرگذاری روی سلول‌های جزایر لانگرهانس پانکراس است که با تحریک این سلول‌ها در ترشح بیشتر انسولین باعث افزایش متابولیسم قند خون می‌شوند.

مواد و روش‌ها

مواد شیمیایی

Glucose, KH_2PO_4 , NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, KCl , NaCl , HEPES, HCl , MgCl_2 , $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaH_2PO_4 , BSA, EtOH, (آلبومین سرم گاوی) و سایر مواد مورد استفاده از شرکت Sigma-Aldrich در انگلستان خریداری شد. کیت الایزا موش صحرایی نیز از کارخانه Mercodia تهیه شد (سوئد، Uppsala).

روش کار

حیوانات مورد استفاده موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۳۰۰ - ۲۵۰ گرم بودند. حیوانات در قفس‌های پلی پروپیلن در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد نگهداری شده و به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. سیکل شبانه ۱۲ ساعته برای حیوانات فراهم شده بود.

ابتدا گیاهان مورد آزمایش از رویشگاه طبیعی گیاه در استان جمع‌آوری شده و بعد از شناسایی و تایید توسط گیاه‌شناس مربوطه خشک و اندام موردنظر جدا و آسیاب شد. عصاره متانولی گیاه با روش پرکولاسیون و با ۱۰۰ گرم گیاه خشک شده و به دقت توزین شده، تهیه شد. این عصاره‌گیری تا زمانی ادامه پیدا کرد تا عصاره خارج شده کاملاً بیرنگ شد. عصاره‌های تهیه شده با روش تقطیر در خلاء تا حد خشک شدن تغلیظ شد. عصاره‌های به دست آمده در آب حل شده و با روش فریز درایینگ به صورت پودر درآمده و سپس غلظت‌های مختلف از آن در نرمال سالین تهیه و استفاده شد.



نتایج

اثر غلظت‌های مختلف عصاره متانولی برگ گیاه زیتون بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس پانکراس رت در شکل شماره ۱ نشان می‌دهد که ترشح انسولین به ترتیب در گروه‌هایی که غلظت تحریکی (stimulant) 167 mM گلوکز را دریافت کرده بودند نسبت به گروه‌هایی که غلظت پایه $2/8 \text{ mM}$ گلوکز را دریافت کرده بودند به طور معنی‌داری افزایش یافته است ($p < 0/05$) ($1/07 \pm 10/5$ در مقایسه با $4/2 \pm 0/48$) و همچنین ترشح انسولین در گروه‌هایی که غلظت $0/01 \text{ mg/ml}$ عصاره زیتون همراه با غلظت تحریکی گلوکز را دریافت کرده بودند نسبت به گروه‌هایی که غلظت پایه گلوکز را دریافت کرده بودند به طور معنی‌داری افزایش یافته است ($p < 0/05$) ($14/3 \pm 1/57$ در مقایسه با $5/7 \pm 0/62$). نتایج نشان می‌دهد که افزایش ترشح انسولین به ترتیب در گروه‌هایی که غلظت $0/01 \text{ mg/ml}$ عصاره زیتون همراه با غلظت‌های $2/8 \text{ mM}$ و 167 mM گلوکز به جزایر لانگرهانس پانکراس اضافه شده بود نسبت به گروه کنترل که فقط غلظت‌های $2/8 \text{ mM}$ و 167 mM گلوکز را دریافت کرده بودند معنی‌داری نبوده است ($p > 0/05$).

اثر غلظت‌های مختلف عصاره متانولی برگ گیاه زیتون بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس رت در شکل شماره ۲ نشان می‌دهد که ترشح انسولین در گروه‌هایی که غلظت $0/05 \text{ mg/ml}$ عصاره زیتون همراه با غلظت پایه گلوکز را دریافت کرده بودند نسبت به گروه‌هایی که فقط غلظت پایه گلوکز را دریافت کرده بودند به طور معنی‌داری افزایش یافته است، ($p < 0/05$) ($10/5 \pm 0/29$ در مقایسه با $4/2 \pm 0/48$) ولی افزایش ترشح انسولین در گروه‌هایی که غلظت $0/05 \text{ mg/ml}$ عصاره زیتون همراه با غلظت‌های 167 mM گلوکز به جزایر اضافه شده بود نسبت به گروه پایه آن معنی‌داری نبوده است ($p > 0/05$).

در هر بار آزمایش یک موش راتوس سالم انتخاب و با تزریق داخل صفاقی گزایلوزین و کتامین بیهوش و سپس لاپاراتومی شد. پانکراس آنها طی یک جراحی از طریق مجرای مشترک صفراوی با بافر هانکس - هپس حاوی کلاژناز پرفیوز و جدا شد و سپس پانکراس در داخل بافر کربس در بن ماری 37°C درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند تا هضم صورت گرفت سپس جزایر لانگرهانس طی مراحل جداسازی و به صورت دستی زیر میکروسکوپ استرئو خالص‌سازی شد و در محیط کشت RPMI-1640 حاوی آلبومین سرم گاوی ده درصد، پنی سیلین - استرپتومایسین یک درصد در انکوباتور CO_2 نگهداری شدند. در مرحله بعد جزایر لانگرهانس به ۱۰ گروه ۱۰ تایی تقسیم شده و پس از ۳۰ دقیقه پره انکوباسیون، گروه کنترل اول به میزان 1 ml از بافر کربس حاوی غلظت پایه گلوکز ($2/8 \text{ mM}$) و گروه‌های تست به میزان 1 ml از بافر کربس حاوی غلظت پایه گلوکز ($2/8 \text{ mM}$) همراه با 1 mg/ml ، $0/1$ ، $0/05$ ، $0/01$ از عصاره برگ گیاه زیتون را دریافت کردند [۸]. گروه کنترل دوم به میزان 1 ml از بافر کربس حاوی غلظت تحریکی گلوکز (167 mM) و گروه‌های تست به میزان 1 ml از بافر کربس حاوی غلظت تحریکی گلوکز همراه با 1 mg/ml ، $0/1$ ، $0/05$ ، $0/01$ از عصاره برگ گیاه زیتون را به طور جداگانه دریافت کردند. سپس به مدت نیم ساعت تحت این شرایط انکوبه شدند. سپس از محلول رویی نمونه‌ها مقداری برداشته شده و انسولین آزاد شده از جزایر در نمونه‌ها با استفاده از کیت الیزا^۱ اندازه‌گیری شد [۱۵].

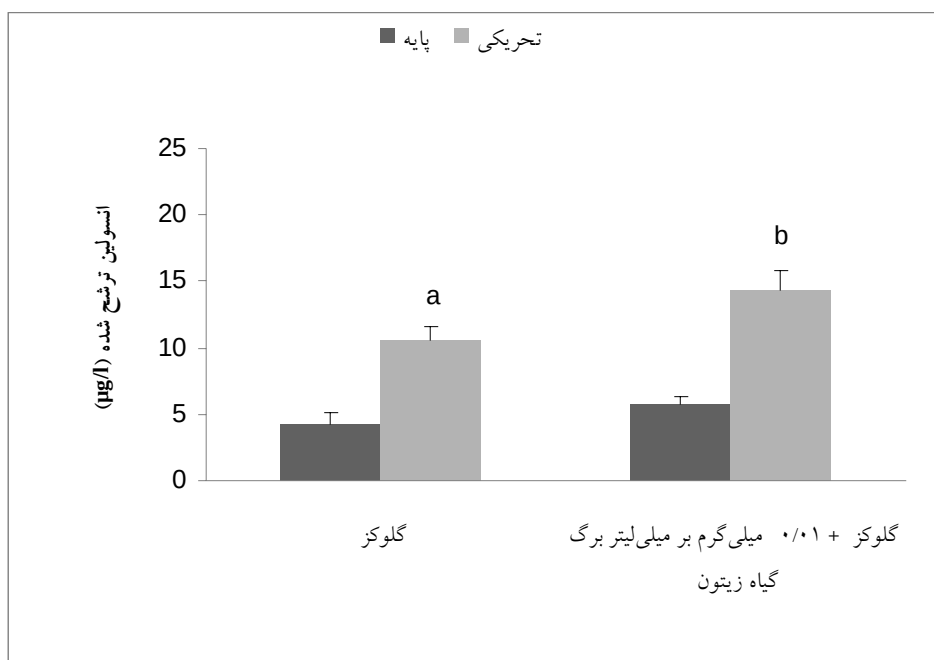
آنالیز آماری

مقادیر به دست آمده به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ گزارش شده‌اند. برای مقایسه بین گروه‌ها از تست آنالیز واریانس یک طرفه^۲ به دنبال تست مقایسه‌ای Tukey's multiple استفاده شد. $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

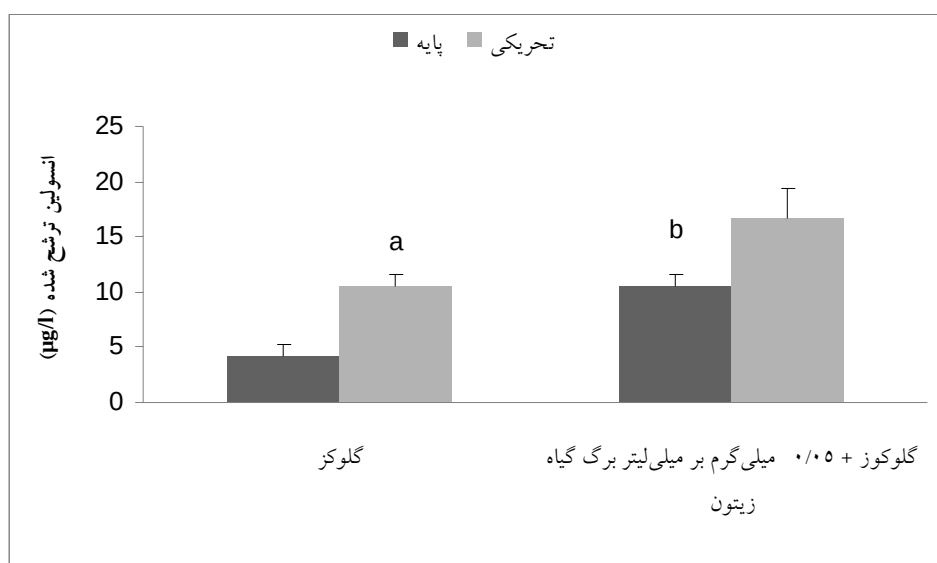
¹ Rat Insulin ELISA Kit

² One way ANOVA





نمودار شماره ۱- اثر عصاره برگ گیاه زیتون در غلظت ۰/۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس جدا شده از پانکراس رت ناشی از تحریک با غلظت پایه (basal) گلوز (Glc) ۲/۸ میلی مولار و غلظت تحریکی (stimulant) گلوز (Glc) ۱۶/۷ میلی مولار. نتایج Mean $\pm$ SEM حاصل پنج بار آزمایش جداگانه را نشان می دهد. a,b معنی داری ($p < 0/05$) نسبت به غلظت پایه گلوز گروه خود را بیان می کند.



نمودار شماره ۲- اثر عصاره برگ گیاه زیتون در غلظت ۰/۰۵ میلی گرم بر میلی لیتر بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس جدا شده از پانکراس رت ناشی از تحریک با غلظت پایه (basal) گلوز (Glc) ۲/۸ میلی مولار و غلظت تحریکی (stimulant) گلوز (Glc) ۱۶/۷ میلی مولار. نتایج Mean $\pm$ SEM حاصل سه بار آزمایش جداگانه را نشان می دهد، a معنی داری ($p < 0/05$) نسبت به غلظت پایه گلوز گروه خود و b معنی داری نسبت به غلظت پایه گلوز گروه دیگر را بیان می کند.

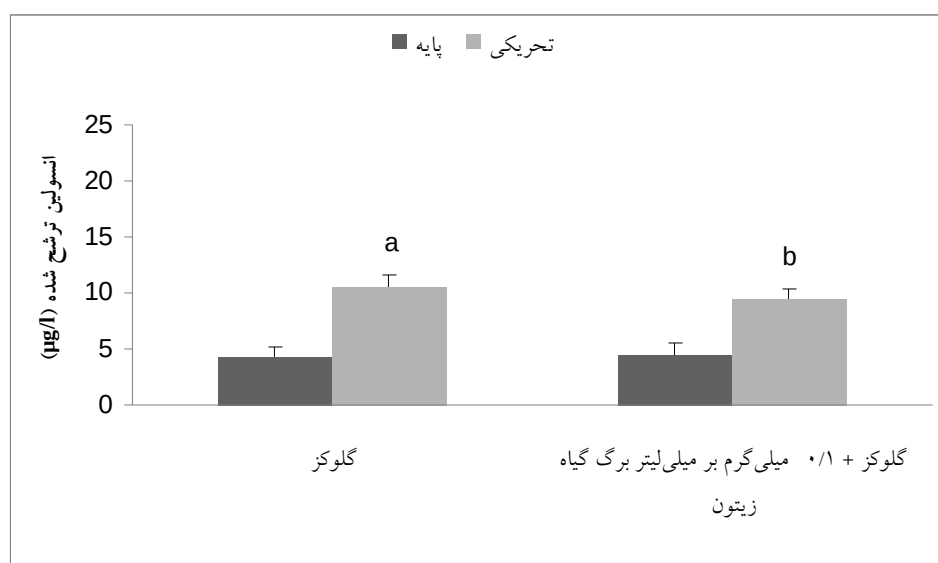


نسبت به گروه‌هایی که غلظت پایه $2/8 \text{ mM}$ گلوکز را دریافت کرده بودند به طور معنی داری افزایش یافته است ($p < 0/05$) ($1/07 \pm 10/5$ در مقایسه با $0/48 \pm 4/2$). ولی ترشح انسولین در گروه‌هایی که غلظت 1 mg/ml عصاره زیتون همراه با غلظت تحریکی گلوکز را دریافت کرده بودند نسبت به گروه‌هایی که غلظت پایه گلوکز را دریافت کرده بودند به طور معنی داری کاهش یافته است ($p < 0/05$).

مقایسه اثر غلظت‌های مختلف عصاره متانولی برگ گیاه زیتون بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس رت در شکل شماره ۵ نشان می‌دهد که ترشح انسولین به ترتیب در گروه‌هایی که غلظت‌های $0/1$ ، $0/1 \text{ mg/ml}$ ، عصاره همراه با غلظت پایه گلوکز را دریافت کرده بودند نسبت به گروهی که غلظت $0/05 \text{ mg/ml}$ عصاره زیتون همراه با غلظت پایه گلوکز را دریافت کرده بودند و نسبت به گروه کنترل پایه به صورت معنی داری افزایش داشت ($p < 0/05$).

اثر غلظت‌های مختلف عصاره متانولی برگ گیاه زیتون بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس رت در شکل شماره ۳ نشان می‌دهد که ترشح انسولین در گروه‌هایی که غلظت $0/1 \text{ mg/ml}$ عصاره زیتون همراه با غلظت تحریکی گلوکز را دریافت کرده بودند نسبت به گروه‌هایی که غلظت پایه گلوکز را دریافت کرده بودند به طور معنی داری افزایش یافته است ($p < 0/05$) ($16/7 \pm 2/7$ در مقایسه با $4/5 \pm 1/05$). نتایج نشان می‌دهد که افزایش ترشح انسولین به ترتیب در گروه‌هایی که غلظت $0/1 \text{ mg/ml}$ عصاره زیتون همراه با غلظت‌های $2/8$ و $16/7 \text{ mM}$ گلوکز به جزایر اضافه شده بود نسبت به گروه کنترل که فقط غلظت‌های $2/8$ و $16/7 \text{ mM}$ گلوکز را دریافت کرده بودند معنی داری نبوده است ($p > 0/05$).

اثر غلظت‌های مختلف عصاره متانولی برگ گیاه زیتون بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس رت در شکل شماره ۴ نشان می‌دهد که ترشح انسولین به ترتیب در گروه‌هایی که غلظت تحریکی ($16/7 \text{ mM}$ stimulant) گلوکز را دریافت کرده بودند

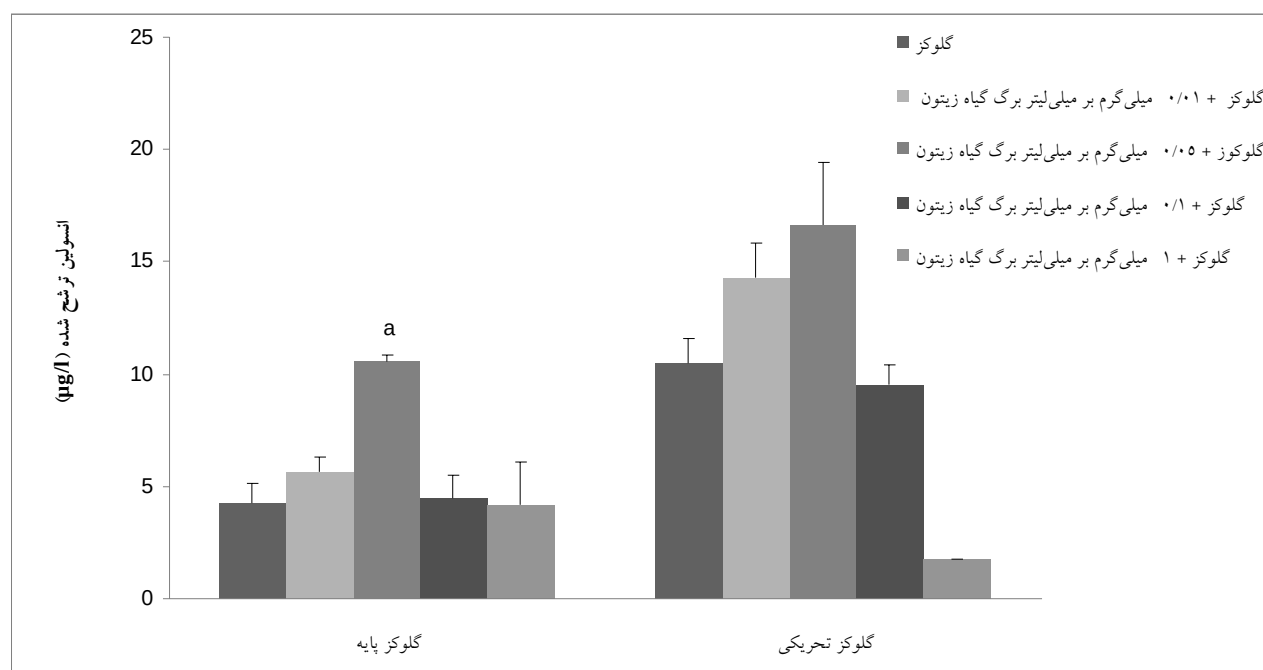


نمودار شماره ۳- اثر عصاره برگ گیاه زیتون در غلظت $0/1$ میلی گرم بر میلی لیتر بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس جدا شده از پانکراس رت ناشی از تحریک با غلظت پایه ($2/8 \text{ Glc}$) میلی مولار و غلظت تحریکی ($16/7 \text{ Glc}$) میلی مولار. نتایج $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ حاصل پنج بار آزمایش جداگانه را نشان می‌دهد، a,b معنی داری ($p < 0/05$) نسبت به غلظت پایه گلوکز گروه خود را بیان می‌کند.





نمودار شماره ۴- اثر عصاره برگ گیاه زیتون در غلظت ۱ میلی گرم بر میلی لیتر بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس جدا شده از پانکراس رت ناشی از تحریک با غلظت پایه (basal) گلوکز (Glc) ۲/۸ میلی مولار و غلظت تحریکی (stimulant) گلوکز (Glc) ۱۶/۷ میلی مولار. نتایج $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ حاصل دو بار آزمایش جداگانه را نشان می دهد، a معنی داری ($p < 0.05$) نسبت به غلظت پایه گلوکز و b معنی داری نسبت به غلظت تحریکی گلوکز را بیان می کند.



نمودار شماره ۵- مقایسه اثر عصاره برگ گیاه زیتون در غلظت های مختلف ۱، ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر بر انسولین ترشح شده از جزایر لانگرهانس جدا شده از پانکراس رت ناشی از تحریک با غلظت پایه (basal) گلوکز (Glc) ۲/۸ میلی مولار و غلظت تحریکی (stimulant) گلوکز (Glc) ۱۶/۷ میلی مولار. نتایج $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ و a معنی داری ($p < 0.05$) نسبت به غلظت پایه گلوکز در بقیه گروه ها را بیان می کند.



بحث

هر عاملی که بتواند به جزایر لانگرهانس پانکراس آسیبی وارد کند منجر به کاهش یا فقدان انسولین در خون می‌شود. نتایج مطالعات بیان می‌کند که نحوه ترشح انسولین جزایر لانگرهانس با واسطه گلوکز^۱ بدین صورت است که گلوکز موجود در جریان خون از طریق رستپوره‌های خود وارد سلول‌های جزایر لانگرهانس شده و پس از طی مسیر متابولیسمی گلیکولیز و چرخه کربس باعث بالا رفتن نسبت ATP/ADP می‌شود که این افزایش نسبت سبب بسته شدن کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP و سپس منجر به دیپولاریزاسیون غشاء شده در نهایت کانال‌های وابسته به ولتاژ را باز می‌کند. نتیجه این امر بالا رفتن غلظت کلسیم داخل سلولی است که منجر به اگزوسیتوز انسولین می‌شود. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که عصاره برگ زیتون هم می‌تواند در حضور غلظت گلوکز پایه با آن رقابت نموده و ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس را در غلظت‌های مختلف تحریک کند که بیشترین اثر مربوط به غلظت ۰/۰۵ میلی‌مولار آن بود و هم می‌تواند در حضور گلوکز با غلظت بالا ظرفیت ترشحی جزایر را افزایش دهد، گرچه این افزایش معنی‌دار نبود. این مکانیسم در دیابت بسیار کمک کننده خواهد بود چراکه در هر دو حالت گلوکز پایه و تحریکی عصاره برگ زیتون می‌تواند ترشح انسولین را افزایش دهد. علت معنی‌دار نبودن ترشح انسولین جزایر لانگرهانس با واسطه گلوکز را می‌توان به ماکزیم ظرفیت ترشحی جزایر در حضور غلظت بالای گلوکز (۱۶۷ میلی‌مولار) نسبت داد به عبارت دیگر عصاره برگ زیتون گرچه توانسته ترشح انسولین جزایر لانگرهانس را افزایش دهد ولی از آنجا که ظرفیت ترشحی به حد ماکزیم رسیده نتوانسته است اثر معنی‌داری از خود نشان دهد و یا این‌که واقعاً این اثر معنی‌دار نیست. ترشح انسولین جزایر لانگرهانس در مواجهه با غلظت‌های ۱ و ۰/۱ mg/ml عصاره زیتون کمتر از گروه کنترل بود که نشان می‌دهد غلظت عصاره مربوطه سمی بوده و هموستاز جزایر لانگرهانس را بهم ریخته

است. به دنبال مطالعات حیوانی معلوم شد اثرات عصاره زیتون در کاهش معنی‌دار غلظت گلوکز سرم موش‌های دیابتی شده در مقایسه با گروه کنترل، موفقیت‌آمیز بوده [۱۶] و مکانیسم‌های مختلفی برای فعالیت هیپوگلیسمی آن پیشنهاد شده است. در یک مطالعه گزارش شده است که ترکیب Oleuropeoside در برگ‌های زیتون احتمالاً از طریق تقویت آزادسازی انسولین و افزایش جذب محیطی گلوکز عمل می‌نماید و یا احتمالاً از طریق تداوم پاسخ انسولین یا مهار جذب روده‌ای گلوکز خون عمل می‌نماید. Oleuropein ماده اصلی و فعال زیتون است که دارای ساختار فنولیک است و در واقع Oleuropein یک عامل هیپوگلیسمیک در دیابت حیوانات گزارش شده است که دو مکانیسم پیشنهاد شده برای اثر هیپوگلیسمیک آن شامل تقویت گلوکز برای القا ترشح انسولین و افزایش دریافت گلوکز توسط بافت‌ها است که نتایج مطالعه حاضر نیز این امر را تایید می‌کند [۱۷].

بسیاری از اثرات فارماکولوژیک Oleuropein به فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داده شده است [۱۸]. عمل تداخل Oleuropein به وسیله تامین گروه‌های هیدروکسیل که مستقیماً رادیکال‌های آزاد را خنثی و دفع می‌کند، اعمال می‌شود. در دیابت ملیتوس عوامل هیپوگلیسمی متفاوتی باعث کاهش استرس اکسیداتیو یا به طور غیرمستقیم از طریق پایین آوردن سطح گلوکز خون و جلوگیری از افزایش انسولین و یا به طور مستقیم به عنوان جاروکننده رادیکال‌های آزاد عمل می‌کنند. برای مثال گلی کلایزید یک سولفونیل اوره که به طور معمول برای ترشح انسولین استفاده می‌شود، یک جاروکننده موثر برای رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل است. Al-Azzawie و همکاران در تحقیقات خود بر روی خرگوش اثرات بالقوه Oleuropein در کم کردن استرس اکسیداتیو و تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن خرگوش را نشان داده و بیان داشته‌اند که ممکن است اثر هیپوگلیسمی Oleuropein به وسیله فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن تفسیر و توضیح داده شود و نهایتاً این مطالعه اثرات مفید استفاده از Oleuropein را به عنوان یک عامل موثر در پایین آوردن گلوکز خون و افزایش ترشح انسولین از سلول‌های بتا پانکراس و نیز به عنوان یک

¹ Glucose-stimulated insulin secretion



وابسته به پروتئین کیناز C داشته باشند. نتایج تاثیر عصاره برگ زیتون بر ترشح انسولین جزایر لانگرهانس نشان می‌دهد که اثرات آن می‌تواند تا حدی مشابه با عملکرد گلی بنکلامید باشد گرچه باید مکانیسم‌های دیگر برای بررسی اثر آن روی کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP انجام شود تا دقیق‌تر بتوان نظر داد. هم‌چنین نتایج مشخص می‌نماید که احتمالاً بیشتر اثر هیپوگلیسمیک این گیاه به ترکیبات دست نخورده گیاه بر می‌شود به عبارت دیگر متابولیت‌های فعال گیاه نقش کمتری در این اثر دارند. از طرفی جدا نمودن و تعیین ساختمان ماده موثره پایین آورنده قند خون گیاهان مربوطه می‌تواند کمک زیادی به پیدا کردن مکانیسم آنها نماید و هم‌چنین به جلوگیری از عوارض جانبی سایر مواد همراه در عصاره تام گیاه مربوطه کمک می‌کند. از طرفی پیدا نمودن ساختمان ماده موثره به عنوان یک الگو به سنتز داروهای مشابه کمک خواهد کرد.

عامل موثر در کاهش اکسیداتیو استرس و رادیکال‌های آزاد و هم‌چنین افزایش سیستم‌های دفاعی آنزیمی و غیرآنزیمی مانند سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، آلفا توکوفرول، اسید اسکوربیک و بتا کاروتن نشان می‌دهد [۱۹].

مطالعه قبلی ما نشان داد که گلی بنکلامید در غلظت ۱۰ میکرومولار موجب ترشح انسولین پایه از جزایر لانگرهانس جدا شده از موش‌های سالم و دیابتی شد در حالی‌که بر ترشح انسولین جزایر لانگرهانس جدا شده از موش‌های سالم و دیابتی ناشی از تحریک با غلظت تحریکی گلوکز (۱۶/۷ میلی مولار) تاثیر معنی‌داری نداشت [۲۰]. گلی‌بنکلامید از طریق مکانیسم‌های مختلفی می‌تواند ترشح انسولین را افزایش دهد. عمل داروهای سولفونیل اوره کاملاً منحصر به بستن کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP نمی‌شود و این ترکیبات ممکن است اثر مستقیمی بر اگزوسیتوز انسولین

منابع

1. Mori S, Takemoto M, Yokote K, Asaumi S, Saito Y. Hyperglycemia-induced alteration of vascular smooth muscle phenotype. *J. Diabetes Complicat.* 2002; 16: 65 - 8.
2. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*, 1989; 12 (8): 553 - 64.
3. Ziyyat A, Legssyer A, Mekhfi H, Dassouli A, Serhrouchni M, Benjelloun W. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *J. Ethnopharmacol.* 1997; 58: 45 - 54.
4. Somova LI, Shode FO, Ramnanan P, Nadar A. Antihypertensive, antiatherosclerotic and antioxidant activity of triterpenoids isolated from *Olea europaea*, subspecies *africana* leaves. *J. Ethnopharmacol.* 2003; 84: 299 - 305.
5. Visioli F, Bellomo G, Montedoro G, Galli C. Low density lipoprotein oxidation is inhibited in vitro by olive oil constituents. *Atherosclerosis*. 1995; 117: 25 - 32.
6. Visioli F, Galli C. Antiatherogenic components of olive oil. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2001; 3: 64 - 7.
7. Hansen K, Adersen A, Christensen SB, Jensen SR, Nyman U, Smitt UW. Isolation of an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor from *Olea europaea* and *Olea lancea* *Phytomedicine*. 1996; 2: 319 - 25.
8. Esmaeili MA, Yazdanparast R. Hypoglycaemic effect of *Teucrium polium*: studies with rat pancreatic islets. *J. Ethnopharmacol.* 2004; 95: 27 - 30.
9. Fehri B. Hypotension, hypoglycaemia and hypouricemia recorded by repeated administration of *O. europaea* L. aqueous leaf extract. *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*. 1994; 49: 101 - 18.
10. Abdel-Barry JA, Abdel-Hassan IA, Al-Hakim MH. Hypoglycaemic and antihyperglycaemic effects of *Trigonella foenum-graecum* leaf in normal and alloxan induced diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 1997; 58: 149 - 55.
11. Afifi FU, Al-Khalidi B, Khalil E. Studies on the in vivo hypoglycemic activities of two



medicinal plants used in the treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine following intranasal administration. *J. Ethnopharmacol.* 2005; 100: 314 - 8.

12. Ali L, Azad Khan AK, Hassan Z, Mosihuzzaman M, Nahar N, Nasreen T, Nur-e-Alam M, Rokeya B. Characterization of the hypoglycemic effects of *Trigonella foenum graecum* seed. *Planta Med.* 1995; 61: 358 - 60.

13. Vats V, Grover JK, Rathi SS. Evaluation of anti-hyperglycemic and hypoglycemic effect of *Trigonella foenum-graecum* Linn, *Ocimum sanctum* Linn and *Pterocarpus marsupium* Linn in normal and alloxanized diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 2002; 79: 95 - 100.

14. Gharaibeh MN, Elayan HH, Salhab AS. Hypoglycemic effects of *Teucrium polium*. *J. Ethnopharmacol.* 1988; 24: 93 - 9.

15. Pournourmohammadi S, Ostad SN, Azizi E, Ghahremani MH, Farzami B, Minaie B, Larijani B, Abdollahi M. Induction of insulin resistance by malathion. Evidence for disrupted islets cells metabolism and mitochondrial

dysfunction. *Pest. Biochem. Phys.* 2007; 88: 346 - 52.

16. Eidi A, Eidi M, Oryan SH, Fallahyan F, Daroukhal RD. Hypoglycaemic effect of alcoholic extract of olive (*Olea europaea* L.) leaf in healthy and diabetic rats. *J. of Medicinal Plants.* 2004; 3: 36 - 40.

17. Gonzalez M, Zarzuelo A, Gamez MJ, Utrilla MP, Jimenez J, Osuna I. Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta Med.* 1992; 58: 513 - 5.

18. Visioli F, Poli A, Gall C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med. Res. Rev.* 2002; 22: 65 - 75.

19. Al-Azzawie HF, Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci.* 2006; 78: 1371 - 7.

20. Khayatian M, Larijani B, Farzami B, Pournourmohammadi S, Boushehri H. Effects of Glibenclamide on insulin secretion and glucokinase activity in normal and diabetic rat pancreatic islets. *Iranian J. Diabetes Lipid Disorders.* 2006; 6 (1): p: E3.

