



دانشگاه پیام نور

دانشکده:

علوم پایه

گروه:

زیست شناسی

عنوان پایان نامه:

تجویز توام روغن بزرک و Trientine بر ظرفیت آنتی اکسیدانی پلاسما، سطح پلاسمایی مالون دی آلدئید، جلوگیری و بهبود ضایعات بافتی قلب و عروق در رتهای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

رشته:

بیوشیمی

استاد راهنما: جناب آقای دکتر اسفندیار حیدریان

استاد مشاور: جناب آقای دکتر رضا حاجی حسینی

نگارش:

علی رضایی

تیر ۸۹

سورة التوبة

۱- مقدمه

۱-۱- دیابت، داروهای بزرک و تری انتاین (Trientine)

۱-۱-۱- دیابت

۱-۱-۱-۱- تعریف

دیابت قندی^۱ شامل گروه ناهمگونی از بیماریهای متابولیک است که با هیپرگلیسمی مزمن و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین مشخص می شوند. این بیماری در نتیجه نقایصی در ترشح انسولین، کارکرد انسولین یا هر دو، ایجاد می گردد. هیپرگلیسمی ناشتا یا مزمن و هیپرورگلیسمی بعد از صرف غذا، مسئول اصلی عوارض حاد، کوتاه مدت و دیررس این بیماری مزمن است که بر تمام اعضا و سیستم های بدن اثر می گذارد (۱و۲).

۱-۱-۱-۲- اپیدمیولوژی

آمارهای جمعیتی ایالت متحده در سال ۱۹۹۷ برآورد کرد که شیوع دیابت در بزرگسالان ۲۰ ساله و مسن تر، در هر دو جنس مشابه است و ۱۵/۷ میلیون نفر، دچار این بیماری اند (۷/۸٪). ۵/۴ میلیون نفر از این افراد، دیابت تشخیص داده نشده داشتند. دیابت ششمین علت مرگ های ایجاد شده بوسیله بیماری در ایالات متحده است، نزدیک به ۱۸٪ موارد کل مرگ های بالای ۲۵ سالگی را تشکیل می دهد، و علتی است که به بیماری کلیوی مرحله پایانی (End-stage renal disease ESRD)، موارد جدید کوری، و قطع عضوهای غیر ترومایی اندام تحتانی، می انجامد. بیماری قلبی عروقی علت اصلی مرگهای مربوط به دیابت است و شیوع آن در مبتلایان به دیابت نسبت به جمعیت عمومی، ۲ تا ۴ برابر بیشتر است. خطر بروز سکنه مغزی، نیز افزایش می یابد. طول عمر مورد انتظار در بیماران میانه سال، ۵ تا ۱۰ سال کاهش می یابد. شیوع دیابت در قسمتهای زیادی از دنیا، به علت افزایش چاقی و شیوه زندگی بدون تحرک هم در بزرگسالان و هم در اطفال، به میزان های اپیدمیک در حال نزدیک شدن است (۱و۲).

۱-۱-۱-۳- تشخیص

بروز دیابت در بیماران به نوع دیابت و مرحله فرایند پاتولوژیک بستگی دارد. مبتلایان به دیابت نوع ۱، معمولاً علائم حاد کلاسیک مربوط به هیپرگلیسمی را به نمایش می گذارند که شامل: پر نوشی، پرادراری، کاهش وزن، پر خوری، تاری دید و

^۱ Mellitus مترداف شیرین است اما از آنجا که دیابت بیماری شیرینی نیست از واژه قندی استفاده شد.

خارش است، در ۲۵٪ موارد بیماری برای اولین بار کتواسیدوز دیابتی آشکار می شود. در مبتلایان به دیابت نوع ۲، بیماری اغلب چندین سال (به طور متوسط ۴ تا ۷ سال) قبل از تشخیص، ایجاد شده است. علائم معمولاً نسبت به دیابت نوع ۱، کمتر حاد هستند و ممکن است با خواب آلودگی و خستگی، عموماً در این جمعیت‌های با سن بیشتر، همراه گردد. هیپرگلیسمی مزمن ممکن است اختلال رشد، استعداد به عفونت (بالانیت، واژینیت) و ترمیم زخم با سرعت آهسته را به همراه داشته باشد (۲).

معیارهای تشخیصی دیابت، مورد تجدید نظر قرار گرفته و ساده شده است (جدول ۱-۱) هر یک از ۳ شیوه اندازه گیری گلوکز سرم که در جدول آمده اند، می تواند برای تشخیص مورد استفاده قرار گیرد، و باید در روز بعد بوسیله هر یک از ۳ شیوه مجدداً تأیید گردد. شیوه تجدید نظر شده گلوکز ناشتای پلاسما (FPG, Fasting plasma glucose) با اندازه گیری گلوکز، در بیمار پس از ۲ ساعت بعد از دریافت بار گلوکز انجام شده و سبب می شود عدم تشخیص و اشتباه در تشخیص دیابت، در بیماران کمتری روی دهد. این مقادیر سطح بحرانی را، که در آن میزان شیوع عوارض میکروواسکولر به طور دراماتیک افزایش می یابند، تعیین می کنند (۱ و ۳).

با وجودی که آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) هنوز برای مقاصد تشخیصی استاندارد است، اما اندازه گیری FPG، که ساده تر، ارزانتر و با درستی برابر با OGTT است سریعتر انجام می شود و بیشتر قابل تجدید است و مطابق با قواعد است. در حال حاضر برای استفاده روتین در تشخیص، توصیه می شود با وجودی که اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c}) وسیله مفیدی برای پایش قند خون و تصمیم گیری های درمانی است، هنوز برای تشخیص دیابت توصیه نمی گردد (۲).

جدول ۱-۱ معیارهای تشخیص دیابت قندی (۱)

| دیابت قندی | تحمل مختل گلوکز | گلوکز ناشتای مختل | طبیعی | |
|---------------------|-----------------|-------------------|------------|--|
| ≥۱۲۶ (۷) | - | ≥۱۲۶ و ≥۱۱۰ | ≤۱۱۰ (۶/۱) | گلوکز ناشتای پلاسما* |
| ≥۲۰۰ (۱۱/۱) | ≥۱۴۰ و ≥۲۰۰ | - | ≤۱۴۰ (۷/۸) | گلوکز ۲ ساعت بعد از دریافت بار آن ^۱ |
| به همراه علائم ≥۲۰۰ | - | - | - | گلوکز اتفاقی پلاسما ^۲ |

* ناشتا به صورت عدم مصرف هر گونه غذای جامد یا مایع، بجز آب، حداقل به مدت ۸ ساعت تعریف می شود.

۱- یک آزمون استاندارد تحمل گلوکز خوراکی، آنگونه که سازمان بهداشت جهانی داده است، به ۷۵ گرم بار گلوکز بدون آب نیاز دارد.

۲- اتفاقی به هر زمانی در روز، بدون رابطه با وعده غذایی اشاره دارد.

اعداد داخل پرانتز نشان دهنده مقدار گلوکز بر اساس mmol/L و خارج پرانتز بر اساس mg/dl است. (۱)

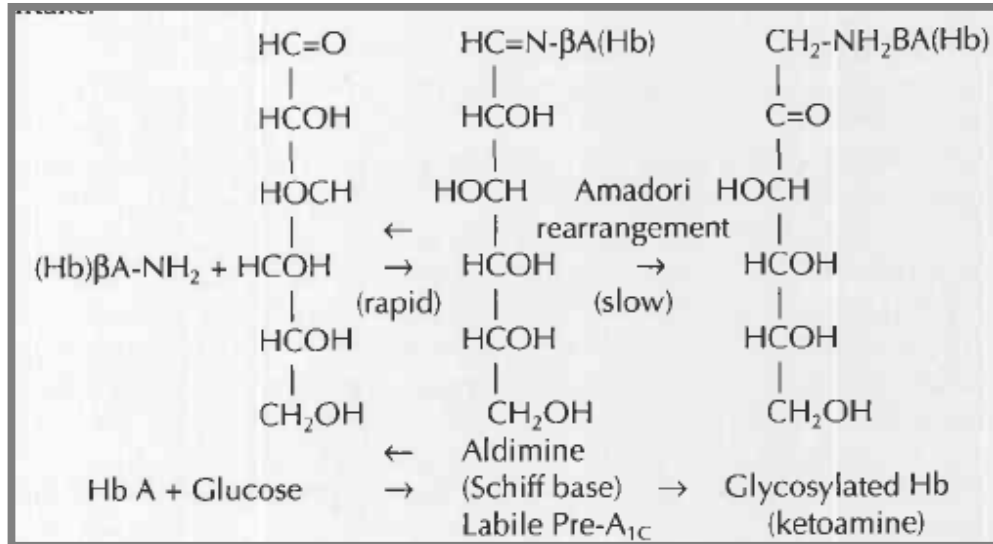
جدول ۱-۲ معیارهای غربالگری و تشخیص دیابت قندی بارداری

| گلوکز پلاسما | تست غربالگری 50gr (mg/dL) | تست تشخیصی 100gr (mg/dL) |
|--------------|---------------------------|--------------------------|
| ناشتا | - | ۹۵ |
| ۱ ساعته | ۱۴۰ | ۱۸۰ |
| ۲ ساعته | - | ۱۵۵ |
| ۳ ساعته | - | ۱۴۰ |

OGTT هنوز برای تشخیص دیابت حاملگی مورد استفاده قرار می گیرد (جدول ۱-۲). در بعضی افراد (۱۳/۴ میلیون یا ۶/۹٪ از جمعیت ایالات متحده) سطح گلوکز خون بالاتر از طبیعی است اما معیارهای، تشخیص دیابت را کامل نمی کند، در این افراد به طور عمومی سطح گلوکز خون طبیعی است اما فقط به انجام OGTT پاسخ غیر طبیعی می دهند. با توجه به آزمایشهای تشخیصی مورد استفاده، این گروه مردم یا این مرحله نهایی به نام ناشتای مختل شده (Impaired fasting glucose) یا تحمل گلوکز مختل شده (Impaired glucose tolerance) خوانده می شود (جدول ۱-۱). در این افراد خطر ابتلا به دیابت قلبی- عروقی بیشتر است. حد پایینی مقادیر گلوکز طبیعی (قبلاً ۱۱۵ mg/dL) FPG {۶/۴ mmol/L} بود) برای تحت درمان قرار دادن دیابت، زودتر و شدیدتر از قبل به منظور پیشگیری از ایجاد عوارض بیماری، امروزه تغییر یافته، سطوح جدیدی تعریف شده است (۱).

۱-۱-۱-۴-هموگلوبین A_{1c}

بررسی هموگلوبین گلیکوزیله نشانه ای از میزان متوسط گلوکز خون در عرض دو تا سه ماه گذشته است. هموگلوبین گلیکوزیله به صورت غیرآنزیماتیک و از طریق واکنش دو مرحله ای که در پایین نشان داده شده است، تشکیل می شود. واکنش اول سریع و قابل برگشت و وابسته به غلظت گلوکز در محیط بوده و یک آلدیمین ناپایدار یا باز شیف تولید می کند. سپس آلدیمین به تدریج دچار باز آرایبی آمادوری شده و به یک کتوآمین پایدار که همان هموگلوبین گلیکوزیله است، تبدیل می شود. در اغلب روشهای سنجش HbA_{1c} این کتوآمین پایدار اندازه گیری می شود و نه محصول ناپایدار آن بیشتر تحت تاثیر رژیم غذایی قرار می گیرد. (۳).



شکل ۱-۱: هموگلوبین A_{1c}

امروزه HbA_{1c} به عنوان هموگلوبین A که به طور برگشت ناپذیری در یک یا دو ناحیه N-ترمینال والین زنجیره بتای مولکول هموگلوبین گلیکوزیله شده شناخته شده است که ممکن است شامل هموگلوبینی که در محل لیزین (ولی نه به تنهایی) نیز گلیکوزیله شده بشود (۴).

۱-۱-۵- غربالگری دیابت در افرادی که سالم به نظر می رسند

غربالگری دیابت نوع ۱، شامل اندازه گیری شاخص های اتوانتی بادی است. پادتن سلول جزیره ای (Islet)، خود پادتن های انسولین، گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز، تیروزین فسفات، دلایل متعددی نظیر فقدان حد مقادیر طبیعی تر یا شاخص های ایمنی، عدم توافق درباره موثر بودن درمان برای بیمارانی که نتایج این آزمایشها در آنها مثبت است، مقرون به صرفه اقتصادی نبودن این آزمایشها، همگی بر علیه انجام غربالگری روتین هم برای کودکان سالم در جمعیت عمومی، و هم برای کودکان در معرض خطر ابتلا به دیابت نوع ۱، می باشد (بستگان نسبی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ (۱و۵)).

در بیش از یک سوم مبتلایان به دیابت نوع ۲ بیماری تشخیص داده نشده است. از آنجا که دیابت نوع ۲، دارای ماهیت آرام و تدریجی است احتمال وجود عوارض به هنگام تشخیص بالینی بیماری زیاد است (در ۲۵٪ بیماران تازه تشخیص و درمان زود رس می تواند بار این بیماری، عوارض آن، وحالات مرضی همراه آن نظیر دیس لیپیدمی، پرفشاری خون و چاقی را کاهش دهد (۱و۲)).

دیابت قندی بارداری عبارت است از عدم تحمل گلوکز، که در خلال بارداری ایجاد شده، و بعد از زایمان به حالت طبیعی باز می‌گردد. این حالت در ۲٪ تا ۵٪ تمام حاملگی‌ها روی می‌دهد، اما در جمعیت‌های معینی، می‌تواند تا ۱۴٪ بارداری‌ها را عارضه دار کند. اگر این وضعیت تشخیص داده نشود یا تحت درمان قرار نگیرد، می‌تواند عواقب شدیدی را هم برای مادر و هم برای جنین به همراه داشته باشد. زنانی که به شدت در معرض خطر هستند، باید در ویزیت اول مامایی مورد غربالگری -گلوکز غیرناشتای خون، ۱ ساعت بعد از مصرف ۵۰ گرم گلوکز قرار گیرند و اگر قند خون آنها 140mg/dL (۷/۸mmol/L) بیشتر باشد- نشانگر نیاز به انجام آزمایشها تشخیصی بیشتر، بوسیله انجام OGTT سه ساعته با مصرف ۱۰۰gr گلوکز در حالت ناشتا می‌باشد. اگر مقادیر گلوکز پلاسما با حداقل دو مورد از مقادیر لیست شده در جدول ۱-۲ منطبق باشد، دیابت قندی بارداری، تشخیص داده می‌شود. پزشک باید با استفاده از معیارهای جدول ۱-۱، ۶ هفته بیشتر، بعد از زایمان، این زنان را مجدداً طبقه بندی کند. حدود ۲۵٪ زنان لاغر و ۵۰٪ زنان چاق، مبتلا به دیابت بارداری، ظرف ۲۰ سال به دیابت آشکار دچار می‌شوند. حاملگی به عنوان یک آزمون تحریکی عمل می‌کند و عامل خطر برای ابتلای بیشتر به دیابت نیست (۱).

جدول ۱-۳: طبقه بندی دیابت قندی بر اساس علت شناسی

| |
|--|
| دیابت نوع ۱ |
| با واسطه ایمنی |
| ایدیوپاتیک |
| دیابت نوع ۲ |
| سایر انواع اختصاصی |
| نقایض ژنتیکی در عملکرد سلول بتا |
| نقایض ژنتیکی در اعمال انسولین |
| بیماریهای پانکراس اگزوکراین |
| اندوکرینوپاتی |
| القاء شده بوسیله دارو یا مواد شیمیایی |
| عفونت‌ها |
| آنتی‌بادیهای ضد گیرنده انسولین |
| سایر سندرمهای ژنتیکی گاهی با دیابت همراهی دارند |
| دیابت قندی بارداری |

۱-۱-۱-۶- طبقه بندی

افزایش دانسته‌ها درباره خاستگاه و آسیب‌زایی دیابت، امکان تجدید نظر در طبقه‌بندی دیابت قندی را فراهم آورده است (جدول ۱-۳). این تجدید نظر با طبقه‌بندی قبلی که عمدتاً بر اساس نیازهای درمانی بود و شامل دیابت قندی وابسته به انسولین (IDDM) و دیابت قندی غیر وابسته به انسولین (NIDDM) است، کاملاً فرق دارد. بدون توجه به طبقه‌بندی، هر بیمار مبتلا به دیابت در مرحله‌ای از بیماری ممکن است نیاز به درمان به انسولین پیدا کند (۲و۱).

۱-۱-۱-۶-۱- دیابت نوع ۱و۲

فرایند آسیب‌شناختی زمینه‌ساز در بیشتر مبتلایان به دیابت نوع ۱ (۵٪ تا ۱۰٪ مبتلایان به دیابت) تخریب خودایمنی سلولهای بتای جزیره‌ای به همراه فقدان کامل ترشح انسولین است. بیماری پیوستگی شدید به آنتی ژن لوکوسیت انسانی (HLA (Human leucocyte antigen) و تعدادی از شاخص‌های پادتنی تخریب‌ایمنی دارد. در تعداد اندکی از مبتلایان به دیابت نوع ۱، آسیب‌زایی بیماری نامشخص است. مبتلایان به تخریب یا نارسایی سلولهای بتا، به دلیل علت‌های غیر خودایمنی قابل تشخیص، در این گروه (نوع ۱) قرار نمی‌گیرند. دیابت نوع ۲ (۹۰٪ تا ۹۵٪ مبتلایان به دیابت) ناشی از ترکیبات مختلفی از مقاومت به انسولین و نقایص ترشحاتی آن است، که در بیماران مختلف، یکی از این ناهنجاریها بر دیگری غلبه دارد.

افتراق بین دیابت نوع ۱ و ۲ همیشه کار ساده‌ای نیست. دیابت نوع ۲ در کودکان با سن ۶ سال نیز تشخیص داده شده است و ممکن است ۲۵٪ تا ۳۳٪ تمام موارد جدید تشخیص در سنین ۹ تا ۱۹ سال را شامل شود. اغلب پیوستگی با افزایش وزن و کاهش فعالیت‌های فیزیکی، یافت می‌شود. این بیماران جوان، قبل از آنکه نهایتاً به وسیله رژیم غذایی و داروهای ضد هیپرگلیسمی خوراکی، به کنترل بیماری دست یابند، حتی ممکن است DKA را به معرض نمایش بگذارند. دیابت نوع ۱ نیز می‌تواند در بیماران مسن روی دهد این حالت گاهی به عنوان دیابت قندی خودایمنی دیررس در بزرگسالان، توصیف شده است و نیز می‌تواند بسیاری از بیمارانی را شامل شود، که به انسولین نیاز دارند و قبلاً تصور می‌شد آنها به دیابت نوع ۲ مبتلا می‌باشند (۳و۱).

درجه هیپرگلیسمی که معیار دیابت است با گذشت زمان تغییر می‌کند و انعکاس شدت فرآیند پاتولوژیک زمینه‌ساز (که می‌تواند پیشرفت کند، پسرفت کند یا ثابت بماند) و درمان آن می‌باشد، اما اشاره‌ای بر تغییر در ماهیت فرآیند ندارد (۱).

۱-۱-۱-۶-۲- سایر انواع خاص دیابت

این گروه‌ها در مجموع ۱٪ تا ۲٪ موارد دیابت را تشکیل می‌دهند. نحوه توارث دیابت با شروع بلوغ در جوانان (Maturity-onset diabetes of the young)، اتوزومال غالب است و هیپرگلیسمی قبل از ۲۵ سالگی ظاهر می‌گردد. با در نظر گرفتن گروه کوچک حالت‌های ژنتیکی مقاومت نسبت به انسولین، اختلال در کارکرد انسولین یا در نتیجه یک

مولکول گیرنده انسولینی ناقص است (مقاومت به انسولین نوع A، Leprechaunism، سندرم Rabson-Mendenhall) یا در نتیجه ناهنجاریهایی در راههای انتقال سیگنال بعد از گیرنده (دیابت لیپوآتروفیک) است (۳ و ۱).

چندین هورمون تنظیم گر مقابل انسولینی (Counterregulatory) شامل گلوکاگن، کاتکولامین ها، کورتیزول و هورمون رشد، که عمل انسولین را خنثی کرده و مقاومت نسبت به انسولین را زیاد می کنند، اگر به میزان بیش از حد تولید شوند، تسریع کننده ایجاد دیابت خواهند بود. مقادیر بیش از حد آلدوسترون از طریق ایجاد هیپوکالمی، و افزایش تولید سوماتوستاتین توسط نئوپلاسم، می تواند سبب اختلال در ترشح انسولین و ایجاد دیابت گردد. هیپوگلیسمی ایجاد شده در این حالات با حذف موفقیت آمیز تومور مسئول برطرف می گردد.

مکانسیم دیابت القاشده با دارو یا القاشده با مواد شیمیایی، بستگی به عامل ایجاد کننده دارد، مثلاً "تخریب سلولهای بتا (در تماس با Vacor) جوده کش، مصرف وریدی Pentamidine، آلفا اینترفرون به همراه اتوانتی بادیها)، اختلال در عمل انسولین (در اسید نیکوتینیک، گلوکوکورتیکوئیدها)، مقاومت محیطی نسبت به انسولین (مهار کننده های پروتئاز) در بعضی اشکال دیابت با واسطه ایمنی، پادتن های ضد گیرنده انسولین (Anti-insulin receptor antibodies) می توانند به صورت سد کننده عمل کنند (و سبب ایجاد مقاومت نسبت به انسولین گردند)، یا سبب تحریک گیرنده شوند (ایجاد کننده هیپوگلیسمی) (۲ و ۱).

۱-۱-۷- سندرم مقاومت در برابر انسولین

سندرم مقاومت در برابر انسولین که به نام سندرم متابولیک (Pluri) metabolic syndrome، سندرم Reaven، و سندرم X نیز شناخته می شود (۱). این حالت زیر طبقه دیابت قندی نیست اما قرابت نزدیکی با دیابت دارد. این سندرم مجموعه ای از یافته های بالینی و اختلالات آزمایشگاهی شامل عدم تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمی (جبرانی)، چاقی (مرکزی، شکمی یا احتشایی)، دیس لیپیدمی (هیپر تری گلیسریدمی، افزایش LDL، و یا کاهش HDL)، پرفشاری خون، افزایش مهارگر فعال کننده پلاسمینوژن (Plasminogen activator inhibitor 1)، هیپریوریسمی و اختلال عملکرد اندوتلیال است. این سندرم خطر افزایش بیماریهای عروقی ناشی از تصلب شرایین را با شدت بیشتر به همراه دارد (۱).

۱-۱-۸- آسیب زایی (Pathogenesis)

۱-۱-۸-۱-۱- دیابت نوع ۱

در بیشتر مبتلایان دیابت نوع ۱، بیماری خود ایمنی است که در آن بعضی یورشهای محیطی (میکروبی، شیمیایی، تغذیه ای) آغازگر یک واکنش خود ایمنی در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند (HLA-DR3 و / یا HLA-DR4 در ۹۰ تا ۹۵ درصد مبتلایان به دیابت نوع ۱) می شوند. تخریب سلولهای بتای جزایر لانگرهانس به همراه چندین خود پاتن علیه تشکلات سلولهای جزیره ای وجود دارد. این آنتی بادیها، که بعضی از آنها می توانند به صورت ثانویه بعد از آزاد شدن آنتی

ژنهای سلولهای بتا بعد از مرگ آنها ایجاد شوند، به عنوان نشانگرهای (Markers) تخریب ایمنی به کار می روند. بعد از تشخیص و شروع درمان انسولینی در بیمار معمولاً چند درجه ای بهبود در کارکرد سلولهای بتای باقیمانده ایجاد می شود. بنابراین نیاز به انسولین برون زاد به سطوح بسیار پایین کاهش می یابد (مرحله ماه عسل Honeymoon period) این مرحله معمولاً ۲ ماه به طول می انجامد اما در بعضی بیماران می تواند تا یک سال ادامه می یابد (۲و۱).

۱-۱-۱-۲-دیابت نوع ۲

چهار عنصر اصلی که پاتوفیزیولوژی این بیماری را مشخص می کنند شامل مقاومت به انسولین، اختلال کارکرد سلولهای بتا، اختلال تنظیم تولید گلوکز در کبد (HGP, Hepatic glucose production) و جذب غیر طبیعی گلوکز در روده می باشند. در مرحله پیش بینی بالینی سلولهای بتای پانکراس، مشکل مقاومت به انسولین در بافتهای محیطی (در عضلات و چربی) را به وسیله تولید بیشتر انسولین (هیپرانسولینی) به منظور برقراری هیپوگلیسمی جبران می کنند. بعضی بیماران در این مرحله، با وجودی که از نظر بالینی بدون علامت هستند، تشخیص داده می شوند. با گذشت زمان سلولهای بتا به تدریج از جبران افزایش پیشرونده مقاومت به انسولین عاجز شده (مرحله تحمل مختل شده گلوکز Impaired glucose tolerance) و نهایتاً هیپرگلیسمی از نظر بالینی، بصورت دیابت قندی آشکار می گردد و در این حالت ترشح انسولین هنوز ادامه دارد اما نه در محدوده هیپرانسولینمی، و نتیجه آن کمبود نسبی انسولین است. به طور کلاسیک فقدان زودرس مرحله اول از ترشح انسولین ناشی از تحریک گلوکز (که ظرف ۱۰ دقیقه به حداکثر می رسد) و متعاقباً فقدان تدریجی مرحله دوم (که ۳۰ دقیقه بعد از تحریک بوسیله گلوکز شروع می شود و ظرف ۶۰ دقیقه به حداکثر می رسد) ملاحظه می گردد. سایر صورتهای اختلال کارکرد سلولهای بتا شامل: اختلال ریتم ضربانی ترشح انسولین، عملکرد ناقص گلوکز در توانمند کردن مواد غیر گلوکزی که ترشح انسولین را تحریک می کنند (پلی پپتید دوستدار انسولین وابسته به گلوکز GLP) و پپتید شبه کلوکاگونی (Glucagon-like peptide (GLP-1) که در دوران بدن ترشح می گردند، افزایش نسبت پروانسولین به انسولین (ناشی از فعالیت ناقص پروتئاز) و تجمع پلی پپتید آمیلوئید جزیره ای (Islet amyloid polypeptide) می باشند. مسمومیت با گلوکز به تأثیر هیپرگلیسمی مزمن در کاهش ترشح انسولین از طریق ایجاد اختلال در حساسیت سلولهای بتا به گلوکز و کاهش فعالیت انسولین به وسیله افزودن مقاومت به انسولین و افزودن فعالیت تیروزین کیناز گیرنده انسولین، گفته می شود. مسمومیت با کلوگز ناشی از هیپرگلیسمی زیاد و در بدتر شدن پیشرونده هیپرگلیسمی، دخالت دارد. سطوح بالای اسیدهای چرب آزاد که نتیجه متابولیسم غیر طبیعی لیپید در این بیماران است، نیز بر روی سلولهای بتا اثرات سمی دارد (مسمومیت با چربی Lipotoxicity) و به ایجاد نقص بیشتر در این سلولها تا نارسایی سلولها کمک می کند (۲و۴).

در مراحل آخر هیپرانسولینمی، قبل از آشکار شدن هیپرگلیسمی ناشتا، معمولاً بیمار می تواند یک ناهنجاری در متابولیسم گلوکز بعد از صرف غذا (تحمل مختل شده گلوکز) که از نظر بالینی آشکار نیست را نشان دهد. دخالت های نسبی مقاومت به انسولین نقشی غالب در بیماران چاق دارد (۸۰٪ تا ۹۰٪ در ایالات متحده) و نارسایی در ترشح انسولین در بیماران دارای وزن طبیعی اهمیت بیشتری دارد.

سومین عامل مداخله کننده در ایجاد هیپرگلیسمی در دیابت نوع ۲، HGP، بیش از حد است (۲۵٪ تا ۵۰٪ بیشتر از حد طبیعی) علت این امر سرکوب ناکافی گلوکونئوزنز در کبد به علت مقاومت کبد به اثرات مهارى انسولین می باشد. HGP بعد از صرف غذا به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد و مقدار پایه آن نیز افزایشی متغییر نشان می دهد. درون کبد افراد دیابتی کاهش ساخت گلیکوژن و افزایش ساخت چربی نیز روی می دهد (۴۲).

هیپرگلیسمی همراه یا بدون همراهی با درگیری اعصاب اتونرم، می تواند در ایجاد اختلال حرکت در دستگاه گوارش دخالت کرده (با علامت یا بدون علامت) و سبب تغییراتی در میزان جذب گلوکز می گردد که این افزایش متعاقباً سبب تشدید هیپرگلیسمی شده و در نتیجه یک مدار معیوب ایجاد می گردد (۱).

آمیلین Amylin یک هورمون پپتیدی همراه با انسولین است که از سلولهای بتای پانکراس ترشح می گردد. تصور می شود این هورمون به وسیله آهسته کردن سرعت تخلیه معده باعث کاستن سرعت جذب کربوهیدراتها می شود. در تخریب سلولهای بتا (دیابت نوع ۱) آتروفی یا خستگی مفروض آنها (دیابت نوع ۲) ترشح انسولین و آمیلین کاهش می یابد (۱).

۱-۱-۹ - ارتباط دیابت و بیماریهای قلبی - عروقی

بیماری قلبی - عروقی، علت اصلی مرگ ناشی از دیابت است (۳). از نظر بالینی بیش از ۶۰٪ بیماران دیابتی با سکتة قلبی از پای در می آیند. علاوه بر این، میزان زنده ماندن ۵ سال بعد از اولین آسیب قلبی کمتر از ۵۰٪ است (۵). دیابت باعث اختلال در پروفیل لیپیدی مخصوصاً باعث افزایش حساسیت پراکسیداسیون چربی ها می شود (۶). بر اساس فرضیات موجود این امر نقش مهمی در ایجاد عوارض آترو اسکروز در بیماران دیابتیک دارد (۷).

هیپرلیپیدمی عامل خطر اصلی بیماری های قلبی عروقی (CVD, Cardiovascular disease)^۱ و از مشکلات شایع در جامعه است (۸) که نه تنها به روش مستقیم بلکه به طور غیر مستقیم و از طریق تحریک تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن (OFR, Oxygen free radicals)^۲ در تشکیل و پیشرفت پلاکت های آترواسکلروزی و در نتیجه بیماری های عروق کرونر قلب (CHD, Coronary heart disease)^۳ موثر است (۱۰ و ۹). عوارض ناشی از آترو اسکروز که شامل بیماری های عروق کرونر و مغز و اندام ها است، در بیماران دیابتی شایع تر از سایرین می باشد و علت بیش از ۷۵ درصد مرگ و میر های بالغین دیابتی را تشکیل می دهد (۱۱).

اگرچه پاتونئوز بیماری های قلبی - عروقی در دیابتی ها چند عاملی است، فیروز بافتی یکی از شاخصه های اصلی این پاتونئوز است و بنابراین تجمع اضافی ECM نتیجه کلیدی این آسیب است (۱۲). کلاژن ۴ و فیبرونکتین ۱ یک ائتلافی را در اطراف سلولهای ماهیچه های صاف در جدار داخلی شریان ایجاد می کند (۱۳).

Cardiovascular disease - 1

Oxygen free radicals - 2

Coronary heart disease - 3

گلوکاتایون پراکسیداز پلاسما ۹۰ دقیقه بعد از آغاز برقراری جریان به بیشترین حد می رسد و پس از ۱۸ ساعت به سطح اولیه خود باز می گردد اما فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز قلب در حین مشروب شدگی مجدد تغییر قابل توجهی نمی یابد (۲۱).

۱-۱-۱-۱-۱-آنتی اکسیدانهای بدن

گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز و گلوکاتایون S-ترانسفراز سیتوزولی نیز از طریق کاهش سطح پراکسید یا تأمین منابع گلوتامین و NADPH برای آنزیمهای اولیه عمل می کنند (۲۲). گلوکاتایون، بیلی روبین، سلنیوم، روی، NADPH، بوتیل هیدروکسی آنیزول، مانیتول، بنزوات، هیستیدین، ترانسفرین، دی هیدرولپوئیک اسید، فرم احیاء کوانزیم Q، ملاتونین، اسیداوریک و گروه تیول پروتئینهای پلاسما نیز نقش دفاعی مهمی در برابر ROS ایفا می کنند. گلوکاتایون جزء مهمی از این سیستم است چون به طور مستقیم گونه های فعالی مانند پراکسیدهای لیپیدی را از بین می برد و نقش مهمی در متابولیسم گزنویوتیکها دارد. همچنین ویتامین های E, C را احیاء می کنند تا به عنوان آنتی اکسیدان عمل کنند (۲۳). ویتامین های E, C, کاروتن نیز از جمله آنتی اکسیدانهای آگزوژن موجود در رژیم غذایی می باشند و در حفظ و پایداری غشاء نقش دارند. فلاووپروتئینها که دسته ای از ترکیبات پلی فنولیک موجود در گیاهان می باشند نیز با خاصیت آنتی اکسیدانی خود اثرات ضد توموری، ایسکمی، آلرژی و التهابی از خود نشان می دهند و موجب مهار فعالیت آنزیمهای مونواکسیژناز، گزانتین اکسیداز، لیپواکسیژناز و سیکلواکسیژناز می گردند (۲۴).

۱-۱-۱-۱-۱-آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)

آنزیم سوپراکسید دیسموتاز که از خانواده متالوآنزیمها است و واکنش دیسموتاسیون تک الکترونی سوپراکسید به آب اکسیژنه را کاتالیز می کند. این واکنش نسبتاً کند است و وابسته به pH می باشد (۲۵ و ۲۶).

۱-۱-۱-۱-۱-۱۲-مس

این عنصر کمیاب ضروری جزء مهم آنزیمهایی چون سرولوپلاسمین، سیتوکروم اکسیداز، سوپر اکسید دیسموتاز ، فرواکسیداز II، مونوآمین و اکسیداز می باشد. بخش مهمی از این عنصر به کوپروپروتئینهای ناقل و ذخیره ای مانند سرولوپلاسمین، متالوتیونین و ترانس کوپرین متصل است و نتایج متناقضی در ارتباط با فعالیت آنتی اکسیدانی آن وجود دارد، به عنوان مثال مس به صورت آزاد توانایی شرکت در واکنش فنتون و تشکیل گونه های رادیکالی فعال را دارد (۲۷). سرولوپلاسمین گلوبولینی حاوی ۷ اتم مس می باشد که تقریباً ۹۵ درصد از کل مس موجود در گردش خون در ساختمان آن وجود دارد (۲۸). ۶ اتم از اتمهای مس در داخل این پروتئین قرار گرفته اند و اتم هفتم در قسمت خارجی مولکول قرار دارد. اتم خارجی همراه با سه اتم داخلی در انتقال الکترون شرکت می کنند (۲۹) و حذف یکی از اتمهای مس که به احتمال قوی اتم خارجی می باشد باعث از بین رفتن فعالیت پرواکسیدانی پروتئین می گردد (۳۰).

۱-۱-۱-۱-۱۳- محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs)

محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs = Advanced glycation end-products) تغییرات پروتئینها و لیپیدهایی هستند که بعد از تماس با قندهای آلدوز به صورت غیر آنزیمی گلیکوزیله و اکسیده می شوند (۳۱ و ۳۲). فرایندهای اولیه گلیکاسیون و اکسیداسیون منجر به تشکیل پایه های Schiff و محصولات Amadori می شود. گلیکاسیون بیشتر پروتئین ها و لیپیدها باعث تولید ملکولهایی با آرایش دوباره می شود که منتهی به تولید AGEs می شود (۳۱). تشکیل AGEs در بدن در شرایط هایپر گلیسمی و در طی افزایش سن به وجود می آید و در ایجاد آسیب به حالت فیزیولوژیکی قلب در بیماران دیابتی مشارکت می کند (۳۳ و ۳۴).

۱-۱-۱-۱-۱۴- داروهای ضد دیابت

۱-۱-۱-۱-۱۴- انسولین

اکثر فراورده های انسولین توسط روش های آنزیمی یا فن آوری نو ترکیب DNA تولید می شوند. براساس خواص فارماکودینامیک، انواع انسولین های موجود فعلی عبارتند از (۲):

(۱) سریع الاثر (Lispro)

(۲) کوتاه اثر (Rogular)

(۳) متوسط الاثر (NPH)

(۴) طولانی اثر (Ultralente)

۱-۱-۱-۱-۱۴-۲- داروهای خوراکی

در حال حاضر ۵ خانواده داروی خوراکی ضد دیابت وجود دارد که عبارتند از :

(۱) سولفونیل اوره (گلی بن گلامید) عمل اصلی این داروها تحریک ترشح انسولین درونی از سلولهای بتای لوزالمعده است.

داروهای مزبور همچنین سبب افزایش حساسیت سلولهای بتا به انسولین و کاهش مقاومت به انسولین می شوند

(۲) بی گوانیدین (متفورمین) که مکانیسم اصلی اثر دارو کاهش تولید کبدی گلوکز از طریق مهار گلوکونئوژنز می باشد. این

دارو باعث افزایش حساسیت سلولها به انسولین، افزایش گلیکولیز بی هوازی، افزایش برداشت و مصرف گلوکز توسط

عضلات و کاهش جذب روده ای گلوکز می گردد (۲)

(۳) مهارکننده های الفا گلوکوزیداز (آکاربوز، میگلیتول)، این داروها آنتاگونیست رقابتی آلفا- آمیلاز لوزالمعده و آنزیم های

آلفا- گلوکیداز حاشیه مسواکی پرزهای روده هستند و مانع از تجزیه کربوهیدراتهای مرکب در مجرای روده می شوند،

بنابراین جذب گلوکز را به تاخیر انداخته و میزان گلوکز پس از صرف غذا و اوج غلظت انسولین را کاهش می دهند (۲)

(۴) تiazolidinediones (روزینگلیتازون، پیوگلیتازون) که این داروها سبب کاهش مقاومت به انسولین، بهبود اثرات محیطی

انسولین کاهش هیپرگلیسمی (از طریق افزایش برداشت گلوکز و مصرف آن در بافتهای محیطی و کاهش تولید گلوکز کبدی)

می شوند.

(۵) مگلتینیدها که مکانیسم اثر داروها شبیه داروهای سولفونیل اوره، تحریک ترشح انسولین در لوزالمعده می باشد (۲).

۱-۲-۱-۱-بزرک

۱-۲-۱-۱-تعریف و تاریخچه

استفاده از گیاهانی که به صورت غذا و با هدف درمان مورد استفاده قرار می گیرند، اگر چه قدمتی تاریخی دارد اما همچنان جایگاه خود را در بین مردم حفظ کرده است و به عنوان یک درمان کمکی در کاهش خطر بیماری ها مورد قبول می باشند. (۳۵).

از جمله گیاهان دارویی که طبق گزارشات اثرات احتمالی سودمندی بر کاهش لیپیدهای خون دارد می توان به گیاه کتان (بزرک) با نام علمی *Linum usitatissimum* از جنس لینیوم و خانواده *Linaceae* اشاره کرد (۳۶) این گیاه یک ساله از تیره بزرک ۲ که قادر به رشد در شرایط آب و هوایی گرم و خشک ایران بوده و به صورت بوته ای رشد می کند و تنها گونه این خانواده است که از لحاظ تجارتي اهمیت فراوانی یافته است. (۳۷) این گیاه به نام های مختلفی از جمله *Flax* ، *Common flax* ، *Linseed flax* و غیره معروف است (۳۷-۳۹).

روغن دانه بزرک روغنی است زرد طلایی با طعم مشخص و ویژه، مزه آن شیرین با بوی خفیف و مخصوصی که شبیه بوی دانه بزرک می باشد. روغن بزرک حتی تحت برودت ۲۰- درجه سانتی گراد به صورت مایع باقی می ماند (۴۰).

۱-۲-۱-۱-مواد تشکیل دهنده

- ۱-روغن (۴۵-۴۰٪) (۴۱)
- ۲- پروتئین (۲۳-۳۴٪) (۴۱)
- ۳- کمپلکس لیگنان و فیبر (۴۲ و ۴۳)
- ۴-مواد معدنی و ویتامین ها (۴۲ و ۴۳)

۱-۲-۱-۱-روغن

میزان روغن دانه های بزرک ۳۰-۵۰٪ است که ۷۰-۵۴٪ از آن اسید لینولنیک (*Linolenic acid*) و همچنین حاوی ۳۰٪ اسید لینولئیک (*Linoleic acid*) و ۲۱-۱۲٪ اسید اولئیک (*Oleic acid*) است (۲۳، ۴۴ و ۴۵). در یک مطالعه از ۱۰۰ گرم دانه بزرک ۳۵ گرم روغن بزرک (ALA ۲۰/۷ گرم امگا-۳ و ۴/۹ گرم از LA امگا-۶) حاصل گردیده است (۴۶).

۱-۲-۱-۱-پروتئین و چربی

اسیدهای آمینه ضروری این گیاه شامل: متیونین (*Methionine*) ۲/۳٪ و تریپتوفان (*Tryptophan*) ۱/۹٪ می باشند (۴۷ و ۴۸ و ۴۹). چربی لسیتین (*Lecitin*) ۳/۸٪ است.

۱-۱-۲-۲-۳- کمپلکس لیگنان و فیبر

۱-۱-۲-۲-۳-۱- لیگنان

گروهی از فیتوکمیکال ها با خواص فیتواستروژنی می باشند و همانند ایزوفلاون ها ترکیبات پلی فنولیک غیر استروئیدی هستند که از نظر ساختار با استروژن ها در ارتباطند. کمپلکس لیگنان بزرگ شامل ۳۴-۳۸ درصد سکوایزولاریسی رزینول دی گلوکوزید (SDG, Secoisolariciresinol diglucoside)^۱، ۲۱-۱۵ درصد سینامیک اسید گلوکوزید و ۱۱-۹/۶ درصد هیدروکسی متیل گلوئاریک اسید (HMGA, Hydroxymethylglutaric acid)^۲ می باشد و HMGA و SDG اثر هیپولیپیدمیک دارند (۵۰).

۱-۱-۲-۲-۳-۲- فیبر

بزرگ حاوی سطوح بالای فیبر است که بویژه فیبرهای محلول موجود در آن احتمالاً در کاهش هیپرلیپیدمی مؤثرند (۳۸ و ۵۱). فیبرهای نامحلول حدود دو سوم کل فیبر است و فیبرهای محلول حدود یک سوم کل فیبرها می باشند مانند پکتین، موسیلاژ و صمغ (۵۳ و ۵۲).

۱-۱-۲-۲-۴- مواد معدنی و ویتامین ها

۱-۱-۲-۳- موارد استفاده از روغن بزرگ

۱-۱-۲-۳-۱- موارد استفاده غیر مرتبط با دیابت و بیماریهای قلبی - عروقی

از دانه بزرگ در صنایع تولید روغن صنعتی و خوراکی، صنایع تولید فراورده های غذایی، مصارف دارویی، و از فیبرهای موجود در ساقه های آن در صنایع تولید کاغذ بویژه در مواردی که تولید کاغذهای محکم و بادوام مانند کاغذ اسکناس مد نظر باشد، استفاده می شود (۵۴). روغن بزرگ به دلیل میزان اسید چرب غیر اشباع لینولنیک (بیش از ۵۰٪) و خاصیت خشک شونده سریع آن در صنایع مختلف کاربرد دارد، ولی روغن ژنوتیپ های جدید حاصل از موتاسیون با اسید لینولنیک کمتر از ۵٪ و لینولنیک حدود ۷۰٪ از نظر کیفیت اسیدهای چرب مشابه روغن آفتابگردان است و به مصارف خوراکی می رسد (۵۵ و ۵۱).

روغن این گیاه به منظور جلوگیری از پوسیدگی چوب و دیوارهای بتونی در اثر شرایط جوی مورد استفاده قرار می گیرد. در آمریکا و کانادا جهت جلوگیری از فرسایش جاده ها و پل ها در اثر استفاده از نمک، در آسفالت مخلوطی از روغن بزرگ و نفت (Kerosene) به نسبت ۱:۱ بکار می برند. الیاف کوتاه بزرگ روغنی جایگزین خوبی برای الیاف گیاه ژوت بوده که جهت تولید کفپوش ها بکار می روند (۵۶ و ۵۷). امروزه در کشورهای صنعتی جهت تولید صفحه کلاچ و ترمز وسایل نقلیه به خصوص قطارها، الیاف کتان را در یک ماده مخصوص پلاستیکی سخت ذوب نموده و بکار می برند (۵۸). در اثنای فرآیند و عمل آوری الیاف کتان در کارگاههای نخ ریزی مقداری مواد زائد باقیمانده ایجاد می شود که از آن ۴-۶٪ موم استخراج می شود. ترکیبات این موم به عنوان ترمیم ناراحتی های پوستی و تسکین سردرد و آرام بخش به مصرف می رسد (۴۷ و ۵۹).

^۱ Secoisolariciresinol diglucoside

^۲ Hydroxymethylglutaric acid

دانه بزرک همچنین در تولید فراورده های غذایی از جمله نان و کیک و به منظور بهبود خاصیت هضم و ارزش غذایی آن از جمله تأمین اسید چرب ضروری و غیر اشباع لینولنیک و همچنین به دلیل خواص دارویی وسیع آن استفاده می گردد (۴۱) و (۵۵).

برخی از بیماری هایی که ثابت شده اسید های چرب امگا ۳ (که در روغن بزرک فراوان وجود دارد) نقش مناسبی در بهبود آنها دارد، عبارتند از: بیماری های قلبی - عروقی، سرطان های سینه، پروستاتیت، پوست و روده بزرگ، پرتو درمانی، مشکلات مفصلی پوکی استخوان، میگرن و انواع سردرد ها، استرس، نا باروری، بیماری های گوارشی، اختلالات بینایی، سکنه و سرطان، دیابت، اختلالات معده ای - روده ای و برخی بیماری های دیگر (۳۷ و ۴۳).

۱-۱-۲-۳-۲- نقش روغن بزرک در درمان دیابت و بیماریهای قلبی ناشی از آن:

۱-۱-۲-۳-۲-۱-۱- نقش اسید آلفا لینولنیک (ALA) (چرب امگا-۳)

اسید آلفا لینولنیک موجود در روغن بزرک اثر محافظت کنندگی در برابر بیماری هایی از قبیل تصلب شرایین و بیماری های قلبی مشابه دارد. همچنین ALA موجب کاهش سطح کلسترول خون می شود (۴۲). از سوی دیگر مطالعات همه گیر شناختی (Epidemiologic) متعددی نشان داده اند که مرگ و میر ناشی از عوارض اترواسکلروز در جمعیت هایی که رژیم غذایی غنی از اسید چرب امگا-۳ دارند کمتر از معمول است (۶۰ و ۶۱). نتایج چندین کارآزمایی بالینی بزرگ نیز نشان داده است که غذاهای غنی از ALA بروز سکنه های غیر مهلک و مرگ و میر را کاهش می دهند (۶۲ و ۶۳ و ۶۴). همچنین برخی شواهد حاکی از آن است که اسید α - لینولنیک موجب کاهش سطح سرمی کلسترول تام، TG، LDL.C و نسبت LDL.C/HDL.C می شود (۵۲ و ۶۵) و در چند مطالعه حیوانی تاثیر روغن بزرک بر کاهش سطح سرمی کلسترول و تری گلیسرید گزارش شده و به اسید α - لینولنیک موجود در آن نسبت داده شده است (۳۵ و ۶۶). مکانیسم اثر هیپولیپیدمیک ALA ممکن است به دلیل افزایش ترشح کلسترول به صفرا و تخلیه ذخایر داخل کبدی کلسترول و در نتیجه افزایش سنتز و بازگردش کلسترول باشد. علاوه بر این دیده شده است که غذاهای غنی از ALA از طریق تحریک بتا - اکسیداسیون و مهار سنتز اسید چرب موجب کاهش تجمع چربی در کبد می شوند. همچنین ALA ممکن است که سنتز آپولیپوپروتئین B را مهار کند یا کاتابولیسم آن را افزایش دهد (۶۷). اثر اسید های چرب امگا -۳ بر بهبود کنترل قند خون ممکن است از طریق بهبود کاهش فعالیت آنزیم فسفاتیدیل ۳ کیناز و تخلیه پرتئین های حامل گلوکز $glut4$ در بافت چربی اعمال شود، به علاوه اسید های چرب امگا -۳ ممکن است باعث جلوگیری از کاهش بیان ژن $glut4$ در بافت چربی شوند. همچنین اسید های چرب امگا -۳ با زنجیره بلند (n-3 long chain pufa) از فعالیت و بیان ژن گلوکز ۶ فسفاتاز کبدی جلوگیری می کنند. این مسئله می تواند ممانعت اسید های چرب امگا-۳ از افزایش برون ده کبدی گلوکز را توجیه کند (۶۸). طبق نظریه Anderson اسید های چرب امگا-۳ باعث بهبود حساسیت به انسولین می شوند (۶۹).

مصرف اسید های چرب امگا-۳ از دو راه اثر رادیکال های آزاد را تعدیل می کنند. اول اینکه اسید های چرب امگا-۳ ممکن است سطح کاتالاز را در پراکسیزوم ها و سیتوپلاسم افزایش دهند و بنابر این موجب بهبود دفاع در برابر رادیکال های آزاد شوند. دوم اینکه مکمل یاری با اسید های چرب امگا-۳ موجب جایگزینی آنها به جای اسید های چرب PUFA می شود که

مورد حمله رادیکال های اکسیژن قرار گرفته اند (۷۰ و ۷۱). Barbos ادعا می کند که اسید های چرب امگا-۳ ممکن است با عمل کردن مانند دام های رادیکال های آزاد از انسان در برابر استرس اکسیداتیو حمایت کنند (۷۲).

۱-۱-۲-۲-۳-۲-۲-نقش فیبر:

همچنین بزرگ حاوی سطوح بالای فیبر است که بویژه فیبرهای محلول موجود در آن احتمالاً در کاهش هیپرلیپیدمی مؤثرند (۷۳ و ۳۷). حدود دو سوم فیبر موجود در بزرگ از نوع نا محلول است و فیبرهای محلول بزرگ ممکن است هیپرلیپیدمی و هیپرگلیسمی را کاهش دهند (۳۷ و ۵۰). نتایج یک متآنالیز نشان داد که فیبرهای غذایی سطح سرمی توتال کلسترول و LDL.C را کاهش می دهند و بر HDL.C نیز یک اثر کاهشی حاشیه ای و اندک اما معنی دار دارند (۷۴). برخی مطالعات بالینی نیز اثر هیپولیپیدمیک فیبرهای غذایی محلول مانند پکتین، موسیلاژ و صمغ را تایید کرده اند (۴۳ و ۵۲). اثر هیپوکلسترولمیک فیبرهای غذایی می تواند حاصل افزایش ترشح اسید صفراوی و کاهش جذب روده ای کلسترول غذایی باشد (۷۵ و ۷۶). صمغ و موسیلاژ از جمله فیبرهای محلول عمده موجود در بزرگ می باشند که طبق نتایج تحقیقات هر دو آنها به ویژه صمغ ممکن است نقش مهمی در اثر هیپوکلسترولمیک بزرگ داشته باشند (۷۵).

۱-۱-۲-۳-۲-۳-نقش لیگنان:

به نظر می رسد لیگنان ها از طریق کاهش اکسیداسیون LDL.C نقش حفاظتی علیه بیماری های قلبی عروقی داشته باشند (۷۵) تنها در یک مطالعه کاهش MDA سرم به میزان ۳۵ درصد توسط کمپلکس لیگنان بزرگ نشان داده شده است (۷۷). برخی از این ترکیبها مانند SDG همچنین به عنوان شلات کننده های رادیکال آزاد (بویژه هیدروکسیل و پروکسیل) عمل می کنند و از پراکسیداسیون اسید های چرب غیر اشباع و آسیب DNA جلوگیری می کنند (۷۸). لیگنان ها همچنین فعالیت های بیولوژیکی مهمی از جمله کاهش کلسترول سرم، تجمع پلاکت ها، خطر سرطان (بویژه سرطان سینه و پروستات) و نیز فعالیت آنتی اکسیدانی را دارند (۷۵). گزارش شده است که لیگنان ها فعالیت دو آنزیم کلیدی متابولیسم کلسترول یعنی α -7 هیدروکسیلاز و اسیل کوانزیم A کلسترول ترانسفراز را تنظیم می کنند (۵۷). اثر هیپوکلسترولمیک کمپلکس لیگنان استخراج شده از بزرگ نیز نشان داده شده است (۷۷). کمپلکس لیگنان بزرگ شامل ۳۴-۳۸ درصد سکوایزولاریسی رزینول دی گلوکوزید (SDG)^۱، ۲۱-۱۵ درصد سینامیک اسید گلوکوزید و ۱۱-۹/۶ درصد هیدروکسی متیل گلوئاریک اسید (HMGA)^۲ می باشد. SDG و HMGA اثر هیپولیپیدمیک دارند (۷۷). به نظر می رسد کمپلکس لیگنان- بزرگ بویژه سکوایزولاریسی رزینول دی گلوکوزید (SDG) بطور عمده مسئول خاصیت آنتی اکسیدانی بزرگ می باشد. همچنین سینامیک اسید موجود در بخش لیگنان بزرگ نیز دارای خاصیت آنتی اکسیدانی است (۶۲ و ۷۸). لیگنان ها آنتاگونیست های گیرنده PAF هستند (۷۶). Prasad در مطالعه خود در زمینه تاثیر SDG ایزوله شده از بزرگ بر پروفایل لیپیدی خرگوش، کاهش معنی دار TC، LDL.C، TC/HDL.C و LDL.C/HDL.C و افزایش HDL.C را

¹ - secoisolariciresinol diglucoside

² - hydroxymethyl glutaric acid

گزارش کرد (۷۸). SDG یک فیتواستروژن است و دیده شده که فیتواستروژن ها موجب کاهش سطح سرمی LDL.C,TC و TG و افزایش HDL.C می شوند (۷۹ و ۸۰).

۱-۳-۱-۱-تری انتاین (Triethylene tetramine dihydrochloride or (Trientine)

۱-۳-۱-۱-تعریف:

تری انتاین، شلاتوری با میزان سمیت پایین است و سالهاست که برای درمان بار اضافی مس استفاده می شود. (۸۲ و ۸۳). Trientine، به طور انتخابی به Cu^{2+} متصل می شود (۸۴ و ۸۵). اخیراً شلات کننده فلزات انتقالی (تری انتاین) برای بهبود تغییر وضع ماتریس خارج یاخته ای قلبی و عملکرد قلبی-عروقی در موشهای دیابتی (نوع ۱) که استرپتوزوتوسین به آنها القا شده بود، نشان داده شده است (۸۷-۸۵).

۱-۳-۲-تری انتاین و نقش دارویی آن در بیماریهای قلبی-عروقی متأثر از دیابت:

تری انتاین و شکننده های AGE و بازدارنده ها، رقیق کننده های قوی مس و تا حد کمتری آهن هستند و فشار اکسایشی را که فلزات، تشدید کننده آن هستند را مهار می کند (۸۸ و ۸۹). قبلاً در دیابت گزارش شده است که کاهش در قطر سلول بافت ماهیچه ای (۹۰) باعث کاهش اکتین F می شود و mRNA اکتین را نیز کاهش می دهد. به هر حال مکانیسمهای دقیق که به وسیله دیابت به قلب آسیب می رساند چندان روشن نشده است، اگرچه افزایش قندخون، *dyslipidemia* (۹۲) و فشارخون بالا نیز در این امر دخیل هستند. Cu آزاد بی نهایت فعال است (۹۳) طبق تحقیقات انجام گرفته شده افزایش Cu به بیماری قلبی ناشی از دیابت نسبت داده می شود که در اینجا بزرگ شدن بیش از حد بطن چپ (LV) قلب و افزایش میزان سکتة قلبی نسبت داده می شود (۹۴ و ۹۵). تحقیقات انجام گرفته نشان داده که تری انتاین بدون کاهش گلوکز خون ساختار و عملکرد قلب را در موشهای مبتلا به قلب بهبود می دهد (۹۶).

هم چنین تحقیقات انجام گرفته نشان داده که تا ۶ ماه تری انتاین توده Lv را در انسانهای مبتلا به دیابت با توجه به LVH قبل از نشانه بیماری کاهش می یابد که عامل خطر مهمی برای سکتة های قلبی و مرگ است (۹۵) همچنین بیشتر بیماران مبتلا به دیابت که با تری انتاین درمان شده اند فشار خون بالا داشته اند اما فشارخون انقباضی یا انبساطی یا HbA_{1c} را تغییر نمی دهد. این یافته ها بیانگر این است که تری انتاین می تواند در طبقه جدید مولکولهای درمانی برای سکتة قلبی دیابتها قرار بگیرد (۹۶).

دیابت محتوی کلاژن قلب را افزایش می دهد که به نقص انقباض قلب نسبت دارد. همچنین آسیب به اکتین F بعد از این مرحله از درمان با تری انتاین بهبود می یابد. بنابراین تری انتاین نقص انقباض و انقباض قلب را درمان می کند. یافته های افزایش انتگرین در قلب دیابتها و برگشت آن به وسیله تری انتاین از این نتیجه حمایت می کند (۹۷-۹۶).

ثابت شده است که در موشها و انسانهای مبتلا به دیابت بعد از درمان طولانی Trientine ساختار قلب بهبود می یابد. مکانیسمهای بالقوه عبارتند از: تولید دوباره اکتین F و نرمال کردن کلاژن، بنابراین در این مکانیسم آزاد شدن بیش از حد و

مرز Cu مبنی بر اینکه دیابت به قلب آسیب می‌رساند، پیچیده است (۹۸). Trientine سکنه قلبی را در موشهای مبتلا به دیابت کاهش می‌دهد (۹۹).

در مقایسه با موارد تحت کنترل درمان نشده، قلب دیابتها به طور محسوسی بازده قلب (CO) را کاهش می‌دهد که به طور مستمری با افزایش فشار بدتر می‌شود. در حالی که رابطه فشار انباشتگی بازده قلب (CO) در دیابتیایی درمان شده با تری انتاین نرمال بود. بنابراین هفت هفته استفاده از تری انتاین این رابطه را نرمال می‌کند و جریان عروق کرونری و شاهرگ را بهبود می‌بخشد. تری انتاین علیرغم افزایش قندخون مداوم، CO را در موشهای مبتلا به دیابت نرمال می‌کند. بنابراین افزایش آزادانه Cu به بیماری قلبی در دیابتها نسبت داده می‌شود (۱۰۰).

۲-۱- تعریف و بیان مسئله:

بیماری قلبی عروقی، علت اصلی مرگ ناشی از دیابت است از این رو جستجوی عوامل جدیدی که بتواند بیماری قلبی عروقی را در دیابت کاهش و در نتیجه از عوارض جانبی دیابت جلوگیری نماید ضروری است. با توجه به اینکه هیپرتری گلیسریدمی در بیماران دیابتی با بیماریهای قلبی - عروقی مرتبط می‌باشد، بنابراین هر عاملی که بتواند غلظت تری گلیسرید را در این بیماران کاهش دهد می‌تواند از پیدایش عوارض قلبی عروقی نیز پیشگیری نماید (۱۰۱ و ۱۰۲). لذا هدف از این پروژه بررسی تاثیر تجویز توام روغن بزرک و Trientine بر ظرفیت آنتی اکسیدانی پلاسما، سطح پلاسمایی مالون دی آلدئید، جلوگیری و بهبود ضایعات بافتی قلب و عروق در رتھای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین است و هدف کاربردی این پروژه استفاده از تجویز توام روغن بزرک و Trientine در کاهش اثرات جانبی بیماری دیابت می باشد.

۴-۱- اهداف و فرضیات

۴-۱-۱- هدف اصلی طرح:

تاثیر تجویز توام روغن بزرک و Trientine بر ظرفیت آنتی اکسیدانی پلاسما، سطح پلاسمایی مالون دی آلدئید، جلوگیری و بهبود ضایعات بافتی قلب و عروق در رتھای دیابتی شده با استرپتوزوتوسین است

۴-۱-۲- اهداف فرعی طرح:

۱- تعیین اثر تجویز توام روغن بزرک و Trientine بر میزان سطح پلاسمایی مالون دی آلدئید

۲- تعیین اثر تجویز توام روغن بزرک و Trientine بر میزان HbA1c خون پلاسما

۳- تعیین اثر تجویز توام روغن بزرک و Trientine بر میزان تری گلیسرید سرم

۴- تعیین اثر تجویز توام روغن بزرک و Trientine بر میزان کلسترول سرم

۵- تعیین اثر تجویز توام روغن بزرک و Trientine بر میزان LDL-C سرم

۶- تعیین اثر تجویز توام روغن بزرک و Trientine بر میزان VLDL-C سرم