

مطالعه تغییرات سرمی لیپوپروتئین a در موش های Sprague Dawley دیابتی القاء شده توسط استرپتوزوسین تحت درمان با عصاره آبی گیاه زرشک

مینا همتی^{۱*}، الهام ظهوری^۲، سمیه اصغری^۲

۱. استادیار بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۱۰

انجام اصلاحات: ۱۳۹۳/۱۱/۴

دریافت: ۱۳۹۲/۱۲/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: دیس لیپیدمی ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را در بیماران دیابتی افزایش می دهد. لیپوپروتئین a به عنوان حامل کلسترول و مهارکننده رقابتی پلاسمینوژن در سیستم انعقادی به عنوان یک ریسک فاکتور برای ابتلا به آترواسکلروز و یک عامل آتروژن در افراد دیابتی مد نظر می باشد. بر اساس مطالعات انجام گرفته، گیاه زرشک سطح تری گلیسرید و کلسترول خون را کاهش می دهد. از آنجائی که افزایش سطح کلسترول به ویژه لیپوپروتئین a خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی را در افراد دیابتی افزایش می دهد، لذا هدف از این مطالعه ارزیابی سطح سرمی لیپوپروتئین a در موش‌های دیابتی تحت درمان با عصاره آبی زرشک بوده است.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۱۵ سر موش به وسیله تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین (STZ) دیابتی شده و به مدت ۱۴ روز تحت درمان خوراکی عصاره آبی گیاه مورد نظر با دوزهای ۱۰۰ و ۲۵ mg/kg قرار گرفتند. در انتهای دوره درمان، موش ها به مدت ۱۲ ساعت ناشتا نگهداشته شده و سپس با استفاده از خون گیری از قلب، سطح سرمی لیپوپروتئین a، سطح سرمی گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول، HDL و LDL در گروه های مختلف سالم و دیابتی سنجیده شد و نتایج، با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و با کمک آزمون آماری کروسکال والیس مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: آنالیز داده ها نشان داد مصرف هر دو دوز خوراکی زرشک در موش های دیابتی، کاهش معنی داری در سطح سرمی تری گلیسرید، سطح سرمی گلوکز و VLDL ایجاد می کند ($P=0/01$). همچنین عصاره زرشک با هر دو دوز به کار رفته کاهش معنی داری در سطح سرمی لیپوپروتئین a در موش های دیابتی تحت درمان پدید آورد ($P=0/012$).

نتیجه گیری: مصرف خوراکی عصاره آبی زرشک برای کاهش تری گلیسرید و گلوکز سرم در دیابت تجربی موشی، موثر است. از آنجائی که گیاه زرشک باعث کاهش لیپوپروتئین a می گردد، این گیاه می تواند به عنوان یک عامل آنتی آتروژنیک مطرح گردد.

کلمات کلیدی: دیابت، تری گلیسرید، لیپوپروتئین a ، زرشک، سطح سرمی گلوکز

نویسنده مسئول: مینا همتی

آدرس: ایران، بیرجند، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی
ایمیل: minahemmati@bums.ac.ir

مقدمه

کودکان، نوجوانان و جوانان دیده می‌شود، سلول‌های تولید کننده انسولین در لوزالمعده به طور کلی از بین رفته که باعث افزایش گلوکز در خون می‌شود، در نتیجه سوخت و ساز قند در بدن مختل شده و قند خون از حد طبیعی بالاتر می رود که با پرنوشی و پرادراری همراه می باشد (۳). مطالعات نشان داده

بیماری دیابت یکی از مهم ترین مشکلات بهداشتی جهان و شایع ترین بیماری متابولیکی در انسان می باشد که منجر به اختلالاتی در متابولیسم قند، چربی و پروتئین می شود (۱). سن ابتلاء به این بیماری در ایران ۱۰ تا ۱۵ سال پایین تر از میانگین جهانی است (۲). در دیابت نوع یک که عمدتاً در

بیولوژیکی متعددی دارد که برای درمان بیماری های متابولیکی مانند هایپرلیپیدی، مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار می گیرد (۱۵). بر اساس مطالعات موجود میوه زرشک نقش ضد دیابتی داشته و سطح تری گلیسیرید و کلسترول خون را کاهش می دهد (۱۶). با توجه به اینکه دیابت ریسک ابتلا به بیماری های قلبی و عروقی را افزایش می دهد و لیپوپروتئین a یکی از این عوامل خطر می باشد، مطالعه حاضر با هدف تعیین خواص آنتی دیابتیک و آنتی آتروژنیک گیاه زرشک طراحی و اجرا شد.

روش بررسی:

- آزمایشات مربوط به حیوانات:

در این مطالعه مداخله ای ۲۵ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد Sprague Dawley با محدوده وزنی (۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم) از انیستیتو پاستور تهران خریداری شد. موش ها به منظور سازگاری به مدت یک هفته در شرایط کنترل شده از نظر میزان نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دما (در محدوده 22 ± 3 درجه سانتیگراد) در خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بیرجند نگهداری شد. از این تعداد موش، ۵ سر به عنوان گروه سالم کنترل در نظر گرفته شد. در این مطالعه به ۱۵ سر موش دیابتی نیاز بود، بدین منظور ۲۰ سر موش باقیمانده با استفاده از تزریق درون صفاقی (IP) استرپتوزوسین (STZ) با دوز ۶۰ میلی گرم نسبت به کیلوگرم وزن موش، دیابتی شدند (۱۷). یک هفته پس از تزریق استرپتوزوسین، خون گیری از دم موش ها انجام گرفت و با استفاده از دستگاه گلوکومتر، گلوکز خون موش ها اندازه گیری شد. مطالعات نشان داده اند که میزان نرمال قند خون در موش ها ۲۶۴-۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر پلاسما می باشد (۱۸). به همین دلیل در این مطالعه موش های با گلوکز خون بالای ۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر پلاسما به عنوان موش های دیابتی در نظر گرفته شدند. ۱۵ عدد موش دیابتی در ۳ گروه ۵ تایی تقسیم شدند: گروه های ۱ و ۲ عصاره آبی زرشک به ترتیب با غلظت ۲۵ و ۱۰۰ میلی گرم نسبت به کیلوگرم وزن موش به صورت خوراکی دریافت کرده و گروه ۳ بعنوان دیابتی کنترل در نظر گرفته شدند. گروه دیابتی کنترل و گروه سالم کنترل، در طی این دوره آب مقطر دریافت کردند.

عصاره های مورد نظر، به صورت خوراکی با استفاده از گاواژ به صورت روزانه و راس ساعت ۱۲ ظهر به موش های دیابتی تحت

است که در بیماری دیابت سطح اکسیدان ها و سیتو کین های پیش التهابی در ریه، کبد و قلب زیاد می شود. همچنین شدت آسیب اکسیداتیو توسط افزایش سطوح LPO (lipooxygenase) MPO (myeloperoxidase)، و کاهش سطح GSH (glutathione) و SOD (Superoxide Dismutase) در التهاب مشاهده شده است (۴). بیماران دیابتی مستعد دیس لیپیدی می باشند، به طوری که افزایش مقادیر لیپوپروتئین های پلاسما ریسک ابتلا به آترواسکلروز را در این بیماران افزایش می دهد (۵). از این رو دیابت به عنوان یکی از عوامل خطر بروز بیماری های قلبی محسوب می شود (۶). پژوهش های انجام شده در پلاسما با تشدید a مؤید آن است که غلظت بالای لیپوپروتئین ماده ای a آترواسکلروز مرتبط می باشد (۸ و ۷). لیپوپروتئین غنی از کلسترول در پلاسما انسان می باشد که در سال ۱۹۶۳ کشف شد (۹). محتوی و ساختار این ترکیب شبیه Berg توسط می باشد، ولی علاوه بر آپو (LDL) لیپوپروتئین با چگالی پایین (۱۰۰) دارای گلیکوپروتئینی به نام آپو آ می باشد (۱۰) که (B) متصل شده است (B) به وسیله پیوند دی سولفیدی به آپو (۱۱). زنجیره آپو حاوی اجزای مشابه پلاسمینوژن می باشد (۱۰) و از فعال شدن پلاسمینوژن توسط گیرنده هایش جلوگیری کرده و در نتیجه از فیبرینولیز لخته جلوگیری می کند و در روند a ترومبولیز اختلال ایجاد می کند (۹ و ۱۲). از این رو، لیپوپروتئین به عنوان یک عامل ترومبوژنیک محسوب می گردد و از آنجایی که حامل کلسترول است به عنوان یک عامل آتروژنیک نیز می تواند مطرح باشد (۱۳). بدین سبب کنترل سطح این لیپوپروتئین به همراه کنترل میزان قند خون، ریسک بیماری های قلبی را در افراد دیابتی کاهش خواهد داد. در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل کاهشنده قند خون است. از آنجایی که این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد نظیر افزایش ذخایر چربی و بروز شوک هیپوگلیسمیک هستند، نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کم تر احساس می گردد. بسیاری از گونه های گیاهی به واسطه داشتن خاصیت هیپوگلیسمیک، برای درمان دیابت قندی Berberis مورد استفاده قرار می گیرند. گیاه دارویی زرشک که بومی استان خراسان جنوبی می باشد حاوی مقادیر *vulgaris* زیادی برامین و بربرین است. برامین دارای خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی است (۱۴) و بربرین یک نمک چهار ظرفیتی از گروه آلکالوئیدهای ایزو کوئینولون است. این ماده فعالیت های

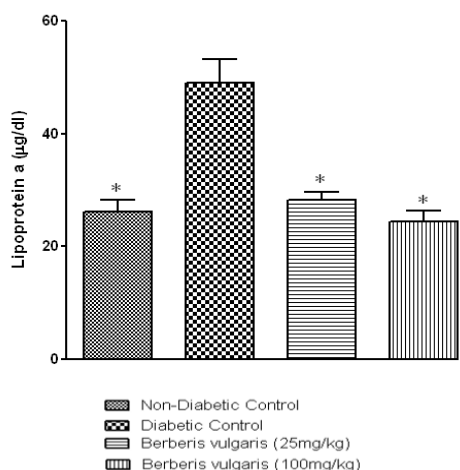
به صورت معنی داری کاهش دهد ($P=0/01$) (جدول شماره ۱)، کاهش سطوح کلسترول تام، LDL و افزایش سطح HDL در هر دو دوز استفاده شده مشاهده شد، ولی این تغییرات معنی دار نبود (جدول شماره ۱). سطح سرمی لیپوپروتئین a در گروه کنترل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل سالم، افزایش معنی داری نشان داد ($P=0/01$) (شکل شماره ۱). مصرف خوراکی عصاره زرشک توانست سطح سرمی لیپوپروتئین a را در هر دو گروه دریافت کننده عصاره کاهش دهد. این کاهش در هر دو گروه دریافت کننده عصاره آبی زرشک (۲۵ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) معنا دار بود ($P=0/012$) (شکل شماره ۱).

جدول شماره ۱: میانگین سطح سرمی گلوکز و پروفایل های چربی در گروه های مورد مطالعه

گروه ها	قند خون ناشتا	تری گلیسرید	کلسترول تام	HDL-C	LDL-C	VLDL
کنترل دیابتی	۵۶۰±۲۳	۱۶۸±۱۸	۹۸±۸/۸	۲۹±۷	۴۱±۷	۲۱±۸
کنترل سالم	۱۵۱±۲۸	۴۳±۱۰	۶۴±۷	۳۵±۶	۲۳±۱۱	۸/۸±۲
دیابتی + عصاره زرشک ۲۵ (mg/kg)	۱۸۰±۱۲	۵۲±۱۶	۷۷±۹	۳۹±۹	۳۰±۶	۱۶±۶
دیابتی + عصاره زرشک ۱۰۰ (mg/kg)	۲۰۳±۱۵	۴۹±۱۳	۶۹±۱۲	۳۵±۶	۲۱±۸	۱۰±۴

مقادیر ذکر شده در جدول بر مبنای واحد (mg/dl) سنجش شده اند.

داده ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین، برای ۵ سر موش در هر گروه بیان شده است.



شکل شماره ۱: اثر عصاره ی آبی گیاه زرشک بر سطح سرمی لیپوپروتئین a در موش های دیابتی شده توسط استرپتوزوسین

درمان خورانده شد. بعد از طی مدت درمان (۱۴ روز)، نمونه خون از قلب موش ها گرفته شد.

برای تهیه سرم، نمونه های خون به مدت ده دقیقه در ۲۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و سرم به دست آمده از هر نمونه در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی گراد تا موقع آزمایش نگهداری شد. سطح قند خون ناشتا، تری گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL با استفاده از کیت های مربوطه (پارس آزمون، ایران) و با روش رنگ سنجی اندازه گیری گردید. سطح سرمی لیپوپروتئین a با استفاده از روش الایزا و به کمک کیت اختصاصی لیپوپروتئین a (Eastabiopharm, China) سنجیده شد. آزمایشات در هر گروه دو بار تکرار گردید و میانگین آن در آنالیز آماری و رسم نمودار استفاده شد.

- روش تهیه عصاره :

جهت تهیه عصاره از میوه گیاه زرشک استفاده شد. میوه گیاه در دمای محیط و دور از تابش مستقیم خورشید خشک شده و با استفاده از آسیاب پودر گردید. برای تهیه عصاره آبی، پودر میوه زرشک را با نسبت ۱ به ۹ با آب مقطر مخلوط کرده (۵۰ گرم پودر در ۴۵۰ سی سی آب مقطر) و به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه جوشانده شد. پس از ۳ دقیقه سانتریفیوژ با ۲۰۰۰ دور در دقیقه، با استفاده از کاغذ صافی واتمن شماره یک (Sigma-Aldrich, USA) فیلتر و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد خشک گردید و تا زمان مصرف در شیشه های رنگی و دور از رطوبت نگهداری شد (۱۹).

- آنالیز آماری داده ها

مقایسه میانگین سطح سرمی گلوکز، لیپوپروتئین a، تری گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL در گروه های مختلف با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و آزمون کروسکال-والیس انجام گردید. برای رسم نمودارها از برنامه ۵ GraphPad Prism استفاده شد. $\alpha = 0/05$ به عنوان سطح معنی داری انتخاب شد.

یافته ها :

سطوح سرمی گلوکز، تری گلیسرید و VLDL در موش های گروه کنترل دیابتی در مقایسه با موش های گروه کنترل سالم افزایش معنی داری را نشان داد ($P=0/02$) (جدول شماره ۱).

عصاره زرشک در هر دو دوز استفاده شده توانست سطوح سرمی گلوکز، تری گلیسرید و VLDL را نسبت به گروه کنترل دیابتی

بحث و نتیجه گیری :

می باشد (۳۱). مطالعات *In vitro* نشان می دهد که بربرین باعث افزایش بیان گیرنده انسولین در سلول های کبدی انسان و سلول های ماهیچه اسکلتی موش صحرایی می شود (۳۲). همچنین مشاهده شده است که بربرین میتواند در محیط *In vitro* باعث حساسیت بیشتر به انسولین شود، که این اثر قابل مقایسه با متفورمین می باشد (۳۳ و ۳۴).

در مطالعه ی حاضر میانگین سطح سرمی تری گلیسرید در گروه های دریافت کننده عصاره آبی زرشک در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کمتر می باشد. مطالعات زیادی نشان داده است که بربرین موجود در زرشک باعث بهبود پروفایل لیپید سرم می شود (۳۵). بربرین پراکسیداسیون لیپیدها را مهار می کند و رادیکال های آزاد را به دام می اندازد (۳۶). همچنین نتایج مطالعات دیگر نشان می دهد که بربرین از طریق فعال کردن ۵ آدنوزین مونوفوسفات (AMP) کیناز، استیل کوآ کربوکسیلاز را مهار می کند و به دنبال آن سنتز لیپید کاهش می یابد (۳۷). بربرین از طریق افزایش باز سازی سلول های بتای پانکراس و افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدها اثرات محافظتی در درمان دیابت اعمال می کند (۳۸). مطالعات نشان می دهد که بربرین باعث افزایش گلوکز ترانسپورتر ۴ در سطح سلول های نرمال و حساس به انسولین می شود و فعالیت AMP کیناز مرتبط با گلوکز ترانسپورتر ۱ را افزایش می دهد (۳۹) و از این طریق باعث افزایش ورود گلوکز به داخل سلول ها و کاهش میزان گلوکز خون می گردد.

از آنجائی که عصاره آبی گیاه زرشک توانست سطح سرمی گلوکز را در موش های دیابتی کاهش داده و به سطح نرمال برساند و از سوی دیگر باعث کاهش سطح سرمی لیپوپروتئین a شود، و با علم به این که لیپوپروتئین a یکی از عوامل موثر در آترواسکلروزیس می باشد، می توان گیاه زرشک را به دلیل کاهش سطح سرمی لیپوپروتئین a در رت های دیابتی، به عنوان یک عامل آنتی آتروژن معرفی کرد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با کد ۶۰/۹۱ است. بدین وسیله از همکاری مسئولین محترم مرکز تحقیقات طب تجربی و معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بیرجند کمال تشکر را داریم.

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که سطح سرمی لیپوپروتئین a در گروه کنترل دیابتی بیشتر از گروه کنترل سالم است. مقالاتی در جهت افزایش سطح این مولکول در بیماری دیابت نوع یک ارائه شده است (۲۱ و ۲۰). مطالعات نشان داده اند که بین لیپوپروتئین a و هموگلوبین گلیکوزیله یک ارتباط مستقیم برقرار است (۲۱) و سطح $LP(a)$ در هایپر گلیسمی افزایش می یابد (۲۲). اندازه گیری لیپوپروتئین a نشان داد در گروه های دریافت کننده عصاره، سطح سرمی لیپوپروتئین a در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش داشته است. بر اساس مطالعات موجود افزایش سطح سرمی لیپوپروتئین a در بیماران دیابتی ریسک ابتلا به آترواسکلروز را در این بیماران افزایش می دهد (۵). میانگین سطوح سرمی گلوکز، تری گلیسرید و VLDL گروه های دریافت کننده عصاره آبی زرشک در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به صورت معنی داری کمتر می باشد. این نتایج هم سو با نتایج به دست آمده از مطالعات شیدفر و اشرف می باشد (۲۳ و ۲۴).

برای ایجاد مدل حیوانی دیابت، از تزریق درون صفاقی استرپتوزوسین استفاده می شود. استرپتوزوسین از طریق تخریب سلول های جزایر لانگرهانس باعث افزایش قند خون می گردد (۲۵). مطالعات نشان داده است که گیاه زرشک حاوی فلاونوئید کوئرستین می باشد (۲۶). کوئرستین می تواند باعث بازسازی جزایر لانگرهانس گردد، همچنین باعث افزایش فعالیت آنزیم های گلوکو کیناز و هگزوز کیناز کبدی موش های دیابتی تحت درمان می گردد (۲۷). از آنجایی که گیاه زرشک به خوبی توانسته است سطح قند خون موش های دیابتی را به حالت نرمال باز گرداند، می توان به این نتیجه رسید که مکانیسم کاهش قند خون توسط گیاه زرشک می تواند از طریق بازسازی سلول های بتا و افزایش ترشح انسولین باشد. این فرضیه نیاز به مطالعات بیشتر در زمینه هیستوپاتولوژی دارد.

مطالعات نشان داده است که گیاه زرشک اثرات مفیدی بر روی کبد رت های مبتلا به دیابت دارد و باعث تنظیم میزان قند خون از طریق تنظیم مسیر گلوکو نوژن و بدنال آن کاهش تولید قند و کاهش استرس های اکسیداتیو می شود (۲۸). میوه گیاه زرشک حاوی مقادیر زیادی از آنتی اکسیدان های طبیعی شامل آلکالوئید، فنول و فلاونوئیدها می باشد (۳۰ و ۲۹ و ۱۴). یکی از آنتی اکسیدان های طبیعی، آلکالوئیدی تحت عنوان بربرین



References:

1. Tazakori Z, Zare M, Mirzarahimi M. The effect of nutrition education on blood sugar level and macronutrients intake in IDDM patients in Ardabil, 1999. *Journal Of Ardabil University Of Medical Sciences (JAUMS)*. 2003;26(11):3160.
2. Genuth S, Alberti K, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26(11):3160.
3. Skvarca A, Tomazic M, Krhin B, Blagus R, Janez A. Adipocytokines and insulin resistance across various degrees of glucose tolerance in pregnancy. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(2):583-9.
4. Uyanik M, Albayrak A, Odabasoglu F, Karakus E, Ozden K, Polat B, et al. Effects of diabetes on cytokines and oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2012;58:OL1623-31.
5. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2002;287(19):2570-81.
6. Gossain VV, Aldasouqi S. The challenge of undiagnosed pre-diabetes, diabetes and associated cardiovascular disease. *International Journal of Diabetes Mellitus*. 2010;2(1):43-6.
7. Lip G, Jones A. Lipoprotein (a) and vascular disease: thrombogenesis and atherogenesis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1995;88(8):529-39.
8. Imhof A, Rothenbacher D, Khuseynova N, Hoffmeister A, Maerz W, Nauck M, et al. Plasma lipoprotein Lp (a), markers of haemostasis and inflammation, and risk and severity of coronary heart disease. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2003;10(5):362-70.
9. Nguyen V, McLaughlin MA. Coronary artery disease in women: a review of emerging cardiovascular risk factors. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2002;69(5):338-49.
10. Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ, McLean JW, Xu Q-T, Miller CG, et al. Partial amino acid sequence of apolipoprotein (a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1987;84(10):3224-8.
11. Siekmeier R, Scharnagl H, Kostner G, Grammer T, Stojakovic T, März W. Variation of Lp (a) plasma concentrations in health and disease. *The Open Clinical Chemistry Journal*. 2010;3:72-89.
12. Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein (a): insights into lipoprotein (a) assembly and pathogenicity. *Current opinion in lipidology*. 2004;15(2):167-74.
13. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2009;301(22):2331-9.
14. Ju H, Li X, Zhao B, Han Z, Xin W. Scavenging effect of berbamine on active oxygen radicals in phorbol ester-stimulated human polymorphonuclear leukocytes. *Biochemical pharmacology*. 1990;39(11):1673-8.
15. Cicero AF, Ertek S. Berberine: metabolic and cardiovascular effects in preclinical and clinical trials. *Nutr Diet Suppl*. 2009;1:1-10.
16. Gulfranz M, Mehmood S, Ahmad A, Fatima N, Praveen Z, Williamson E. Comparison of the antidiabetic activity of Berberis lyceum root extract and berberine in alloxan-induced diabetic rats. *Phytotherapy Research*. 2008;22(9):1208-12.
17. Gül Özkaya Y, Agar A, HACIOGLU G, YARGICOGU P. Exercise Improves Visual Deficits Tested by Visual Evoked Potentials in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Tohoku journal of experimental medicine*. 2007;213(4):313-21.
18. Gross DR. *Animal models in cardiovascular research*: Springer; 3rd ed. 2009 edition. ISBN-10: 0387959610
19. Mohebbali S, Nasri S, Kamalinejad M, Noori AS. Antinociceptive & anti-inflammatory effects of Berberis vulgaris L. root's hydroalcoholic extract and determination of its possible antinociceptive mechanism in male mice. *Journal of Paramedical Sciences*. 2011;2(4):12-18.
20. Nawawi HM, Muhajir M, Kian YC, Mohamad WNW, Yusoff K, Khalid B. Type of diabetes and waist-hip ratio are important determinants of serum lipoprotein (a) levels in diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2002;56(3):221-7.
21. Taskinen M-R. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1992;41(Supplement 2):12-7.
22. Levitsky LL, Scanu AM, Gould SH. Lipoprotein (a) levels in black and white children and adolescents with IDDM. *Diabetes care*. 1991;14(4):283-7.
23. Shidfar F, Ebrahimi S, Hosseini S, Heydari I, Shidfar S, Hajhasani G. The Effects of Berberis vulgaris Fruit Extract on Serum Lipoproteins, apoB, apoA-I, Homocysteine, Glycemic Control and Total Antioxidant Capacity in Type 2 Diabetic Patients. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. 2011;11(2):643-52 (Persian).
24. Ashraf H, Heydari R, Nejati V, Ilkhanipoor M. Preventive Effect of Berberis Integerrima on the Serum Levels of Glucose and Lipids in Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetes in Rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*. 2012;2(3):148-55 (Persian).
25. Wright Jr JR, Abraham C, Dickson BC, Yang H, Morrison CM. Streptozotocin dose-response curve in tilapia, a glucose-responsive teleost fish. *General and Comparative Endocrinology*. 1999;114(3):431-40.
26. Gundogdu M. Determination of Antioxidant Capacities and Biochemical Compounds of Berberis vulgaris L. Fruits. *Advances in Environmental Biology*. 2013;7(2):344-8.
27. Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2003;135(3):357-64 (Persian).
28. Singh J, Kakkar P. Antihyperglycemic and antioxidant effect of Berberis aristata root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2009;123(1):22-6.
29. Çekiç Ç, Özgen M. Comparison of antioxidant capacity and phytochemical properties of wild and cultivated red raspberries Rubus idaeus. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2010;23(6):540-4.
30. Stoclet J-C, Chataigneau T, Ndiaye M, Oak M-H, El Bedoui J, Chataigneau M, et al. Vascular protection by dietary polyphenols. *European journal of pharmacology*. 2004;500(1):299-313.
31. Fatehi M, Saleh TM, Fatehi-Hassanabad Z, Farrokhfal K, Jafarzadeh M, Davodi S. A pharmacological study on Berberis vulgaris fruit extract. *Journal of ethnopharmacology*. 2005;102(1):46-52 (Persian).
32. Kong W-J, Zhang H, Song D-Q, Xue R, Zhao W, Wei J, et al. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009;58(1):109-19.



33. Ko B-S, Choi SB, Park SK, Jang JS, Kim YE, Park S. Insulin sensitizing and insulinotropic action of berberine from *Cortidis rhizoma*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2005;28(8):1431-7.
34. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(5):712-7.
35. Doggrel SA. Berberine-a novel approach to cholesterol lowering: KONG W, WEI J, ABIDI P et al.: Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat. Med.* (2005) 12: 1344-1351. 2005.
36. Jin X-L, Shao Y, Wang M-J, Chen L-J, Jin G-Z. Tetrahydroprotoberberines inhibit lipid peroxidation and scavenge hydroxyl free radicals. *Acta pharmacologica Sinica*. 2000;21(5):477-80.
37. Brusq J-M, Ancellin N, Grondin P, Guillard R, Martin S, Saintillan Y, et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine. *Journal of lipid research*. 2006;47(6):1281-8.
38. Zhou J, Zhou S, Tang J, Zhang K, Guang L, Huang Y, et al. Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin-and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*. 2009;606(1):262-8.
39. Kim SH, Shin E-J, Kim E-D, Bayaraa T, Frost SC, Hyun C-K. Berberine activates GLUT1-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2007;30(11):2120-5.





Study of changes in lipoprotein (a) level in streptozotocin-induced diabetic rats treated with aqueous extract of berberis vulgaris

Mina Hemmati¹, Elham Zohoori², Somayeh Asghari²

1. Department of Biochemistry, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
2. School of Paramedicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Received: 2014.3.11

Revised: 2015.1.24

Accepted: 2015.2.1

Abstract

Background & Objective: Dyslipidemia increases the risk of developing cardiovascular diseases in diabetic patients. Lipoprotein a, as a cholesterol carrier and competitive inhibitor of plasminogen in the blood coagulation system is considered an atherogenic factor which increases the risk of developing atherosclerosis in diabetic individuals. Based on previous studies, Barberry is thought to lower cholesterol and triglyceride levels. Since increased cholesterol level, especially Lipoprotein a, increases the risk of cardiovascular diseases in people with diabetes, the aim of this study was to evaluate serum levels of Lipoprotein (a) in diabetic rats treated with aqueous extract of Barberry.

Method: In this experimental study, diabetes was induced in 15 mice by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) and then they were treated orally for 14 days with liquid extract of the said plant in doses of 25 and 100 mg/kg. At the end of the treatment period, mice were kept fasted for 12 hours and then by heart phlebotomy, serum levels of Lipoprotein a, serum levels of glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL were measured in normal and diabetic groups. The results were then analyzed using SPSS version 16, ANOVA and Tukey's test.

Results: Data analysis showed that the consumption of both oral doses of *Berberis vulgaris* (Barberry) in diabetic rats causes a significant reduction in serum levels of triglyceride, serum glucose and VLDL ($P=0.01$). The extract at both used doses also significantly reduced serum levels of lipoprotein (a) in treated diabetic rats ($P=0.012$).

Conclusion: Oral administration of the aqueous extract of *Berberis vulgaris* (Barberry) is effective for reducing triglyceride and glucose levels in diabetic mice. Since Barberry lowers Lipoprotein (a) levels, it can be considered as an anti-atherogenic factor.

Keywords: Diabetes, Triglyceride, Lipoprotein a, *Berberis vulgaris*, Serum glucose level

Corresponding Author: Mina Hemmati

Address: Department of Biochemistry, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

Email: minahemmati@bums.ac.ir

Please cite this paper as: Hemmati M, Zohoori E, Asghari S. Study of changes in lipoprotein (a) level in streptozotocin-induced diabetic rats treated with aqueous extract of berberis vulgaris. *Hakim Jorjani J.* 2015; 2(1):11-17.