



تأثیر عصاره هیدروالکلی شقایق کوهی (*Glaucium flavum Crantz*) بر هورمون‌های تیروئیدی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان

علیرضا بانسی (DVM)^{۱*}، اردوان نوروزی اصل (PhD)^۱، غلامحسین دریا (DVM)^{۲**}،

فرید هاشمی (DVM)^۲، سیده مریم موسوی (DVM)^۳

^۱ گروه علوم بالینی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، کازرون، ایران

^۲ باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، کازرون، ایران

^۳ گروه علوم بالینی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

(دریافت مقاله: ۹۷/۱۲/۱۸ - پذیرش مقاله: ۹۸/۲/۳۰)

چکیده

زمینه: اختلالات تیروئید از جمله بحث‌برانگیزترین عوارض دیابت به شمار می‌رود. با توجه به قابلیت گیاه شقایق کوهی در کاهش قندخون، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر مصرف خوراکی عصاره آبی- اتانولی شقایق کوهی و گلین کلامید بر هورمون‌های T3 و T4 سرمی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان در مقایسه با موش‌های سالم انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۵۶ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به طور تصادفی به هفت گروه ۸ تایی تقسیم شدند که شامل: شاهد سالم، سالم تیمار با عصاره شقایق کوهی با دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، شاهد دیابتی، دیابتی تیمار با عصاره با دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و دیابتی تیمار با گلین کلامید با دوز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم. دیابت با کمک تزریق داخل صفاقی تک دوز آلوکسان القاء گردید. پس از دوره سی روزه تیمار، نمونه‌های خون جمع‌آوری و غلظت سرمی T3 و T4 اندازه‌گیری و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: سطوح سرمی هورمون‌ها در گروه شاهد دیابتی نسبت به گروه شاهد سالم کاهش معنی‌داری داشته است ($P < 0.001$). میانگین هورمون T3 در گروه دیابتی تیمار با عصاره ۲۵۰ به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد دیابتی بود ($P < 0.001$). همچنین میانگین T4 در گروه تیمار با عصاره ۲۵۰ به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیابتی تیمار با دارو مشاهده شد ($P = 0.047$).

نتیجه‌گیری: عصاره شقایق کوهی می‌تواند عامل بهبود سطح سرمی T3 و T4 در مبتلایان به دیابت باشد. به منظور تعیین دقیق عوامل این بهبودی، مطالعات بیشتر بر روی ترکیبات اصلی این گیاه همچون گلوکوسین توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: دیابت، شقایق کوهی، هورمون تیروئیدی، موش صحرایی، آلوکسان

** کازرون، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، کازرون

مقدمه

دیابت یا مرض قند به عنوان مهم‌ترین و گسترده‌ترین اختلال هورمونی عصر حاضر، قریب به ۲۰۰ میلیون نفر از مردم جهان را مبتلا کرده است (۱). دیابت در اثر کاهش تولید انسولین در بدن یا کم‌شدن اثر انسولین در سوخت و ساز مواد قندی حاصل می‌شود. دیابت نوع ۱ یا دیابت وابسته به انسولین یکی از سه نوع عمده دیابت است که در نتیجه عدم توانایی پانکراس در تولید انسولین ایجاد می‌شود. نتیجه آنکه جذب گلوکز به عنوان سوخت اصلی سلول‌ها دچار اختلال شده از سویی افزایش میزان گلوکز خون باعث بروز مشکلات گسترده عروقی، کبدی، کلیوی، قلبی و غیره می‌شود (۲).

تیروکسین (Thyroxine; T4)، اصلی‌ترین محصول ترشحی غده تیروئید است که در حدود ۶ برابر تری‌یدوتیرونین (Triiodothyronine; T3) ترشح می‌شود. در حدود ۵۰ درصد از T3 در گردش خون مشتق از یدگیری آنزیمی T4 به وسیله بافت‌های خارج تیروئیدی می‌باشد و اساساً T3 فعال‌تر از T4 است. تیروکسین و تری‌یدوتیرونین، پس از ساخته شده در غده تیروئید وارد جریان خون می‌شوند (۳).

نقش هورمون‌های تولیدی تیروئید در هموستاز قند و چربی سال‌هاست که شناخته شده است. تحقیقات گسترده، ارتباط میان مسیرهای اختلال در عملکرد بخش درون ریز پانکراس و نیز غده درون ریز تیروئید رابه اثبات رسانده است (۴). همچنین مطالعات بالینی وجود ارتباط میان اختلالات تیروئیدی و مقاومت به انسولین را نشان داده‌اند (۵).

افزایش هورمون‌های تیروئیدی می‌توانند بر کنترل قندخون از طریق آسان کردن جذب گلوکز از روده، افزایش پاکسازی انسولین از خون و بهبود گلیکوزنولیز و

گلوکونئوژنز اعمال اثر کنند. نوسانات وضعیت تیروئید در بیماران دیابتی باعث می‌شود که افزایش شبانه هورمون TSH از بین برود و سطح T3 به علت اختلال در تبدیل محیطی T4 به T3 کاهش یابد (۶).

پیش از کشف انسولین و داروهای ضد دیابت رایج، بیماران دیابتی با گیاهان دارویی و درمان‌های سنتی معالجه می‌شدند. تاکنون تأثیر مثبت بیش از ۱۲۰۰ گیاه دارویی در کاهش میزان قند خون و یا کاهش عوارض ناشی از آن شناخته شده است (۷). با توجه به عوارض جانبی داروهای شیمیایی کنترل‌کننده قندخون از جمله، هیپوگلیسمی و کم‌کاری تیروئید و اثرات جانبی اندک گیاهان دارویی، گسترش پژوهش‌ها در میان این دسته از داروهای بالقوه منطقی به نظر می‌رسد (۸).

گونه شقایق کوهی (*Glaucium flavum Crantz*) که به شقایق شاخ‌دار زرد (*Yellow Horne Puppy*) و یا کلاتین معروف است، مربوط به تیره‌ی شقایان (*Papaveraceae family*) از راسته‌ی آلاله‌سانان می‌باشد (۹ و ۱۰).

خواص دارویی این گیاه به واسطه حضور آلکالوئیدهای مهمی از جمله گلوکسین، پروتونین و سانگیونارین و غیره به اثبات رسیده است که از پودر خشک ساقه‌ی گیاه آسیاب شده به‌دست می‌آید (۱۱). سرده شقایق از تیره خشخاش به دلیل اهمیت دارویی و اقتصادی که دارد در دنیا مورد توجه می‌باشد. مصارف درمانی شقایق کوهی گوناگون است، از جمله برای آسسه دندان، آنژین، آسم، برونشیت، سیاه سرفه و بیخوابی به کار می‌رود (۱۲). از جوشانده شقایق برای غرغره به منظور تسکین ناراحتی‌های مخاط دهان استفاده می‌شود. وجود آلکالوئیدهای مهمی از جمله گلوکسین، کلرتین، پروتونین، سانگیونارین و مواد رزینی و پکتینی و ماده دیگری بنام گلوکوپیکرین، در ساقه شقایق گزارش شده

مواد و روش‌ها

روش عصاره‌گیری: اندام‌های هوایی گیاه را پودر کرده و پودر گیاه را درون ارلن ریخته و به آن به نسبت پنجاه پنجاه آب و الکل ۹۶ درصد (ساخت ایران) اضافه، به مدت ۷۲ ساعت خیسانده و صاف شد؛ سپس در دستگاه تقطیر در خلاء در دمای ۵۰ درجه و سرعت چرخش ۷۰ دور در دقیقه گذاشته که آب و الکل آن تبخیر شده و یک شیره قهوه‌ای غلیظ باقی بماند. به منظور دستیابی به غلظت مصرفی مورد نظر، مقادیر مشخصی از عصاره با سرم فیزیولوژی ترکیب شده و سوسپانسیون حاصل با کمک گاوآژ به صورت روزانه به حیوانات خورانده شدند.

گروه‌بندی حیوانات: حیوانات مورد استفاده در این مطالعه تجربی، ۵۶ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم و سن حدود ۳-۲/۵ ماه بوده که از خانه پرورش حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه گردید و در همان مرکز نگهداری شدند. سپس به طور تصادفی به ۷ گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند: شاهد سالم، سالم تیمار شده با عصاره خوراکی با دوز روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر حسب وزن بدن (سالم+۲۵۰)، سالم تیمار شده با عصاره خوراکی با دوز روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر حسب وزن بدن (سالم+۵۰۰)، شاهد دیابتی، دیابتی‌های درمان شده با عصاره با دوز روزانه ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر حسب وزن (دیابتی+۲۵۰)، دیابتی‌های درمان شده با عصاره خوراکی با دوز روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر حسب وزن (دیابتی+۵۰۰)، دیابتی‌هایی درمان شده با داروی گلیبن‌کلامید با دوز روزانه ۵ میکروگرم بر کیلوگرم بر حسب وزن (دیابتی+دارو). در تمام طول دوره کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید.

القای دیابت تجربی: ابتدا با هدف افزایش اثرگذاری،

اثرات ضدمیکروبی گیاهان تیره خشخاش از جمله شقایق به آلکالوئیدهای بنزوکینونی آن‌ها نسبت داده شده است (۱۳). در توضیح برخی از این اثرات می‌توان به مکانیسم‌های بلاک کانال‌های کلسیمی در عضلات صاف برونش‌ها اشاره نمود (۱۴). از سویی دیگر، گلوکسین به عنوان آنتاگونیست گیرنده دوپامین و نیز مهارکننده غیررقابتی ایزوآنزیم PDE4 قلمداد می‌شود که با هیدرولیز cAMP تنظیم تنوس ماهیچه‌ای برونش‌ها را در انسان موجب می‌شود (۱۲).

در مطالعات گذشته، گیاهان دیگری مانند *Glaucium* و *Anemone coronaria acutidentatum* با بهره‌گیری از ترکیباتی مشابه، بالاخص گلوکسین خواص کاهندگی قندخون، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، سرکوب التهاب و غیره را به نمایش گذاشته‌اند می‌توان انتظار داشت که گیاه شقایق کوهی نیز بتواند قابلیت‌های احتمالی مشابهی را بروز دهد (۱۵ و ۱۶).

آلوکسان یک آنالوگ سمی گلوکز است که با انتقال توسط کانال (Glucose Transporter 2; GLUT2) به سلول‌های بتای پانکراس، درون سلول‌ها مجتمع شده و در حضور تیول‌ها باعث ایجاد گروه‌های (Reactive Oxygen Specious; ROS) شده و با نابودی سلول‌های بتای پانکراس دیابت را القاء می‌کند (۱۷).

با توجه به اینکه، قابلیت‌های کاهندگی قند و چربی خون و نیز خواص ضد دیابتی این گیاه در مطالعات گذشته به اثبات رسیده است (۱۸)؛ لذا در مطالعه حاضر بر آن شدیم تا به بررسی تأثیر عصاره خوراکی گیاه شقایق کوهی و گلیبن‌کلامید بر هورمون‌های تیروئیدی T3 و T4 در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با آلوکسان منوهیدرات در مقایسه با موش‌های سالم بپردازیم.

حیوانات به مدت ۸ ساعت تحت محرومیت غذایی قرار گرفتند، سپس با تزریق داخل صفاقی تک دوز از ماده آلوکسان منوهیدرات (Sigma، آمریکا) به میزان ۱۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، دیابت در گروه‌های هدف القاء گردید. ۷۲ ساعت بعد از تزریق آلوکسان، میزان قندخون با خون‌گیری از انتهای دم توسط دستگاه گلوکومتر (Easygluco، کره جنوبی) اندازه‌گیری و ارقام بالاتر از ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان دیابتی تلقی گردیدند. **نمونه‌گیری و آزمایش‌های بیوشیمیایی:** در پایان دوره یک ماهه، موش‌ها به صورت استنشاقی با ماده بیهوش کننده ایزوفلوران با غلظت ۵ درصد در وضعیت بیهوشی عمومی قرار گرفته و با کمک سرنگ‌های ۵ سی سی از بطن چپ خون‌گیری به عمل آمد. خون‌های جمع‌آوری شده جهت تهیه سرم در دستگاه سانتریفیوژ (sigma301 loborzentrifugen gmbh؛ آلمان) با دور ۳۰۰۰ و به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. مقدار ۱ سی سی از سرم نمونه‌ها به وسیله پیت پاستور (ساخت ایران) به میکروتیوب (Eppendorf، آلمان) منتقل و تا زمان انتقال آن‌ها به آزمایشگاه جهت سنجش T3 و T4 در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئیدی (T3 و T4): هورمون‌های تیروئیدی به روش رادیوایمونواسی (Radio Immunoassay, RIA) با استفاده از دستگاه شمارشگر گاما (RIA 1000، آمریکا) اندازه‌گیری شد. در این روش نمونه‌ها با محلول رقیق کننده T3 و T4 که حاوی ید ۱۲۵ نشاندار است، تا رقت ۱/۱۰ رقیق و پس از ۲ ساعت انکوباسیون در دمای اتاق، به مدت یک دقیقه توسط دستگاه شمارشگر گاما شمارش شد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های T3 و T4 در نرم افزار SPSS ویرایش ۲۲ با

استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی tukey مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و در تمام مقایسه‌ها P value کمتر از ۰/۰۵ مبنای معنی‌داری تفاوت میان داده‌ها عنوان شد. نمایش داده‌ها نیز به صورت میانگین \pm انحراف معیار (mean \pm SD) بود.

یافته‌ها

مقایسه نتایج هورمون T3 با کمک آنالیز واریانس یک‌طرفه حاکی از معنی‌دار بودن تفاوت میان گروه‌ها بوده است ($P < 0/001$).

نتایج هورمون T3: میانگین‌های به‌دست آمده برای گروه‌های سالم یعنی شاهد سالم، سالم+۲۵۰ و سالم+۵۰۰ تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0/05$). آنگونه که انتظار می‌رفت، میانگین گروه شاهد دیابتی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد سالم کاهش یافت ($P < 0/001$). همچنین غلظت این هورمون در گروه‌های دیابتی+۲۵۰ و دیابتی+۵۰۰ به‌طور معنی‌داری بیش از گروه شاهد دیابتی بود ($P < 0/001$). حال آنکه این افزایش غلظت همچنان به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه شاهد سالم باقی ماند ($P = 0/041$). از طرفی، مقایسه دو به دوی گروه‌های دیابتی تحت درمان یعنی، دیابتی+۲۵۰ با دیابتی+۵۰۰ همچنین دیابتی+۲۵۰ با دیابتی+دارو و نهایتاً دیابتی+۵۰۰ با دیابتی+دارو فاقد تفاوت معنی‌دار گزارش گردید ($P > 0/05$). (جدول ۱ و ۲)

مقایسه نتایج هورمون T4 با کمک آنالیز واریانس یک‌طرفه معنی‌دار بودن تفاوت میان گروه‌ها را نشان می‌داد ($P < 0/001$).

نتایج هورمون T4: مشابه با نتایج هورمون قبلی، مقایسه گروه‌های سالم از جمله شاهد سالم، سالم+۲۵۰ و سالم+۵۰۰ فاقد تفاوت معنی‌داری بود ($P > 0/05$). لیکن

مقایسه گروه شاهد سالم و شاهد دیابتی وجود یک کاهش معنی دار را نشان می دهد ($P < 0/001$). به طور مشابه، میانگین های به دست آمده برای هر سه گروه دیابتی تحت درمان یعنی گروه های دیابتی +۲۵۰، دیابتی +۵۰۰ و دیابتی +دارو نسبت به گروه شاهد دیابتی در سطح ($P < 0/001$) افزایش یافت. در همین حال، در مقایسه گروه دیابتی +۲۵۰ و شاهد سالم نیز تفاوت معنی داری مشاهده گردید ($P = 0/014$)؛ همچنین در مقایسه گروه دیابتی +۵۰۰ و شاهد سالم نیز تفاوت

سطحی مشابه معنی دار بود ($P = 0/010$). اما مقایسه میان دو گروه دیابتی +۲۵۰ و دیابتی +۵۰۰ بی معنی بود ($P > 0/05$). مقایسه میان دو گروه دیابتی +۲۵۰ و دیابتی +دارو نشان از معنی دار بودن غلظت بیشتر گروه تیمار با عصاره بوده است ($P = 0/047$)، همچنین نتایج مقایسه دو گروه دیابتی +۵۰۰ و دیابتی +دارو تفاوت معنی داری در همین حدود را نشان می دهد ($P = 0/031$). (جدول ۱ و ۳).

جدول ۱) مقادیر بدست آمده (میانگین \pm انحراف معیار) برای دو هورمون T3 و T4 در ۷ گروه (n=8)						
گروه						هورمون ها
شاهد سالم	سالم + ۲۵۰	سالم + ۵۰۰	شاهد دیابتی	دیابتی + ۲۵۰	دیابتی + ۵۰۰	دیابتی + دارو
۰/۹۶ \pm ۰/۰۷۴	۱/۰ \pm ۰/۱۰۶	۱/۱۰ \pm ۰/۱۴۱	۰/۴۰ \pm ۰/۰۷۵	۰/۶۷ \pm ۰/۰۷	۰/۷ \pm ۰/۰۷۵	۰/۶۰ \pm ۰/۰۹۲
۵/۲۵ \pm ۰/۳۰۲	۵/۴۸ \pm ۰/۱۶۴	۵/۶ \pm ۰/۳۱۶	۲/۰۳ \pm ۰/۳۲۹	۳/۹ \pm ۰/۳۷	۳/۹۲ \pm ۰/۶۴	۳/۲۷ \pm ۰/۲۶۸
						(ng/ml)T3
						(ng/ml)T4

جدول ۲) نتایج مقایسه دو به دوی میانگین غلظت های بدست آمده از هورمون T3					
مقایسه دویه دوی گروه ها	P-Value	مقایسه دویه دوی گروه ها	P-Value	مقایسه دویه دوی گروه ها	P-Value
شاهد سالم و سالم + ۲۵۰	۰/۹۹۲	سالم + ۲۵۰ و شاهد دیابتی	< ۰/۰۰۱	سالم + ۵۰۰ و دیابتی + دارو	< ۰/۰۰۱
شاهد سالم و سالم + ۵۰۰	۰/۰۷۳۲	سالم + ۲۵۰ و دیابتی + ۲۵۰	< ۰/۰۰۱	شاهد دیابتی و دیابتی + ۲۵۰	< ۰/۰۰۱
شاهد سالم و شاهد دیابتی	< ۰/۰۰۱	سالم + ۲۵۰ و دیابتی + ۵۰۰	< ۰/۰۰۱	شاهد دیابتی و دیابتی + ۵۰۰	< ۰/۰۰۱
شاهد سالم و دیابتی + ۲۵۰	۰/۰۴۱	سالم + ۲۵۰ و دیابتی + دارو	< ۰/۰۰۱	شاهد دیابتی و دیابتی + دارو	۰/۰۲۰
شاهد سالم و دیابتی + ۵۰۰	۰/۰۱۰	سالم + ۵۰۰ و شاهد دیابتی	< ۰/۰۰۱	دیابتی + ۲۵۰ و دیابتی + ۵۰۰	۰/۹۸۱
شاهد سالم و دیابتی + دارو	< ۰/۰۰۱	سالم + ۵۰۰ و دیابتی + ۲۵۰	< ۰/۰۰۱	دیابتی + ۲۵۰ و دیابتی + دارو	۰/۴۰۳
سالم + ۲۵۰ و سالم + ۵۰۰	۰/۳۰۷	سالم + ۵۰۰ و دیابتی + ۵۰۰	< ۰/۰۰۱	دیابتی + ۵۰۰ و دیابتی + دارو	۰/۳۰۷
نتایج تست تعقیبی توکی: معنی دار بودن تفاوت میانگین ها با ($P < 0/05$).					

جدول ۳) نتایج مقایسه دو به دوی میانگین غلظت های بدست آمده از هورمون T4					
مقایسه دویه دوی گروه ها	P-Value	مقایسه دویه دوی گروه ها	P-Value	مقایسه دویه دوی گروه ها	P-Value
شاهد سالم و سالم + ۲۵۰	۰/۴۰۶	سالم + ۲۵۰ و شاهد دیابتی	< ۰/۰۰۱	سالم + ۵۰۰ و دیابتی + دارو	< ۰/۰۰۱
شاهد سالم و سالم + ۵۰۰	۰/۳۵۰	سالم + ۲۵۰ و دیابتی + ۲۵۰	< ۰/۰۰۱	شاهد دیابتی و دیابتی + ۲۵۰	< ۰/۰۰۱
شاهد سالم و شاهد دیابتی	< ۰/۰۰۱	سالم + ۲۵۰ و دیابتی + ۵۰۰	۰/۰۰۲	شاهد دیابتی و دیابتی + ۵۰۰	< ۰/۰۰۱
شاهد سالم و دیابتی + ۲۵۰	۰/۰۱۴	سالم + ۲۵۰ و دیابتی + دارو	< ۰/۰۰۱	شاهد دیابتی و دیابتی + دارو	< ۰/۰۰۱
شاهد سالم و دیابتی + ۵۰۰	۰/۰۱۰	سالم + ۵۰۰ و شاهد دیابتی	< ۰/۰۰۱	دیابتی + ۲۵۰ و دیابتی + ۵۰۰	۱/۰
شاهد سالم و دیابتی + دارو	۰/۰۱۱	سالم + ۵۰۰ و دیابتی + ۲۵۰	< ۰/۰۰۱	دیابتی + ۲۵۰ و دیابتی + دارو	۰/۰۴۷
سالم + ۲۵۰ و سالم + ۵۰۰	۰/۹۰۸	سالم + ۵۰۰ و دیابتی + ۵۰۰	۰/۰۰۱	دیابتی + ۵۰۰ و دیابتی + دارو	۰/۰۳۱
نتایج تست تعقیبی توکی: معنی دار بودن تفاوت میانگین ها با ($P < 0/05$).					

از یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که تنها گروه دیابتی تیمار شده با عصاره ۵۰۰ به گروه سالم کنترل در میزان هورمون‌های تیروئیدی نزدیک است.

بحث

بیماری دیابت مجموعه‌ای از اختلالات پیچیده در متابولیسم پروتئین، چربی و کربوهیدرات‌ها می‌باشد که در اثر کمبود یا کاهش نسبی انسولین و یا کاهش حساسیت بافت‌ها نسبت به انسولین ایجاد می‌شود. افزایش گلوکز خون به نوبه خود، شروع یک سری از واکنش‌های آبشاری را القاء می‌کند که در نهایت منجر به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد از جمله ROS در خون و بافت‌های گوناگون بدن می‌شود. این ترکیبات به علت داشتن قدرت واکنش شیمیایی بالا موجب صدمات سلولی و بافتی می‌شوند (۱۹). شاخص‌ترین اختلال گزارش شده از تأثیر دیابت بر غده تیروئید، عارضه هیپرتیروئیدی است (۲۰). با توجه به عوارض داروهای شیمیایی و نیز موارد منع مصرف در بیماران کبدی و کلیوی، می‌توان از جایگزین‌های گیاهی که ارزان‌تر، در دسترس‌تر و با عوارض کمتری می‌باشد استفاده کرد (۲۱).

از مهم‌ترین نتایج به‌دست آمده در این مطالعه، افزایش معنی‌دار سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی در گروه‌های دیابتی تیمار با عصاره شقایق کوهی، مستقل از دوز و نیز افزایش معنی‌دار غلظت هورمون T4 در گروه تیمار با عصاره نسبت به گروه تیمار با دارو بوده است. همچنین مقایسه نتایج به‌دست آمده از گروه شاهد سالم و گروه‌های سالم تیمار با عصاره نشان دهنده عدم تأثیر مصرف خوراکی شقایق کوهی در موش‌های صحرایی سالم بود.

در این مطالعه، کاهش ثبت شده از غلظت هورمون‌های T3 و T4 در گروه شاهد دیابتی در قیاس با گروه شاهد

سالم کاملاً مشهود بود و یافته‌های مطالعات قبلی را تأیید می‌کند. مکانیسم‌های متعددی برای تحلیل این واقعه مطرح شده است؛ از آن جمله، می‌توان به آسیب اکسیداتیو به غشای دستگاه گلژی و شبکه آندوپلاسمی و در نتیجه کاهش ترشح T4 از فولیکول‌های تیروئید اشاره کرد (۲۲).

همچنین فرضیات دیگری درباره سازوکار مولکولی همراهی دیابت و اختلالات غده تیروئید از جمله هایپوتیروئیدیسم مطرح شده است. از آن جمله، مسیر بیان سایتوکاین‌های التهابی توسط فاکتور رونویسی هسته‌ای NF- κ B است که ارتباط آشکاری با استعداد ابتلا به دیابت و نیز ظهور علائم جانبی آن دارد (۲۳). وانگ (Wang) و همکاران در مطالعه بر روی دارویی از طب سنتی چین با نام Jinlida دریافتند، بهبود سطح هورمون‌های تیروئیدی سرم، مقارن کاهش بیان ژن NF- κ B در آن غده به وقوع می‌پیوندد (۲۴). از دیگر فاکتورهای التهابی فعال در مسیرهای منتج به دیابت و هایپوتیروئیدیسم، سایتوکاین‌های التهابی IL6 و TNF- α است؛ به نحوی که واجنر (Wajner) و همکاران ادعا می‌کنند IL6 به تنهایی مسئول مهار سنتز T4 است (۲۵). دهقانی و همکاران نیز، در یک کارآزمایی بالینی بر روی مشتق گیاهی زووترول، ترکیب مذکور را بخاطر آثار ضدالتهابی و ضداسایشی، مهار کننده عارضه هایپوتیروئیدی ناشی از دیابت می‌دانستند (۶).

مهم‌ترین و شناخته شده‌ترین ترکیبات مولکولی موجود در گیاه شقایق کوهی همان ترکیبات آلکالوئیدی آن مانند بولبوکاپائین بربرین و شاخص‌ترین آن‌ها یعنی گلوکسین هستند. مهم‌ترین عملکردهای شناخته شده این ترکیبات، سرکوب واسطه‌های التهاب است (۲۶). کانگ (Kange) و همکاران مشاهده نمودند که گلوکسین مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی سینه را متوقف می‌کنند. این

نتیجه‌گیری

عصاره شقایق کوهی می‌تواند در مقابله با آثار زیان‌بار دیابت بر غده تیروئید، سطح سرمی هورمون‌های T3 و T4 را حفظ نماید. تصور ما بر این است که این خاصیت به واسطه آلکالوئید این گیاه از جمله گلوکسین و البوکاپرین می‌باشد.

این مقاله تحت حمایت مالی هیچ مؤسسه یا سازمانی نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

پژوهشگران ادعا نمودند که این خاصیت گلوکسین به واسطه اثر مهارى بر ژن NF- κ B بوده است (۲۷). همچنین گیورگوسکا (Gyorkovska) و همکاران در مطالعه اثر گلوکسین بر روی التهابات مفاصل، قابلیت تسکین دهندگی التهاب با واسطه سرکوب فاکتورهای IL6 و TNF- α را به این ترکیب استخراج شده از عصاره شقایق کوهی نسبت دادند (۲۸).

جمع‌بندی یافته‌های این پژوهشگران و مقایسه آن با نتایج حاصل از گروه‌های دیابتی تیمار با عصاره شقایق کوهی این نتیجه را به دست می‌دهد که عامل پیشگیری‌کننده از کاهش شدید در غلظت هورمون‌های تیروئیدی درموش‌های مبتلا به دیابت القاء شده با آلوکسان درواقع همان ترکیبات آلکالوئیدی گیاه می‌باشد.

References:

1. Sugahara M, Tanaka T, Inagi R, et al. Diabetic Kidney Disease. In: Yamagishi S, editors. Diabetes and Aging-related Complications. Springer, 2017, 1-17.
2. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology. 14th ed. Philadelphia: Saunders, 2012, 343-5.
3. Hall JE. 2015. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Elsevier Health Sciences. 2015, 862.
4. Xu M, Bi Y, Cui B, et al. The New Perspectives on Genetic Studies of Type 2 Diabetes and Thyroid Diseases. Current Genom 2013; 14(1): 33-48.
5. Ambadiari V, Mitrou P, Maratou E, et al. Thyroid Hormones are Positively Associated with Insulin Resistance Early in the Development of Type 2 Diabetes. Endocrine 2011; 39(1): 28-32.
6. Dehghani F, Kalantar Hormozi M, Nabipour I, et al. Effects of Short Term Resveratrol Supplementation on Thyroid Function in Patients with Type 2 Diabetes. Iran South Med J 2018; 21(5): 374-382. (Persian)
7. Martel J, Ojcius DM, Chang CJ, et al. Anti-Obesogenic and Antidiabetic Effects of Plants and Mushrooms. Nat Rev Endocrinol 2016; 13: 149.
8. Krysiak R, Gilowska M, Szkróbka W, et al. The Effect of Metformin on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Patients with Type 2 Diabetes and Amiodarone-Induced Hypothyroidism. Pharmac Rep 2016; 68(2): 490-4.
9. Shafiee A, Lalezari I, Lajevardi S, et al. Alkaloids of Glaucium Flavum Grantz, Populations Isfahan and Kazerun. J Pharm Sci 1977; 66(6): 873-4.
10. Gran A, Sharifnia F. Micro-Macro Morphological Studies of the Genus Glaucium (Papaveraceae) in Iran. Iran J Bot 2008; 14(1): 23-38.
11. Bogdanov MG, Svinyarov I, Keremedchieva R, et al. Ionic Liquid-Supported Solid-Liquid Extraction of Bioactive Alkaloids. I. New HPLC Method for Quantitative Determination of Glaucine in Glaucium Flavum Cr.

- (Papaveraceae). Sep Purif Technol 2012; 97: 221-7.
- 12.Cortijo J, Villagrasa V, Pons R, et al. Bronchodilator and Anti-Inflammatory Activities of Glaucine: In Vitro Studies in Human Airway Smooth Muscle and Polymorphonuclear Leukocytes. Br J Pharmacol 1999; 127(7): 1641-51.
- 13.Spasova M, Philipov S, Nikolaeva-Glomb L, et al. Cinnamoyl-and Hydroxycinnamoyl Amides of Glaucine and Their Antioxidative and Antiviral Activities. Bioorg Med Chem 2008; 16(15): 7457-61.
- 14.Dargan P, Button J, Hawkins L, et al. Detection of the Pharmaceutical Agent Glaucine as a Recreational Drug. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64(5): 553-4.
- 15.Raafat K, El-Lakany A. Phytochemical and Antinociceptive Investigations of Anemone Coronaria Active Part Ameliorating Diabetic Neuropathy Pain. Planta Med Int Open 2018; 5(1): 5-13.
- 16.Hamamcioglu B, Kocanci FG, Aslim B. Phytochemical Screening and Evaluation of Neuroprotective, Anti-Mutagenic and Anti-Genotoxic Effects of Turkish Endemic Glaucium Acutidentatum. S Afr J Bot 2018; 117: 232-9.
- 17.Lenzen S. The Mechanisms of Alloxan-and Streptozotocin-induced Diabetes. Diabetologia 2008; 51(2): 216-26.
- 18.Darya GH, Nowroozi-Asl A, Khoshvaghti A, et al. Effect of Hydro-Alcoholic Extract of Yellow Horned Poppy (Glaucium Flavum) on Serum Concentration of Glucose and Lipid Profile and Weight Changes in Alloxan Induced Diabetic Rats. Sci J Kurdistan Univ Med Sci 2019; 24(1): 45-55. (Persian)
- 19.Tiwari BK, Pandey KB, Abidi A, et al. Markers of Oxidative Stress During Diabetes Mellitus. J Biomark 2013; : 15-23.
- 20.Santos MC, Louzada RA, Souza EC, et al. Diabetes Mellitus Increases Reactive Oxygen Species Production in the Thyroid of Male Rats. Endocrinology 2013; 154(3): 1361-72.
- 21.Beidokhti MN, Rasoavaivo P, Staerk D, et al. Investigation of Medicinal Plants from Madagascar Against DPP-IV Linked to Type 2 Diabetes. S Afr J Bot 2018; 115: 113-9.
- 22.Panda S. The Effect of Anethum Graveolens L.(Dill) on Corticosteroid Induced Diabetes Mellitus: Involvement of Thyroid Hormones. Phytother Res 2008; 22(12): 1695-7.
- 23.Patel S, Santani D. Role of NF-κB in the Pathogenesis of Diabetes and Its Associated Complications. Pharmacol Rep 2009; 61(4): 595-603.
- 24.Wang C, Dai X, Zhang D, et al. Jinlida Granules Improve Dysfunction of Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in Diabetic Rats Induced by STZ. Biomed Res Int 2018; 2018: 5-14.
- 25.Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, et al. IL-6 Promotes Nonthyroidal Illness Syndrome by Blocking Thyroxine Activation While Promoting Thyroid Hormone Inactivation in Human Cells. J Clin Invest 2011; 121(5): 1834-45.
- 26.Bogdanov MG, Keremedchieva R, Svinarov I. Ionic Liquid-Supported Solid-Liquid Extraction of Bioactive Alkaloids. III. Ionic Liquid Regeneration and Glaucine Recovery from Ionic Liquid-Aqueous Crude Extract of Glaucium Flavum Cr.(Papaveraceae). Sep Purif Technol 2015; 155: 13-9.
- 27.Kang H, Jang SW, Pak JH, et al. Glaucine Inhibits Breast Cancer Cell Migration and Invasion by Inhibiting MMP-9 Gene Expression Through the Suppression of NF-κB Activation. Mol Cell Biochem 2015; 403(1): 85-94.
- 28.Gyurkovska V, Philipov S, Kostova N, et al. Acetylated Derivative of Glaucine Inhibits Joint Inflammation in Collagenase-Induced Arthritis. Immunopharmacol Immunotoxicol 2015; 37(1): 56-62.

Original Article

Effect of Hydroalcoholic Extract of *Glaucium flavum* Crantz on Thyroid Hormones in Alloxan Diabetic Rats

AR. Baneshi (DVM)^{1*}, A. Nowroozi Asl (PHD)¹, Gh.H. Darya (DVM)^{2**},
F. Hashemi (DVM)², SM. Musavi (DVM)³

¹ Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

² Young Researcher and Elites Club, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

³ Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

(Received 9 Mar, 2019 Accepted 20 May, 2019)

Abstract

Background: Thyroid dysfunction is one of the controversial complications of diabetes. Given the hypoglycemic properties of Yellow Horne Poppy (YHP), this study was conducted to evaluate the effect of oral administration of aqua-ethanolic extract of YHP and glibenclamide on serum level of T3 and T4 hormones in alloxan diabetic rats compared to healthy rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 56 male Wistar rats were randomly divided into seven groups of 8, including healthy control, healthy treated with 250 and 500 mg/kg of YHP extract, diabetic control, diabetic treated with 250 and 500mg/kg of YPH extract and diabetic treated with 5µg/kg of glibenclamide. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of a single dose of alloxan. After 30 days of treatment, blood samples were collected and the concentration of thyroid hormones T3 and T4 were measured. Finally, the data were analyzed using one-way ANOVA.

Results: The serum concentrations of thyroid hormones were significantly lower in the diabetic control group than those in the control group (P<0.001). The mean concentration of T3 was significantly higher in the diabetic+250 extract than that in the diabetic control group (P<0.001). Also, the mean concentration of T4 was significantly higher in the diabetic+250 extract than that in the diabetic+drug group (P=0.04).

Conclusion: YPH extract can effectively improve T3 and T4 serum levels in diabetic rats. Further studies are required to determine the active ingredient responsible for this therapeutic effect, such as Glaucium.

Keywords: Diabetes mellitus, *Glaucium flavum* Crantz, Thyroid hormone, Rat, Alloxan

©Iran South Med J.All right sreserved

Cite this article as: Baneshi AR, nowroozi Asl A, Darya Gh.H, Hashemi F, Musavi SM. Effect of Hydroalcoholic Extract of *Glaucium flavum* Crantz on Thyroid Hormones in Alloxan Diabetic Rats. Iran South Med J 2019;22(3):141-149

Copyright © 2019 Baneshi, et al This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

**Address for correspondence: Young Researcher and Elites Club, Kazerun branch, Islamic Azad University, Bushehr Road, Kazerun, Iran. E.mail: ghdarya88@gmail.com

*ORCID: 0000-0002-6035-3946

**ORCID: 0000-0003-1158-7030

Website: <http://bpums.ac.ir>
Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>