Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 19, No. 2, Summer 2019, Pages 191-203

Effect of *Thymus migricus* Extract Supplementation on the Metabolic, Hematologic and Oxidative Indices in Type 2 Diabetic Rats

Faramoushi M* [1], Amir Sasan R[2], Sari Sarraf V[2]

1. Faculty of Multimedia, Tabriz Islamic Art University, Tabriz, Iran
2. Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
**** Corresponding author.*** Tel: +989144263813, Fax: +9804135419969, E-mail: m.faramoushi@tabriziau.ac.ir

Received: Feb 19, 2019 Accepted: May 20, 2019

ABSTRACT

Background & objectives: Type 2 diabetes mellitus is characterized by metabolic disorders and elevated blood glucose. It is one of the most common diseases in developed countries. Thyme is one of the herbs which have been used in some drug content due to its high antioxidant properties. Thyme can increase the activity of mitochondrial oxidative enzymes and affect metabolic and hematological indices due to its phenolic compounds.
So, the aim of this study was to determine the effect of Thymus migricus extract supplementation on the metabolic, hematological indices and oxidative stress in type 2 diabetic rats.
Methods: For this purpose, 24 Wistar rats (220-240g) were divided randomly into three groups; group1: healthy control group (NC, n=8), group2: diabetic control group (D, n=8) that took fat diet for 2 weeks then were injected with streptozotocin (37 mg/kg), and group3: diabetic+Thyme group (Th+D,n=8). Thyme hydro-alcoholic extract dissolved in distilled water to the desired concentration (400 mg/kg) according to their daily water consumption (30 ml). Then glycemic, blood and lipid indices were measured in the peripheral blood of the rats.
Results: The results revealed that thyme supplementation significantly decreased the fasting blood glucose level (356.35±40 mg/dl to 261.61±35 mg/dl) and HOMA-IR index (3.52±0.30 mg/dl to 2.2±0.33 mg/dl). Also significantly decreased the lipid profile level of the Th+D group compared to those of the D group ($p<0.05$), but the hematological parameters of the Th+D group compared to those of D group were not significantly changed. FRAP in Th+D group was not significantly different in comparison with the other two groups, but MDA was significantly increased in diabetic groups ($p<0.05$).
Conclusion: Based on the results, thyme supplementation by decreasing insulin resistance and fasting blood glucose can improve lipid parameters, but does not affect blood parameters and antioxidant indices.
Keywords: Thymus migricus Supplementation; metabolic index, Hematologic, Rat; Type 2 Diabetes

تأثیر مکمل‌یاری آویشن آذربایجانی، بر شاخص‌های متابولیک، هماتولوژیک و اکسیداتیو موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو

مهدی فراموشی[1]*، رامین امیرساسان[2]، وحید ساری صراف[2]

۱. دانشکده چندرسانه ای، دانشگاه هنر اسلامی، تبریز، ایران

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۴۴۲۶۳۸۱۳ فاکس: ۰۴۱۳۵۴۱۹۹۶۹ پست الکترونیک: m.faramoushi@tabriziau.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع ۲ با اختلالات متابولیکی و گلوکز بالای خون شناخته می‌شود و از بیماری‌های شایع در کشورهای پیشرفته می‌باشد. از طرفی آویشن، یکی از گیاهانی است که با توجه به خاصیت آنتی اکسیدانی بالا در برخی از داروها مورد استفاده قرار می‌گیرد. آویشن به علت ترکیبات فنلی می‌تواند فعالیت آنزیم های اکسیداتیو میتوکندری را بالا ببرد و بر شاخص های متابولیکی و هماتولوژیک اثر بگذارد. بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر مکمل یاری آویشن آذربایجانی، بر شاخص‌های متابولیک و هماتولوژیک و استرس اکسیداتیو موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو بود.

روش کار: بدین منظور تعداد ۲۴ سر موش صحرایی ویستار (وزن اولیه ۲۴۰-۲۲۰ گرم) به سه گروه ۸ تایی تقسیم شدند، گروه اول: کنترل سالم گروه دوم: دیابتی (۳۷mg/kg استرپتوزوتوسین با ۲ هفته تغذیه غذای چرب)، گروه سوم مکمل یاری آویشن (۴۰۰mg/kg عصاره هیدروالکلی در ۳۰ml آب مصرفی)+ دیابتی می‌باشند. عصاره هیدروالکلی آویشن با توجه به مصرف روزانه آب آنها (۳۰ میلی لیتر) در آب مقطر به غلظت مورد نظر (۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) حل می شود.سپس شاخص‌های دیابتی، خونی و لیپیدی در خون محیطی رت‌ها اندازه‌گیری گردید.

یافته ها: یافته‌های تحقیق نشان داد که مکمل یاری آویشن گلوکز خون ناشتا (۴۰mg/dl ±۳۵۶/۳۵ به ۳۵mg/dl ±۲۶۱/۶۱) و شاخص HOMA-IR (۳/۵۲±۰/۳ به ۲/۲±۰/۳۳) را بطور معنی‌داری پایین می‌آورد، همچنین برخی شاخص‌های لیپیدی (کلسترول تام، تری گلیسیرید، LDL_C، VLDL-C) را در گروه مکمل یاری آویشن + دیابتی نسبت به گروه دیابتی بهبود می بخشد ($p<۰/۰۵$). از طرفی شاخص‌های هماتولوژیک که در گروه دیابتی تغییر داشتند اکثراً در گروه آویشن به سمت مقادیر گروه نرمال گرایش داشتند ولی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. آنتی اکسیدان کل سرم در گروه دیابت آویشن نسبت به دو گروه دیگر تفاوت معنی‌داری نداشته است ولی مالون دی آلدئید سرم با دیابتی شدن افزایش معنی داری پیدا کرده است ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج بدست آمده به نظر می‌رسدکه مکمل یاری آویشن ضمن کاهش مقاومت انسولینی و کاهش قند خون ناشتا موجب بهبود شاخص های لیپیدی می گردد ولی بر شاخص های خونی و شاخص های آنتی اکسیدانی تأثیری ندارد.

واژه های کلیدی: مکمل‌یاری آویشن آذربایجانی، شاخص متابولیکی، هماتولوژیک، موش صحرایی، دیابت نوع ۲

دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۳۰ **پذیرش:** ۱۳۹۸/۰۲/۳۰

مقدمه

سندرم دیابت نوع ۲ با اختلال در متابولیسم و گلوکز بالای خون شناخته می‌شود که نتیجه عدم تعادل بین پاسخ‌دهی به انسولین و تولید انسولین می‌باشد. دیابت نوع ۲ با مقاومت یا کاهش سطوح انسولینی در سلول‌های بدن نمایان می‌شود و یکی از بیماری‌های

شایع در کشورهای پیشرفته می‌باشد و با توجه به اینکه هرساله درحال پیشرفت است کنترل آن ضروری به نظر می‌رسد [۱،۲].

شاخص‌های هماتولوژیک مثل هماتوکریت، حجم گلبول قرمز، هموگلوبین، شاخص‌های متابولوژیک و سطوح آنتی اکسیدانی در این بیماری دچار اختلال می‌شود [۳،٤]. تغییرات سطوح شاخص‌های التهابی، استرس اکسیداتیو و التهاب مزمن (سیستمیک)، در دیابت منجر به یک سیستم انعقادی پاتوفیزیولوژیک می‌شود که موجب اختلال در نحوه لخته شدن خون و شاخص‌های عملکردی خون می‌گردد [۵]. تصور بر این است که گلوکز بالای خون بدلیل ایجاد مقاومت انسولینی و کمبود نسبی انسولین بر ساختار و عملکرد گلبول‌های قرمز در مقیاس مولکولی اثر منفی داشته باشد [۶].

شواهد نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به دیابت، در غیاب نفروپاتی میزان هموگلوبین خون‌شان کاهش یافته و دچار کم خونی می‌شوند، در صورتی که دیگر سلول‌های خونی از جمله لوکوسیت‌ها تغییر معنی داری نشان نمی‌دهند [۷]. همچنین برخی گزارش‌ها نشان می‌دهد که در بیماران دیابتی عملکرد گلبول‌های سفید مختل شده و دچار عفونت می‌شوند و به‌دلیل اختلال در عملکرد گلبول‌های قرمز و هموگلوبین اکسیژن‌رسانی مناسب به اندام‌های مختلف کاهش می‌یابد [۸].

استرس اکسیداتیو مزمن ناشی از افزایش ماندگار قند خون به ویژه پس از صرف غذا با تولید گونه‌های آزاد اکسیژن[1] (ROS)، باعث افت عملکرد سلول‌های بتای لوزالمعده می‌شود که این در نهایت منجربه دیابت نوع ۲ می‌شود [۹]. همچنین استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پیشرفت و بروز عوارض دیابت دارد و موجب اختلال در سطوح پروفایل لیپیدی دیابتی‌ها می‌شود بنا به این دلایل دیابت علاوه بر این که بر سایر قسمت‌های مختلف بدن آثار مخربی دارد موجب بروز فاحش بیماری‌های قلبی- عروقی می‌شود و ۸۰ درصد از افراد دیابتی به علت عوارض قلبی عروقی جان خود را از دست می‌دهند [۱۰].

هرچند درمان اصلی و موثر برای دیابت، استفاده از انسولین و داروهای با خاصیت هیپوگلیسمیک می‌باشد، اما این نوع داروها دارای عوارض نامطلوب متعددی هستند و در دراز مدت بر روند ایجاد عوارض مخرب دیابت تأثیر ندارند، همچنین این داروها در حال حاضر در کشور پرهزینه و گاهی کمیاب هستند [۱۱].

البته هنوز مکانیسم‌های منجر به عوارض دیابت همچنان ناشناخته است ولی بیشترین توجه به اثرات شاخص‌های استرس اکسیداتیو می‌باشد [۱۲،۱۳]. بنابراین درمان‌های جایگزین، مثل استفاده از گیاهان دارویی که خواص آنتی‌اکسیدانی بالایی دارند و ROS ناشی از دیابت را کمتر می‌کنند راه‌حل مناسب‌تری هستند و می‌توانند مقاومت انسولینی را کاهش دهند و احتمال دارد در درمان دیابت موثر واقع شوند. همچنین باید درنظر داشت که گیاهان دارویی در دسترس و بسیارکم هزینه‌اند و دارای عوارض جانبی بسیار کمتر و در صورت استفاده مناسب اثربخشی بیشتری نیز دارند [۱۵،۱٤]. در این میان، یکی از گیاهان دارویی که خاصیت آنتی اکسیدانی بسیار بالایی دارد و در طب سنتی به وفور استفاده می‌شود ولی در تحقیقات مرتبط با دیابت به آن توجهی نشده است آویشن آذربایجانی می‌باشد. آویشن[2] از گونه نعناع[3] راسته لامیلها[4] می‌باشد و از جنس تیموس است که بسیار متنوع‌اند و ۱٤ گونه آن متعلق به ایران است. با توجه به اینکه خاصیت آنتی‌اکسیدانی آویشن به خاطر ترکیبات فنولی از قبیل فلاونوئید و اسیدهای فنولیک و همچنین تیمول، کاراکرول و گاما تروپین بسیار بالا و در حد آنتی‌اکسیدان‌های صناعی مثل بوتیل هیدروکسی تولوئن[5] (BHT) است [۱۶]؛ می‌تواند

[1] Reactive Oxygen Species

[2] Thyme
[3] Lamiaceae
[4] Lamiae's
[5] Butylated Hydroxytoluene (BHT)

فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو میتوکندری را بالا ببرد و از این طریق بر شاخص‌های متابولیکی و هماتولوژیکی اثر بگذارد بنابراین آویشن می‌تواند به عنوان یکی از کاندیداهای اصلی گیاهان دارویی برای درمان دیابت مطرح شود که تأیید این نکته به بررسی و مطالعه دقیق نیاز دارد. بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر مکمل‌یاری آویشن آذربایجانی، بر شاخص‌های متابولیک، هماتولوژیک و اکسیداتیو موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

روش کار

جامعه آماری، نمونه و نوع تحقیق

تحقیق حاضر تجربی و از نوع طرح پس آزمون با گروه کنترل می‌باشد. در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر سفید نژاد ویستار (n=۲٤) با سن حدود سه ماهه درمحدوده وزنی ۲٤۰-۲۲۰ گرم استفاده گردید که از انیستتو پاستور تهران خریداری شده بود. در این تحقیق موش‌های‌صحرایی به طور تصادفی به ۳ دسته ۸ تایی تقسیم‌بندی شدند. که گروه اول کنترل سالم (NC[1]) گروه دوم دیابتی (D[2]) و گروه سوم دیابتی+ آویشن (D+Th[3][4]) بودند.گروه اول (کنترل سالم) در مدت پژوهش دارونما در آب مصرفی شان اضافه شد، به گروه دوم (کنترل دیابتی) دیابت نوع ۲ القا شد و باز دارونما به آب مصرفی‌شان اضافه شد. گروه سوم (دیابت +آویشن) دیابت القا شد و به آب مصرفی شان آویشن اضافه گردید. میزان و نحوه القای دیابت و آویشن در ادامه توضیح داده خواهد شد. تمام موش‌ها در آزمایشگاه حیوانات در یک محیط کم تنش (دمای ۲۲°C-۲۰، رطوبت ۵۰ درصد و کم سر و صدا) و سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته به صورت ٤ تایی در هر قفس قرار داده شدند و حیوانات آزادانه به آب و غذای فشرده مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس) به مدت دو ماه و ۲ هفته دسترسی داشتند. به منظور ایجاد حالت سازش با محیط، تمامی مداخلات پس از گذشت حداقل دو هفته استقرار حیوانات در آزمایشگاه حیوانات به انجام رسید. فرایند کار با موش‌های صحرایی در این تحقیق در کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه علوم پزشکی تبریز به کد IR.TBZMED.REC.1395.966 به تأئید رسید.

نحوه تزریق استرپتوزوتوسین (القای دیابت نوع ۲)

پس از گذشت ۲ هفته سازگاری با محیط آزمایشگاه، دیابتی کردن نمونه‌های دیابتی از طریق ۲ هفته مصرف غذای پرچرب (به منظور القای دیابت نوع ۲) (۵۰ درصد چربی، ۲٤/۵ درصد پروتئین، ۲۵ درصد کربوهیدرات و ۰/۵ درصد مواد معدنی و ویتامین‌ها) که توسط محققان و با همکاری شرکت کانی دام تهیه گردید و سپس تزریق درون صفاقی استرپتوزوتوسین (تهیه‌شده از شرکت سیگما آلدریچ[5]) با دوز ۳۷mg/kg در بافر سیترات ۰/۱M (pH= ٤/۵) بعد از ۶ ساعت ناشتایی به دو گروه کنترل دیابتی و مکمل‌یاری دیابتی اعمال شد برای گروه کنترل سالم همان میزان بافر تزریق شد در دوز بالاتر رت‌ها یا می‌مردند یا به دیابت نوع ۱ مبتلا می‌شدند چون در خون رت‌ها هیچ انسولینی دیده نمی‌شد از طرفی در دوزهای پایین‌تر به دیابت نوع ۲ مبتلا نمی‌شدند چون تست قند خون نرمال نشان می‌داد در نهایت پس از چند آزمون و خطا به دوز ۳۷mg/kg رسیده شد [۱۷]. ۷۲ ساعت پس از تزریق دارو، نمونه خونی ناشتا از ورید دمی حیوان گرفته شد و انسولین از روش الایزا و گلوکز با استفاده از گلوکومتر قابل حمل بررسی شد و غلظت گلوکز بالاتر از ۳۰۰mg/dl به عنوان موش‌های صحرایی دیابتی نوع دو وارد تحقیق شدند جهت اطمینان از ایجاد دیابت نوع ۲ و افتراق آن با دیابت نوع ۱شاخص مقاومت به انسولین نیز بررسی شد. (بر اساس مقالات گذشته مثل مقاله

[1] non Diabetic Control
[2] Diabetic
[3] Thymus
[4] Diabetic+Thymus
[5] Sigma Aldrich

منظمی و همکاران تلقی این بود که این دوز پایین STZ[1] پانکراس را کلاً تخریب نکرده و می‌تواند انسولین ترشح کند و به عنوان القای دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شود در مقالات گذشته برای القای دیابت نوع یک از دوزهای بالاتر مثل ۶۰mg/kg استفاده شده بود) [۱۸]. به منظور کنترل وزن، وزن‌کشی موش‌های صحرایی در ابتدا، وسط و انتهای تمرینات توسط ترازوی دیجیتالی انجام شد.

تهیه عصاره آویشن

برای تهیه عصاره هیدروالکلی، بخش هوایی آویشن آذربایجانی[2] استفاده شد. پس از خرید گیاه تازه از شهرستان اهر و تأیید سیستماتیک، گیاه آویشن در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد و در سایه به مدت سه روز خشک گردید. ۱۰۰گرم پودر برگ خشک شده به ٤۰۰ میلی لیتر محلول اتانول/آب مقطر (به نسبت ۸ به ۲) با دمای ۸۵ درجه اضافه گردید و به مدت ٤۸ ساعت بر روی دستگاه چرخاننده به آرامی مخلوط گردید[3] تا استخراج به خوبی صورت گیرد. سپس محلول‌ها توسط صافی از هم جدا شدند تا عصاره اولیه بدست آید. سپس عصاره اولیه وارد دستگاه تقطیر در خلا گردیده و در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد حلال آنها به مدت یک ساعت به آرامی تبخیر و عصاره تغلیظ شده بدست آمد [۱۹]. عصاره به مقدار مورد نیاز آن (٤۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) [۲] در بطری آب آشامیدنی رت‌ها حل شده و در قفس قرار داده شد. لازم به ذکر است که پس از پایش آب آشامیدنی موش‌های صحرایی در مرحله آشناسازی، مشخص شد که هر رت در شبانه‌روز در حدود ۳۰ میلی‌لیتر آب می‌نوشد [۱۵]. مکمل‌یاری با آویشن به مدت ۸ هفته و به صورت محلول در آب مصرفی روزانه موش‌های صحرایی ادامه داشت. برای کنترل دریافت مکمل توسط موش‌ها بطری آب مصرفی آن‌ها به صورت روزانه کنترل می‌گردید.

تهیه و اندازه گیری نمونه‌های خون

۲٤ ساعت بعد از آخرین روز مکمل‌یاری، موش‌های صحرایی به وسیله تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و با شکافتن قفسه سینه آن‌ها و با کمک سرنگ از قلب آن‌ها مستقیم خون‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های خونی در دو لوله جداگانه، دارای ماده ضد انعقاد خون (EDTA)[4] جهت تهیه خون کامل و دیگری فاقد EDTA برای تهیه سرم ریخته شدند. شاخص‌های خونی با استفاده از لوله‌های خونی حاوی EDTA توسط دستگاه سل کانتر (مدل EXIGOVET ساخت کشور سوئد) اندازه‌گیری شد.

آنالیزهای بیوشیمیایی

اندازه‌گیری میزان گلوکز ناشتای سرم برحسب میلی‌گرم بر دسی لیتر توسط روش آنزیمی گلوکزاکسیداز (زیست شیمی) انجام گردید. شاخص‌های لیپیدی شامل کلسترول تام خون، کلسترول HDL و تری گلیسیرید (TG) با استفاده از کیت‌های تجاری (زیست شیمی) اندازه‌گیری شد. میزان کلسترول LDL با استفاده از فرمول فریدلوالدز[5] به صورت زیر محاسبه گردید. تمام اندازه‌ها برحسب میلی‌گرم بر دسی لیتر می‌باشد [۲۰].

LDL-C = کلسترول تام-(HDL-C+TG/5)

همچنین کلسترول VLDL از فرمول زیر به‌دست آمد:

VLDL-C=TG/5

شاخص‌های اکسیدانی و آنتی اکسیدانی

مالون دی آلدئید سرم[6] (MDA) توسط اسپکتروفتومتری تیوباربیتوریک اسید با استفاده از روش اصلاح شده آوست و بوژ[7] اندازه‌گیری شد.

[1] Streptozotocin
[2] Tymus migricus Klokov & Desj.Shost
[3] Maceration Method
[4] Ethylenediaminetetraacetic Acid
[5] Friedewald's
[6] Malondialdehyde
[7] Aust & Buege

همچنین آنتی اکسیدان کل سرم نیز با استفاده از روش FRAP[1] ارائه شده توسط بنزی و همکاران اندازه‌گیری گردید. اساس سنجش FRAP بر کاهش یون‌های فریک (Fe^{3+}) به فرو (Fe^{2+}) به وسیله قدرت کاهندگی ترکیبات آنتی اکسیدانی پلاسما یا هر نمونه دیگر است که به روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۵۹۳ نانومتر سنجیده می‌شود [۹].

آنزیم‌های کبدی

آنزیم‌های ترانس آمیناز شامل آلانین آمینو ترانسفراز و آسپارات آمینو ترانسفراز جهت بررسی عملکرد کبد با استفاده از روش‌های کالری متری شرکت زیست‌شیمی اندازه‌گیری شد.

الایزا

غلظت انسولین ناشتا به روش الایزا با استفاده از کیت تجاری (Cat.NO:E0707Ra, Bioassay Technology Laboratory) محصول کشور کره جنوبی سنجیده شد. در این کیت از روش ساندویچ مستقیم استفاده شد. آنتی‌بادی پوشیده شده در چاهک از نوع مونوکلونال و آنتی‌بادی شناساگر از نوع پلی کلونال بود و در ادامه برای محاسبه مقاومت انسولینی از فرمول HOMA-IR[2] به صورت زیر استفاده گردید [۲۱].

= مقاومت انسولینی

× (میلی‌گرم در دسی لیتر) غلظت گلوکز ناشتا]

۴۰۵ / [(میکرو واحد در میلی‌لیتر) غلظت انسولین ناشتا

روش تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری از آمار توصیفی به صورت میانگین± انحراف از میانگین و جداول و نمودار (با استفاده از نرم‌افزار Excel-2013) استفاده شد. برای طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کالموگراف-اسمیرنف استفاده شد. برای بررسی تفاوت‌های درون‌گروهی و بین گروهی از آنوای یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تحت نرم‌افزار آماری SPSS-19 استفاده شد.

یافته ها

تزریق استرپتوزتوسین (STZ) موجب کاهش معنی‌دار سطوح انسولین در گروه دیابتی و آویشن دیابتی شده است ($p<۰/۰۵$) و همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود میانگین وزن نهایی موش‌ها در گروه دیابت کمی افزایش و در گروه دیابتی آویشن کاهش داشته است و در هر دو گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم به طور معنی‌داری ($p<۰/۰۵$) در سطح پایین‌تری قرار گرفته است و این کاهش وزن احتمالاً بدلیل کاهش سطح انسولین باشد. همچنین میزان گلوکز ناشتا پس از ۸ هفته در گروه دیابت ۴۰/۱۵ ±۳۵۶/۵۳ می‌باشد و در گروه آویشن دیابتی ۳۵/۵۲±۲۶۱/۲۵ می‌باشد که نشان می‌دهد مکمل‌یاری آویشن گلوکز ناشتا را تا حدودی بهبود بخشیده و نسبت به گروه کنترل دیابت کاهش معنی‌داری دارد ($p<۰/۰۵$). ALT افزایش معنی‌داری با دیابت داشته است ولی مکمل‌یاری آویشن به طور معنی‌داری موجب تعدیل این افزایش شده است، این نتیجه در شاخص HOMA-IR نیز مشاهده می‌شود ($p<۰/۰۵$). سایر نتایج مرتبط با شاخص‌های دیابت نیز در جدول ۱ آورده شده است.

تأثیر مکمل‌یاری آویشن بر پروفایل لیپیدی

جدول ۲ نشان می‌دهد مکمل‌یاری آویشن موجب بهبود اکثر شاخص‌های لیپیدی در مقایسه با گروه کنترل دیابت می‌شود و همچنین HDL-C با دیابتی‌شدن کاهش معنی‌داری یافته ولی آویشن موجب تعدیل این کاهش می‌شود ($p<۰/۰۵$). جالب‌تر اینکه میزان VLDL-C حتی از گروه کنترل سالم نیز پایین‌تر می‌باشد ($p<۰/۰۵$).

[1] Ferric Reducing Antioxidant Power
[2] Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

جدول ۱. تأثیر مکمل یاری آویشن بر وزن و برخی شاخص‌های متابولیک در موش‌های صحرایی

شاخص	کنترل (N=8)	دیابت (N=8)	دیابت+ آویشن (N=8)
	میانگین		
وزن اولیه (g)	۲٤۵/۷۵± ۶/۰٤	۲٤۶/۷۵± ۶/۸٤	۲٤۷/۳۳± ۵/۵۵
وزن نهایی (g)	۲۹۸/۱۲± ۳/٤۹	۲۷٤/۳۷± ۱۰/۰۷*	۲۲۹/۶۶± ۱۱/۱۰*
گلوکز ناشتا (mg/dl)	۱۰٤/۶۸± ۵/۵۱	۳۵۶/۵۳± ٤۰/۱۵*	۲۶۱/۲۵± ۳۵/۵۲*#
انسولین (µU/L)	۵/۱۰± ۰/۱٤	۳/٤٤± ۰/۲٤*	۳/۶۰± ۰/٤۱*
شاخص حساسیت انسولینی (*QUICKI*)	۱/۱۸± ۰/۱۲	۰/۹۲± ۰/۰۳*	۰/۹۰± ۰/۰۷
شاخص HOMA-IR	۱/۳۱± ۰/۰۸	۳/۵۲± ۰/۳۸*	۲/۲± ۰/۳٤#
آسپارتات ترانسفراز (AST)(U/L)	۲۰۵/۵۰± ۹/۷۹	۲۳۳/۸۷± ۲۲/۶۶	۲۲٤/۲۰± ۱۱/۳۰
آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) (U/L)	۵٤/۶۲± ۳/۵۰	۱۳۵/۲۵± ۶/۳۸*	۱۱۵/۵۰±۷/۲۹*#

HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance.
(QUICKI) Quantitative insulin sensitivity check index.
* تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل ($p<۰/۰۵$) و # تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه دیابتی ($p<۰/۰۵$)

جدول ۲. تأثیر مکمل یاری آویشن بر پروفایل لیپیدی در موش‌های صحرایی

شاخص	کنترل (N=8)	دیابت (N=8)	دیابت+ آویشن (N=8)
	میانگین		
تری گلیسیرید (mg/dl)	۵۰/۸۷± ۱/۹۷	۵۷/۳۷± ۲/۶۶*	٤۳/۸۰± ۲/۱۱*#
کلسترول تام (mg/dl)	۶۷/۱۲± ۱/۳۱	۷۶/۰۰± ۱/۷۹*	۶٤/۸۰± ۲/۰۰#
LDL-C (mg/dl)	۱۷/٤۵± ۱/۱۹	۳۵/۷۰± ۲/۱٤*	٤۱/۶۰±۱/۵۰
HDL-C (mg/dl)	۳۹/۵۰± ۰/۸۱	۳۲/۸۲± ۰/۷۱*	۳۵/٤۰± ۰/۹۰*#
VLDL-C(mg/dl)	۱۰/۳۵± ۰/۸۲	۱۰/۹۷± ۰/۶۸	۸/۹۰± ۰/۵۰*#

* تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل ($p<۰/۰۵$) و # تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه دیابتی ($p<۰/۰۵$)

تأثیر مکمل‌یاری آویشن بر شاخص‌های هماتولوژی

جدول ۳ نشان می‌دهد میزان گلبول‌های سفید و لنفوسیت‌ها که با دیابت به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود پس از مکمل‌یاری آویشن کاهش معنی‌دار داشته و به حالت اولیه بازگشته اند ($p<۰/۰۵$). همچنین میزان هموگلوبین و میانگین میزان آن‌ها در حجم مشخص گلبول‌های قرمز[1] (MCH) در گروه مکمل‌یاری آویشن کاهش اندک داشته است. هماتوکریت نیز در گروه مصرف آویشن کاهش معنی‌دار نشان داده است ($p<۰/۰۵$). همچنین تعداد گلبول‌های قرمز در هر دو گروه دیابتی و دیابتی آویشن کاهش اندک نسبت به گروه کنترل سالم داشته است ولی معنی‌دار نبود.

تأثیر مکمل‌یاری آویشن بر شاخص‌های اکسیدانی و آنتی اکسیدانی

جدول ٤ نشان می‌دهد آنتی اکسیدان تام تغییر معنی‌داری نیافته است ولی مالون دی آلدئید در هر دو گروه دیابتی افزایش معنی‌داری داشته است ($p<۰/۰۵$).

[1] Mean Cell Hemoglobin

جدول ۳. تأثیر مکمل یاری آویشن بر شاخص‌های خونی در موش‌های صحرایی

شاخص	کنترل (N=8)	دیابت(N=8)	دیابت+ آویشن (N=8)
		میانگین	
WBC(109/L)	۳/۲۵± ۰/۲۰	۶/۱۲± ۰/۸۲*	۲/۰۶± ۰/۱۰#
LYM (109/L)	۱/۸۰± ۰/۱۳	۳/۷۵± ۰/۵۹*	۱/۰۰± ۰/۰۹#
HCT (%)	۳۸/۳٤± ۰/۷۷	۳۳/۵۱± ۰/۶۱*	۲۹/۹۵± ۰/۵۰*#
Hb (g/dl)	۱۲/۷۶± ۰/۲۵	۱۱/۱۸± ۰/۲۰*	۹/۹۸± ۰/۱۰*#
RBC(1012/L)	۷/۰۳± ۰/۲٤	۶/۱۱± ۰/۲۵*	۶/۰۳± ۰/۳۰

LYM لنفوسیت؛ WBC: گلبول سفید ;HCT: هماتوکریت ;Hb: هموگلوبین ;RBC: گلبول قرمز

* تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل ($p<۰/۰۵$) و # تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه دیابتی ($p<۰/۰۵$)

جدول ٤. تأثیر مکمل یاری آویشن بر شاخص آنتی اکسیدانی سرم در موش‌های صحرایی

شاخص	کنترل (N=8)	دیابت (N=8)	دیابت+ آویشن (N=8)
		میانگین	
آنتی اکسیدان کل سرم (Mmol)	01/23±/18	1/۰00±/24	1/11± 0/33
مالون دی آلدئید سرم(Mmol / L)	2/87±0/47	4/27±0/59*	3/85±0/95*

* تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل ($p<۰/۰۵$)

بحث

مقاومت به انسولین علاوه بر بروز دیابت نوع ۲ و هایپرگلیسمی موجب اختلال در وزن، پروفایل لیپیدی و رئولوژی[1] خون می‌شود و تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهد. افزایش زیاد رادیکال‌های آزاد و کاهش سطح آنتی اکسیدانی باعث استرس اکسیداتیو می‌شود [۲۲]. در این تحقیق تزریق استرپتوزوتوسین موجب پایین‌آمدن سطح انسولین در گروه دیابتی و دیابتی آویشن شده است ($p<۰/۰۵$). دوز پایین استرپتوزوتوسین با ایجاد رادیکال‌های آزاد موجب تخریب بخشی از سلول‌های بتای پانکراس و القای دیابت نوع ۲ می‌شود [۲۳] که با یافته‌های فراموشی و همکاران [٤] همسو می‌باشد.

در این تحقیق میزان گلوکز ناشتا پس از ۸ هفته در گروه دیابتی به (mg/dl)٤۰/۱۵ ±۳۵۶/۵۳ رسید ولی در گروه آویشن- دیابتی به (mg/dl)۳۵/۵۲±۲۶۱/۲۵ افت پیدا کرد که نشان می‌دهد آویشن خاصیت ضدهایپرگلیسمیک دارد ($p<۰/۰۵$). شاخص HOMA افزایش چشمگیری با دیابت در این تحقیق داشته است ولی آویشن به طور معنی‌داری موجب تعدیل آن شده است (جدول ۱). این یافته با نتایج تحقیق حسینی و همکاران همخوانی دارد [۲٤]. این تغییرات نشان‌دهنده کنترل نسبی دیابت است که بدنبال افزایش برداشت گلوکز با مصرف آویشن اتفاق می‌افتد، این یک نتیجه کاربردی قابل توجه می‌باشد. البته تحقیقات زیادی در مورد تاثیر انواع آنتی‌اکسیدان‌ها [۲۵] بر دیابت شده است ولی شواهد در مورد آویشن اندک است و به مطالعات بیشتری نیاز است.

همچنین افزایش آنزیم‌های کبدی از جمله آلانین آمینو ترانسفراز[2] (ALT) که معمولاً با آسیب و التهاب کبدی همراه است [۲۶] و در این تحقیق با دیابتی‌شدن رت‌ها دیده شد نشان می‌دهد که دیابت موجب التهاب و آسیب به کبد می‌شود و از طرفی چون کبد یک عضو مهم در حفظ طبیعی گلوکز خون می‌باشد، این خود به مرور زمان موجب برهم زدن تعادل طبیعی گلوکز خون می‌شود، در این تحقیق با مصرف آویشن آلانین آمینو ترانسفراز به طورمعنی‌داری

[1] Rheology

[2] Alanine Aminotransferase

نسبت به گروه دیابتی تعدیل یافته و کاهش معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۵$). همچنین آسپارتات ترانسفراز (AST) نیز نسبت به گروه دیابتی کاهش پیدا کرده است اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=۰/۲۳$) (جدول ۱). بنابراین آویشن با کنترل احتمالی آسیب کبدی نیز منجر به کاهش گلوکز خون ناشتای دیابتی‌ها می‌شود که این یافته مطالعه حاضر با یافته‌های کوهی و همکاران همخوانی دارد [۲۷]. البته به‌دلیل محدودیت‌های سخت افزاری پاتولوژی بافت کبد انجام نشد و نمی‌توان در مورد آسیب کبدی نظر قطعی داد که پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آینده بافت شناسی کبد نیز انجام گردد.

دیابت نوع ۲ موجب اختلالات هورمونی می‌شود و سطوح هورمون‌های آنابولیک کاهش یافته و هورمون‌های کاتابولیک افزایش می‌یابد و همچنین موجب افزایش اتکای تأمین انرژی بدن به متابولیسم چربی‌ها می‌شود، در نتیجه غلظت کلسترول‌تام، LDL-C،VLDL-C و تری‌گلیسرید بالا می‌رود [۲۸]، که در این تحقیق نیز مشاهده شده است. ولی جدول ۲ نشان می‌دهد پروفایل لیپیدی از جمله غلظت کلسترول تام، VLDL-C و تری‌گلیسرید در گروه مکمل آویشن در مقایسه با گروه دیابتی به طورمعنی‌داری پایین‌تراست ($p<۰/۰۵$). البته در مورد LDL-C تغییر معنی‌دار نبود و HDL-C با دیابتی‌شدن کاهش معنی‌داری یافته ولی مصرف آویشن موجب تعدیل این کاهش شده است ($p<۰/۰۵$). این نتایج با نتایج او[1] و همکاران و راجشواری[2] و همکاران همسو می‌باشد [۲۹،۳۰]. آنها نتیجه گرفتند که این تغییرات می‌تواند به دلیل وجود فلاونوئیدها باشد، فلاونوئیدها مانع از تجمع لیپیدها در سرم می‌شود و همچنین اثرات آنتی آتروژنیک[3] نیز در آن دیده شده است. تحقیقات گذشته نشان می‌دهند که فلاونوئیدها و کارواکرول به‌دلایل:

۱- کاهش نسبت انسولین به گلوکاگن موجب کاهش بیان ژن‌های لیپوژنیک می‌شوند، ۲- موجب فعالسازی PPAR gamma[4] با تنظیم افزایشی[5] آدیپوژنیز[6]، ۳- اتصال ایزوفلاون به گیرنده‌های استروژنی[7]. موجب کاهش تجمع TG و TC خون می‌شوند [۳۱]. هرچند برخی از تحقیقات نیز نشان داده‌اند که مصرف آنتی اکسیدان‌ها تأثیری بر متابولیسم چربی‌ها ندارند که علت آن را می‌توان به متفاوت بودن نمونه‌ها و نیز نوع آنتی اکسیدان‌ها در این تحقیقات نسبت داد [۳۲].

از طرفی در این تحقیق میزان هموگلوبین، تعداد گلبول‌های قرمز و نیز درصد هماتوکریت با دیابتی‌شدن کاهش داشته است هرچند در مورد گلبول‌های قرمز معنی‌دار نبود ($p<۰/۰۵$)؛ این یافته مطالعه حاضر با یافته‌های هژبریان و همکاران همخوانی داشته و نشان می‌دهد دیابت موجب اختلال و کم خونی می‌شود. برخی تحقیقات تازه نشان می‌دهد علاوه بر اختلال و درگیری عروق کوچک در دیابت، سلول‌های مغز استخوان نیز تحت تأثیر دیابت قرار می‌گیرد و فیزیولوژی و میکروآناتومی آنها دچار تغییر می‌شود و بدین ترتیب موجب اختلال هماتولوژیک و آنمی در بیماران دیابتی می‌شود [۳۳]. در این تحقیق پس از مکمل‌یاری آویشن میزان آنها به میزان گروه کنترل بازگشت معناداری پیدا نکرد که نشان می‌دهد آویشن بر کاهش برخی شاخص‌های خونی با دیابتی شدن اثر نمی‌گذارد.

برخی تحقیقات گذشته نشان می‌دهد دیابت و بیماری‌های مرتبط با چاقی به‌دلیل ایجاد التهاب موجب افزایش در گلبول‌های سفید و لنفوسیت‌ها می‌شود که در این تحقیق نیز مشاهده شد ولی تاکنون مکانیسم

[1] Owu
[2] Rajeshwari
[3] Antiatherogenic Effects
[4] Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma
[5] Upregulation
[6] Adipogenesis
[7] Oestrogen Receptors

دقیقی برای این امر ذکر نشده است [۳٤]. البته افزایش رادیکال‌های آزاد در هایپرگلیسمی طولانی‌مدت ایجاد شده با دیابت می‌تواند موجب اختلال در سیستم دفاعی بدن شود، اما با مصرف آویشن در این تحقیق مقادیر گلبول‌های سفید و لنفوسیت‌ها به مقادیر گروه نرمال نزدیک شده است که این یافته با یافته‌های فرخی و همکاران همخوانی دارد [۳۵].

همچنین در این تحقیق مالون دی آلدئید MDA در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری یافته است ($p<۰/۰۵$) ولی با مصرف آویشن میانگین آن از Mmol/L ٤/۲۷ در گروه دیابتی به Mmol/L ۳/۸۵ در گروه آویشن کاهش پیدا کرده است هرچند به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=۰/٤۰$). همان‌طور که در جدول ٤ نشان داده شد دیابت با افزایش سطح پراکسیداسیون چربی موجب افزایش MDA سرم می‌شود و انتظار می‌رفت با مصرف آویشن و بالا رفتن آنتی اکسیدان تام MDA سرم کاهش پیدا کند هرچند این اتفاق افتاده است ولی به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. احتمالاً بالا نرفتن آنتی اکسیدان تام در گروه مکمل‌یاری آویشن می‌تواند علت این موضوع باشد (جدول ٤).

رادیکال‌های آزاد قادرند به ترکیبات سلولی موجود زنده آسیب جدی وارد کنند بنابراین می‌توانند بر عملکرد غشاءِ، متابولیسم و بیان ژن اثر بگذارد. در نتیجه برخی از سلول‌ها ساختار و فعالیت‌شان مختل می‌شود و این امر موجب بروز بیماری‌هایی از قبیل آترواسکلروز، سرطان و دیابت نوع ۲ و... می‌شود [۳۵]. آنتی اکسیدان‌ها ترکیباتی هستند که غشاهای سلولی و ترکیب‌های مختلف موجود زنده را در مقابل اکسیدان‌ها حفاظت می‌کنند. سازوکار عمل این ترکیبات جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد، واگذاری الکترون به این اکسیدان‌ها و غیرفعال کردن آنها می‌باشد [۱۰،۳۶]. بنابراین مصرف منظم آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی مخصوصاً از نوع موثر آن می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش و ابتلا به دیابت یا حداقل عوارض آن را کاهش دهد.

فلاونوئیدها رایج‌ترین فنول‌های گیاهی هستند که در آویشن به وفور دیده شده است و تحقیقات نشان داده است که خاصیت آنتی اکسیدانی، ضد تومروی و ضد التهابی دارند. آویشن منطقه ارسباران به دلیل داشتن فلاونوئید، تیمول و کارواکرول بالا می‌تواند مثل یک آنتی اکسیدان قوی عمل کند، تیمول ترکیبی فنلی و مهمترین ماده موثره آویشن است و ترکیب مهم دیگر آویشن کارواکرول است که به خوبی در حلال‌های آلی حل می‌شوند و این مواد عمدتاً در طی رشد گیاه در برگ‌های جوان ذخیره می‌شود [۲۷].

برخی تحقیقات نشان می‌دهند فنولیک اسید و فلاونوئید اثرات ضدهایپرگلیسمی دارند. تیمول و کارواکرول نیز اثرات مشابهی را در حیوانات مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داده اند [۳۷]، همچنین نشان داده شده است که تیمول و فلاونوئید توانایی مقابله با گونه‌های آزاد واکنشی، انواع اکسیدان‌ها و سایتوکین‌های پیش التهابی مثل TNF-a,IL-1b را دارند [۳۸].

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که عصاره آویشن ضمن کنترل نسبی گلوکز خون موجب بهبود عوارض احتمالی آن می‌شود و اثرات ضدهایپرگلیسمی دارد و همچنین موجب پیشگیری از اختلال پروفایل لیپیدی می‌شود و احتمالاً از آسیب بیشتر کبد ناشی از دیابت جلوگیری می‌کند اما به‌دلیل عدم بررسی پاتولوژی بافت کبد نمی‌توان با قاطعیت نتیجه گرفت. در مورد برخی شاخص‌های هماتولوژیک و آنتی اکسیدانی در این تحقیق تفاوت معنی‌داری با مصرف آویشن نسبت به گروه دیابتی مشاهده نشد که تحقیقات تکمیلی بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

از ریاست محترم دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تبریز و مسئولین آزمایشگاه علوم اعصاب دانشگاه علوم‌پزشکی تبریز، دانشکده کشاورزی اهر و دانشجویان عزیز که در انجام برخی قسمت‌های این تحقیق کمال همکاری را داشتند تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین در نتایج و منافع این تحقیق میان نویسندگان هیچگونه تعارضی وجود ندارد.

References

1- Cas AD, Spigoni V, Ridolfi V, Metra M. Diabetes and chronic heart failure: from diabetic cardiomyopathy to therapeutic approach. Endocrine, Metab Immune Disord Targets (Formerly Curr Drug Targets-Immune, Endocr Metab Disord. 2013 May;13(1):38–50.

2- Faramoushi M, Sasan RA, Sarraf VS, Karimi P. Cardiac fibrosis and down regulation of GLUT4 in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by chronic exposures to intermittent altitude. J Cardiovasc Thorac Res. 2016 Mar;8(1):26-33.

3- Cho YI, Mooney MP, Cho DJ. Hemorheological disorders in diabetes mellitus. J diabetes Sci Technol. 2008 Nov;2(6):1130–8.

4- Faramoushi M, Amir Sasan R, Vahid SS, Karimi P. Effect of simulated intermittent altitude on the metabolic and hematologic parameters in streptozotocin induced diabetic rats. J Ardabil Univ Med Sci. 2016 Nov;16(1):53–64. [Full text in persian]

5- Fukasawa H, Ishibuchi K, Kaneko M, Niwa H, Yasuda H, Kumagai H, et al. Red blood cell distribution width is associated with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2017 June;21(6):565–71.

6- Tamariz LJ, Young JH, Pankow JS, Yeh H-C, Schmidt MI, Astor B, et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Am J Epidemiol. 2008 may;168(10):1153–60.

7- Roghani M, Jalali-Nadoushan MR, Baluchnejadmojarad T, Mahdavi M-RV, Naderi G, Dehkordi FR, et al. Endothelium-dependent effect of sesame seed feeding on vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rats: underlying mechanisms. Iran J Pharm Res IJPR. 2013 Apr;12(3):377.

8- Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care. 2004 May;27(6):1458–86.

9- Mancini FR, Affret A, Dow C, Balkau B, Bonnet F, Boutron-Ruault MC, et al. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes in the large prospective E3N-EPIC cohort. Diabetologia. 2018 Sept;61(2):308–16.

10- Visser J, van Staden PJ, Soma P, Buys A V, Pretorius E. The stabilizing effect of an oligomeric proanthocyanidin on red blood cell membrane structure of poorly controlled type II diabetes. Nutr Diabetes [Internet]. 2017 May;7(5):e275.

11- Shamsi M, Sharifirad G, Kachoyee A, Hassanzadeh A. Influence of walking training on haemoglobin glucosile and fasting blood sugar levels in women with type 2 diabetes. Koomesh. 2010 Sept;11(2): 99–105. [Full text in Persian]

12- Yang J, Zheng X, Mahdi A, Zhou Z, Tratsiakovich Y, Jiao T, et al. Red blood cells in type 2 diabetes impair cardiac post-ischemic recovery through an arginase-dependent modulation of nitric oxide synthase and reactive oxygen species. JACC Basic to Transl Sci [Internet]. 2018 Aug;3(4):450-463

13- Kuhn V, Diederich L, Keller IV TCS, Kramer CM, Lückstädt W, Panknin C, et al. Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia. Antioxid Redox Signal. 2017 Jan;26(13):718–42.

14- Fazel kalkhoran J, Shakib A. Effect of combination of watery extract of saffron and aerobic exercise on some indices of oxidative hepatic stress in streptozotocin-diabetic male rats. J Biol Sport Sci. 2013 Oct;5(4):1–19(Full text in persian).

15- Zarekar M, Saghebjoo M, Foadodini M HM. Combined effect of aerobic training and *Pistacia Athlantica* extract on GLUT-4 protein expression and muscle glycogen in diabetic rats. Iran J

Endocrinol Metab. 1393 Mar;4:245–253. [Full text in persian]
16- Satyal P, Murray B, McFeeters R, Setzer W. Essential oil characterization of *Thymus vulgaris* from various geographical locations. Foods [Internet]. 2016 Oct;5(4):70-81.
17- Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. Pharmacol Res. 2005 May;52(4):313–20.
18- Monazzami A, Rajabi H, Omidfar K, Mostafaie A. Enduraence traning increases skeletal muscle NA/H+ EXCHANGER1 (NHE1) and NA/HCO3 CO-transporter1 (NBC1) gene expressions in type2 diabetic rat. Iran J Diabetes Metab. 2014 May;13(5):400–412(full text in persian).
19- Salehzadeh A, Sadat M, Doulabi H, Sohrabnia B, Jalali A. The effect of thyme (*Thymus vulgaris*) extract on the expression of norA efflux pump gene in clinical strains of *Staphylococcus aureus*. J Genet Resour. 2018 Aug;4(1):26–36.
20- Mohamad HE, Askar ME, Hafez MM. Management of cardiac fibrosis in diabetic rats; the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) and calcium channel blockers (CCBs). Diabetol Metab Syndr [Internet]. 2011 Mar v;3(1):1–12.
21- Kalpana K, Priya CS, Dipti N, Vidhya R, Anuradha CV. Supplementation of scopoletin improves insulin sensitivity by attenuating the derangements of insulin signaling through AMPK. Mol Cell Biochem. 2019 Dec;453(1–2):65–78.
22- Meeran MFN, Jagadeesh GS, Selvaraj P. Thymol attenuates altered lipid metabolism in β-adrenergic agonist induced myocardial infarcted rats by inhibiting tachycardia, altered electrocardiogram, apoptosis and cardiac hypertrophy. J Funct Foods. 2015 May;14:51–62.
23- Bamagous GA, Ghamdi SS Al, Abdel I, Ibrahim A, Mahfoz AM, Afify MA. Antidiabetic and antioxidant activity of ethyl acetate extract fraction of *Moringa oleifera* leaves in streptozotocin-induced diabetes rats via inhibition of inflammatory mediators. Asian Pac J Trop Biomed. 2018 July;8(6):320–7.
24- Hosseini SE, Rezaei E, Mehrabani D. Effect of pomegranate juice on lipid profile in streptozotocin-induced diabetic adult male rats. Exp Anim Biol. 2012 Nov;1(5):13–20. [Full text in persian]
25- Hashem Dabaghian F, Kamalinejad M, Shojaii A, Abdollahi Fard M, Ghushegir SA. Review of antidiabetic plants in iranian traditional medicine and their efficacy. J Med Plants. 2012 Apr;11(SUPPL. 8):1–11. [Full text in persian]
26- Farzanegi P, Abdi M, Ghanbari-Niaki A, Fathi R, Hedayati M. Interactive effect of endurance exercise and crude alcoholic extract of *Magnolia* on liver interleukin-6, interleukin-10, glucose, and glycogen in male rats. J Babol Univ Med Sci. 2012 May;14(2):22–30.
27- Koohi-Hosseinabadi O, Moini M, Safarpoor A, Derakhshanfar A, Sepehrimanesh M. Effects of dietary *Thymus vulgaris* extract alone or with atorvastatin on the liver, kidney, heart, and brain histopathological features in diabetic and hyperlipidemic male rats. Comp Clin Path. 2015 Jan;24(6):1311-5.
28- Moura J, Børsheim E, Carvalho E. The role of MicroRNAs in diabetic complications-special emphasis on wound healing. Genes (Basel) [Internet]. 2014 Mar;5(4):926–56.
29- Owu DU, Antai AB, Udofia KH, Obembe AO, Obasi KO, Eteng MU. Vitamin C improves basal metabolic rate and lipid profile in alloxan-induced diabetes mellitus in rats. J Biosci. 2006 June;31:575–579.
30- Rajeshwari U, Shobha I, Andallu B. Comparison of aniseeds and coriander seeds for antidiabetic, hypolipidemic and antioxidant activities. Spat DD - Peer Rev J Complement Med Drug Discov. 2011 May;1(1):9.
31- Mohammadi M, Mazloomi SM, Tanideh N, Zadeh AR. The effects of probiotic soymilk fortified with omega-3 on blood glucose, lipid profile, haematological and oxidative stress , and inflammatory parameters in streptozotocin nicotinamide-induced diabetic rats. J Diabetes Res. 2015 Aug;2015:1–9.
32- Jarrar SF, Obeid OA. Timing of caffeine ingestion alters postprandial metabolism in rats. Nutrition. 2014 May;30(1):107–11.
33- Hozhabrian S, Ebadi, M M. The effect of *Prangos ferulacea Lindl* on the haematologic kndices of diabetic rats. J Fasa Univ Med Sci. 2015 Jan;2(5):1–17.

34- Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct;4(4):1-17.
35- Farokhi F , Kafash-farkhad N A-SM. Preventive effects of hydro-alcoholic extract of *Prangos ferulacea (L.) Lindl*. on kidney damages of diabetic rats induced by alloxan. J Shahrekord Univ Med Sci. 2013 Mar;14(6):72–81.
36- Moshafi MH, Mansouri SH, Sharififar F, Khoshnoodi M. Antibacterial and antioxidant effects of the essential oil and extract of *Zataria Multiflora Boiss*. J Kerman Univ Med Sci. 2014 Dec;14(1):33-43.
37- MacRae HSH, Mefferd KM. Dietary antioxidant supplementation combined with quercetin improves cycling time trial performance. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2006 Feb;16(4):405–19.
38- Kong X, Wang R, Xue Y, Liu X, Zhang H, Chen Y, et al. Sirtuin 3, a new target of PGC-1alpha, plays an important role in the suppression of ROS and mitochondrial biogenesis. PLoS One. 2010 May;5(7):e11707.