

نقش مولکول ساپونینی کریستینین A در کنترل التهاب خفیف مزمن در بیماری چاقی مرتبط با دیابت نوع ۲

لادن احمد خسروی چقاخور^۱، محسن صراف بیدآباد^۲

مقاله مروری

چکیده

بیماری چاقی، همواره همراه با التهاب بافت مزمن (درجه‌ی پایین) می‌باشد و این التهاب سبب بروز مقاومت به انسولین در بیماری دیابت نوع ۲ می‌گردد. با بروز بیماری دیابت و کاهش سطح انسولین خون، سطح کلسترول خون افزایش قابل ملاحظه‌ای می‌یابد. با این افزایش، مشاهدات آماری، خطر بالای بروز بیماری‌های عروقی مثل Atherosclerosis را نشان می‌دهد. از این رو، ارتباط مستقیم این گونه عوارض که به عنوان مهم‌ترین عامل مرگ و میر در این بیماران شناخته می‌شود، دانشمندان را بر آن داشته است که نسبت به ارایه‌ی راهکارها و روش‌های کنترل التهاب‌زایی سیستم ایمنی نگاهی جدی و کارآمد داشته باشند. کشفیات اخیر در حوزه‌ی گیاهان دارویی و مواد مؤثره‌ی آن‌ها نشان داده است که ماکرومولکول‌های زیستی گیاهی، به دلیل ساختارها و زیست‌پذیری مناسب، قابلیت تأثیر بر عملکرد سیستم ایمنی از جنبه‌های مختلف نظیر کنترل التهاب، تعدیل یا سرکوب اختصاصی عملکرد سیستم ایمنی را دارا می‌باشد که توسط سازمان جهانی بهداشت نیز مورد تأکید قرار گرفته است. مطالعات گسترده در خصوص اثرات ایمونولوژیکی عصاره‌های گیاهی، منجر به کشف ترکیباتی با اثرات شگفت‌انگیز ضد التهابی مانند مولکول‌های ساپونین در عصاره‌ی برگ گیاه سدر گشته است. تحقیقات بر روی گیاهان حاوی ماده‌ی مؤثره‌ی ساپونین کریستینین A، نشان داده است، این مولکول‌ها به عنوان یک عامل مانع کننده در فسفریلاسیون کمپلکس Inhibitor IκBα nuclear factor kappa B (Inhibitor IκBα-NF-κB)، از القای بیان ژن Inducible nitric oxide synthase (iNOS) در درون سیتوپلاسم مانع می‌کند و با برهم زدن تعادل نیتریک اکساید در محیط‌های التهابی، باعث فروکش شدن التهابات خفیف بافتی می‌گردد. به عنوان یک ارزیابی کلی از مرور تحقیقات انجام شده بر روی نقش این مولکول بر روی التهاب‌های خفیف مزمن بیماری چاقی مرتبط با دیابت نوع ۲، می‌توان نتیجه گرفت که این ماده، می‌تواند به عنوان یک پیش‌داروی طبیعی، در کاربردهای ایمنی‌درمانی در درمان بیماری‌های چاقی و عوارض آن به صورت جدی مد نظر قرار گیرند.

واژگان کلیدی: ایمنی‌درمانی؛ چاقی؛ مقاومت به انسولین؛ دیابت نوع ۲؛ هایپرکلسترولیمیک؛ Atherosclerosis

ارجاع: احمد خسروی چقاخور لادن، صراف بیدآباد محسن. نقش مولکول ساپونینی کریستینین A در کنترل التهاب خفیف مزمن در بیماری چاقی مرتبط با

دیابت نوع ۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۴): ۸۵-۹۸

هستند و در سال ۲۰۳۰، این تعداد به حداقل، دو برابر خواهد رسید (۲)؛ بنابراین، توجه به مقوله‌ی کنترل و درمان این بیماری، امری ضروری به نظر می‌رسد.

التهاب در بیماری چاقی

مطالعات زیادی نشان داده اند که در چاقی، یک التهاب مزمن خفیف (Chronic low-grade inflammation) وجود دارد که از آن به عنوان (التهاب متابولیک) نام برده می‌شود. این التهاب مزمن خفیف، اگر چه از نظر بالینی و بر خلاف التهاب حاد (شوک سپتیک) علائمی ندارد، اما می‌تواند در پاتوفیزیولوژی عوارض چاقی همچون اختلالات متابولیک یا مقاومت به انسولین نقش داشته باشد. اگر چه،

مقدمه

زندگی مرفه و سرشار از مواد غذایی پرکالری جوامع امروزی، سبب ایجاد مشکلات فیزیولوژیکی متعددی می‌شود و در نهایت، موجب تغییر سطح بیان تعدادی از ژن‌های مسؤول کنترل متابولیسم و تنظیم وزن بدن می‌گردد (۱). چاقی، یکی از معضلات مهم بهداشتی و درمانی، در جوامع امروزی است. چاقی با تعداد بسیار زیادی از بیماری‌های دیابت، هایپرکلسترولیمیک، قلبی-عروقی، پرفشاری خون، کبد چرب غیر الکلی و انواع سرطان همراه است و ناتوانی و مرگ و میر حاصل از این عوارض، تبعات اقتصادی بسیاری را به دنبال دارد. بر اساس آمار سازمان جهانی بهداشت، در سال ۲۰۱۱ حدود ۵۰۰ میلیون نفر در دنیا، دچار چاقی (Body mass index یا BMI < ۳۰ کیلوگرم/مترمربع)

۱- گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی-مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی-مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محسن صراف بیدآباد، استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فنی-مهندسی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

Email: m.saraf@eng.ui.ac.ir

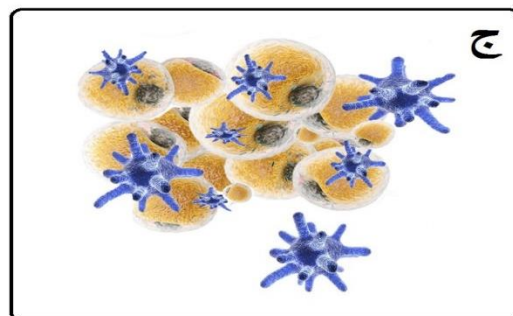
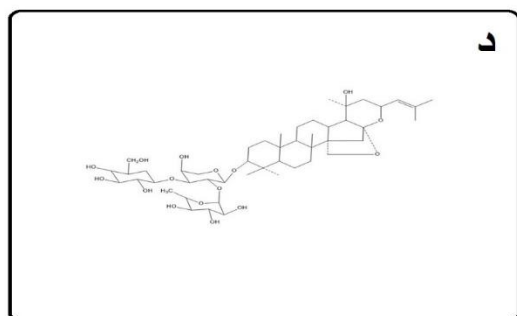
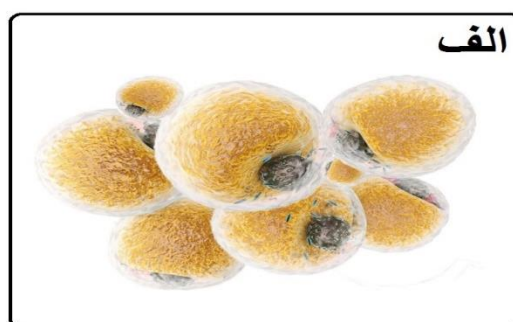
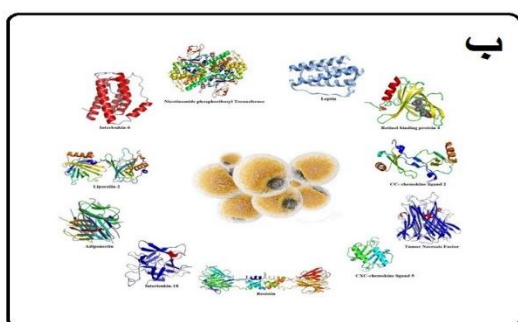
خصوصیات زیست شناختی هر دو نوع چربی احشایی و زیر پوستی انجام گرفته است، اما در خصوص ترشح آدیپوکین ها با هم تفاوتی ندارند (۶، ۲).

آدیپوکین های مؤثر در القای التهاب خفیف مزمن

آدیپوکین ها، نقش های متابولیک مختلفی به صورت اتوکراین، پاراکراین یا سیستمیک دارند و بر متابولیسم بسیاری از مواد و همچنین، بر سیستم ایمنی، اثرات متعددی دارند (جدول ۱).

حداقل بخشی از این اثر، مربوط به ترشح پروتئین های آدیپوکین است، اما در کنار آن ها، سیتوکین ها، کموکین ها و عوامل رشد مختلفی نیز توسط بافت چربی ترشح می شود که در این امر دخیل هستند (۷-۸، ۲).

در ابتدا تصور بر این بود که سلول های بافت چربی (شکل ۱-الف) تنها نقش ذخیره ی چربی دارند، اما به مرور، مشخص گردید که این سلول ها، مواد بسیار زیادی ترشح می کنند که هر کدام از آن ها، اثرات مختلفی بر سیستم های بدن دارند (شکل ۱-ب). این مواد، آدیپوکین (Adipokine) نامیده می شوند (۴-۲) و به دو گروه تقسیم می گردند، آدیپوکین های اختصاصی بافت چربی مانند لپتین و آدیپونکتین و آدیپوکین های غیر اختصاصی که به میزان زیادی از بافت چربی ترشح شده و به طور غیر اختصاصی بر روی چربی های سایر بافت ها تأثیر می گذارند، مانند Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)، Interleukin-1 (IL-1)، Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) و Interleukin-1 (IL-1) ها و غیره (۵، ۱). بافت چربی، می تواند به صورت زیر جلدی یا احشایی باشد و تحقیقات و مطالعات مولکولی و ژنتیکی بسیاری بر روی



شکل ۱. الف) سلول های بافت چربی. بافت چربی مجموعه ای از سلول های آدیپوسیت، فیبروبلاست، اندوتلیال و سلول های مختلف ایمنی است. زمانی که سلول های بافت چربی افزایش اندازه (هیپرتروفی) یا تعداد (هیپرپلازی) پیدا کنند، ترشح تعدادی از این مواد تغییر می یابد و فرایند پیش التهابی ایجاد می شود. (ب) انواع آدیپوکین های مترشح از بافت چربی. این آدیپوکین ها شامل لپتین، (RBP4) Retinol binding protein 4، (CCL2) C-C Motif Chemokine Ligand 2، Interleukin-6، Interleukin-18، آدیپونکتین، لیپوکالین ۲، (CXCL5) C-X-C Motif Chemokine Ligand 5، رزیستین، (NAMPT) Nicotinamide phosphoribosyl transferase می باشند. (ج) انفیلاتراسیون ماکروفاژها در بافت چربی. ایجاد التهاب مزمن خفیف با افزایش انفیلاتراسیون سلول های ایمنی مانند ماکروفاژها در بافت چربی و به دنبال آن، تولید و ترشح زیاد عوامل پیش التهابی به گردش خون است. ماکروفاژهای موجود در بافت چربی افراد چاق از نوع M1 است که سبب افزایش تولید سیتوکین های پیش التهابی (نظیر IL-6 یا TNF- α) می شوند. این دسته از ماکروفاژها، در بافت چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیر جلدی فراوان ترند. (د) شمای مولکولی کریستینین A. این مولکول، به عنوان عمده ترین جزء فعال، در ماده ی مؤثره ی برگ گیاه سدر (۴-۲ درصد) موجود می باشد. کریستینین A، مولکولی تری ترپنوئیدی است و اسکلت ساختمان بیشتر تری ترپنوئیدها به صورت پنج حلقه ای می باشد و قسمت غیر قندی آن به طور معمول، در کربن شماره ی ۳ به قسمت زنجیره ی قندی یا واحدهای اسید اورونیک یا هر دوی آنها متصل می گردد.

جدول ۱. انواع آدیوکین و عملکرد آنها (۲۶)

شکل مولکول	عملکرد	گیرنده	منبع	آدیوکین
	کنترل اشتها از طریق سیستم عصبی مرکزی	گیرنده‌ی لپتین	آدیپوسیت	لپتین
	ایجاد مقاومت به انسولین و التهاب از طریق ترشح Tumor necrosis factor (TNF) و اینترلوکین-۶ از ماکروفاژها	ناشناخته	سلول‌های Mononuclear خون محیطی (انسان)، آدیپوسیت (موش)	رزستین
	مداخله در مقاومت به انسولین سیستمیک	رتینول (ویتامین آ)، ترانس تیرتین	کبد، آدیپوسیت، ماکروفاژ	Retinol binding protein 4 (RBP4)
	ایجاد مقاومت به انسولین و التهاب از طریق ترشح TNF از آدیپوسیت‌ها	ناشناخته	آدیپوسیت، ماکروفاژ	لیپو کالین ۲
-	التهاب موضعی و عروقی	ناشناخته	آدیپوسیت، سایر سلول‌ها	Angiopoietin-like protein 2
	التهاب، آنتاگونیست عملکرد انسولین	گیرنده‌ی TNF	سلول‌های استرومای عروق، آدیپوسیت	Tumor-necrotising factor (TNF)
	متفاوت بسته به منبع و بافت هدف	گیرنده‌ی Interleukin-6	سلول‌های استرومای عروق، آدیپوسیت، کبد، عضله	Interleukin-6
	التهاب	پروتئین باند شونده به Interleukin-18 گیرنده‌ی Interleukin-18	سلول‌های استرومای عروق	Interleukin-18
	به کارگیری منوسیت‌ها	CCR2	سلول‌های استرومای عروق، آدیپوسیت	CC-chemokine ligand-2 (CCL2)
	آنتاگونیست عملکرد انسولین	CXCR2	سلول‌های استرومای عروق (ماکروفاژها)	CXC-chemokine ligand 5
	فعالیت کموتاکسی منوسیت	ناشناخته	آدیپوسیت، ماکروفاژ، سایر سلول‌ها	Nicotinamide phosphoribosyltransferase
	حساس کننده به انسولین، ضد التهاب	T کادهرین، گیرنده‌های آدیپونکتین ۱ و ۳، کالرتیکولین	آدیپوسیت	آدیپونکتین
-	سرکوب پیام‌های WNT پیش التهابی	WNT5a	آدیپوسیت	Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5)

ترشح تعدادی از این مواد تغییر می یابد و فرایند پیش التهابی ایجاد می شود. از جمله‌ی این مواد، می توان به آدیپوکین‌هایی نظیر لپتین، آدیپونکتین، ویسفاتین، رزستین و عوامل التهابی مانند $TNF-\alpha$.

بافت چربی مجموعه‌ای از سلول‌های آدیپوسیت، فیروبلاست، اندوتلیال و سلول‌های مختلف ایمنی است. زمانی که سلول‌های بافت چربی افزایش اندازه (هیپرتروفی) یا تعداد (هیپرپلازی) پیدا کنند،

ارتباط چاقی با دیابت نوع ۲

دیابت شیرین، یک بیماری پیچیده است. در بیشتر افراد مبتلابه این بیماری، دیابت باعث ایجاد یک شیوه‌ی جدید زندگی می‌شود و تمامی روابط فرد را در همه‌ی زمینه‌ها متأثر می‌کند و حتی نحوه‌ی غذا خوردن و رفتارهای فیزیکی فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اگر قند خون در طولانی مدت به طور مداوم بالا باشد، می‌تواند بر قلب، چشم‌ها، کلیه‌ها، اعصاب و سایر قسمت‌های بدن تأثیر بگذارد. در درمان دیابت، هدف این است که به افراد کمک شود تا هم زمان با کنترل میزان قند خون، خطر ابتلا به عوارض جانبی آن در آینده به حداقل برسد (۲۳). دیابت نوع ۲، رایج‌ترین نوع دیابت است و به طور معمول، با اختلال در ترشح انسولین و مقاومت به انسولین همراه می‌باشد. این نوع بیماری، در افراد با سن بالای ۴۰ سال شایع است و اغلب عواملی نظیر چاقی و کاهش فعالیت‌های فیزیکی در ایجاد آن نقش دارند (۲۴-۲۳). سؤال مهم این است که چگونه چاقی می‌تواند زمینه‌ساز ایجاد مقاومت انسولینی گردد. چاقی همیشه همراه با افزایش ترشح کموکلین‌ها می‌باشد که خود موجب نفوذ ماکروفاژها به بافت‌های گوناگون و افزایش فعالیت آن‌ها می‌گردد. ماکروفاژهای فعال شده نیز به نوبه‌ی خود مقدار قابل‌توجهی سیتوکین ترشح می‌کنند که تأثیر منفی بر روند حساسیت به انسولین ایجاد می‌کند (۲۵، ۱). در دیابت نوع ۲، سیتوکین‌های مترشحه از بافت چربی، به احتمال زیاد در پیش‌روی نابودی سلول‌های بتای تولیدکننده‌ی انسولین در پانکراس مؤثرند (۲۶-۲۷).

در واقع، نقش آدیپوکین‌ها عبارت از تنظیم متابولیسم قند و چربی، کنترل اکسیداسیون ناشی از استرس و نگهداری بافت و حفظ ساختار و دوام دیواره‌های عروقی است. به طور مثال، $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ و $Interleukin-6$ و لپتین، قادر به ایجاد مقاومت به انسولین می‌باشند؛ در حالی که آدیپونکتین حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد که لپتین به عنوان پل ارتباطی بین بافت چربی مرکزی و سندرم‌های متابولیکی و فشار خون عمل می‌کند. از این رو، برآورد بالا بودن سطح لپتین در خون به عنوان نشانه‌ای مهم برای خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیکی تلقی می‌گردد. گمان می‌رود سیتوکین‌های ترشحی بافت چربی نظیر $IL-6$ ، $TGF-b1$ ، $TNF-\alpha$ و پروتئین کموتاکتیک منوسیت‌ها، نقش مهمی در ایجاد مقاومت به انسولین بازی می‌کنند. برخی از این سیتوکین‌ها، پیش‌التهابی و برخی مثل $TGF-b1$ غیرالتهابی می‌باشند و اثر جامع آن‌ها، منجر به افزایش بروز عوارض عروقی نیز می‌شوند که ناشی از عملکرد مشترک آن‌ها در ایجاد مقاومت به انسولین می‌باشد. چربی احشایی، به طور معمول پس از تحریک سلول‌های اندوتلیال افزایش می‌یابد (۲۸-۲۹، ۱). ایجاد وضعیت التهابی در چربی احشایی نیز به دنبال کمبود نیتریک

$IL-1$ (Interleukin-1)، $IL-6$ و $IL-10$ اشاره کرد. تعدادی از این آدیپوکین‌ها که از بافت چربی افراد لاغر ترشح می‌شوند، مثل آدیپونکتین، $Transforming\ growth\ factor-beta$ ($TGF-\beta$)، $IL-10$ ، $IL-4$ ، $IL-13$ و اپلین، ضد التهابی هستند. تعدادی از آدیپوکین‌ها نیز که در افراد چاق افزایش می‌یابند، مثل $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ ، لپتین، ویسفاتین و رزیستین پیش‌التهابی هستند (۹-۱۴، ۲). سلول‌های ایمنی موجود در بافت چربی در دو دسته‌ی سلول‌های ایمنی ذاتی شامل ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها و سلول‌های ایمنی اکتسابی شامل انواع مختلف سلول‌های B و T هستند (۱۳، ۲). در بافت چربی افراد غیر چاق، علاوه بر سلول‌های ایمنی ائوزینوفیل، سلول‌های غیرالتهابی نظیر ماکروفاژهای نوع $M2$ و سلول‌های تنظیمی T نیز وجود دارند. در افراد چاق، تعادل تنظیمی به سمت تشکیل عوامل پیش‌التهابی می‌رود و سبب ایجاد عوارضی از جمله مقاومت به انسولین می‌شود؛ به طوری که یکی از تئوری‌هایی که در خصوص شیوع بیشتر دیابت، مقاومت به انسولین و عوارض قلبی-عروقی در بیماران چاق مطرح است، ایجاد التهاب مزمن خفیف با افزایش انجیلتراسیون سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها در بافت چربی (شکل ۱-ج) و به دنبال آن، تولید و ترشح زیاد عوامل پیش‌التهابی به گردش خون است (۱۵، ۱۲-۱۱، ۲). ماکروفاژها در بافت چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیر جلدی فراوان‌ترند (۱۶، ۲). این موضوع، می‌تواند دلیلی بر این نکته باشد که چربی احشایی، نقش مهم تری در ایجاد مقاومت به انسولین دارد. ماکروفاژهای موجود در بافت چربی افراد چاق از نوع $M1$ است که سبب افزایش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی (نظیر $IL-6$ و $TNF-\alpha$) می‌شوند (۱۷، ۲). التهاب سبب کلینیکیال (Subclinical inflammation) در افراد چاق اثرات بسیار زیادی بر متابولیسم بدن به خصوص در ایجاد مقاومت به انسولین می‌کند (۱۸، ۲). مسیرهای مختلف سیگنالی مختلفی در خصوص ارتباط چاقی با التهاب مشخص شده است که از جمله می‌توان به مسیر $IKKb/IkB/NF-kB$ اشاره کرد که افزایش فعالیت آن در چاقی مشاهده شده است و مهار آن، سبب بهبود مقاومت به انسولین می‌گردد (۱۹-۲۰، ۲).

مطالعات مختلف بالینی و تجربی نشان داده‌اند که سطح عوامل التهابی مثل پروتئین واکنشی حاد (C-reactive protein یا CRP)، $IL-6$ و $TNF-\alpha$ در افراد مبتلا به چاقی، بالاتر از افراد طبیعی است و کاهش وزن در این افراد، با کاهش سطح این عوامل همراه است. CRP موجود در بافت چربی قهوه‌ای که بیشتر در کودکان وجود دارد، با بافت چربی سفید از نظر ساختمان و عملکرد متفاوت است و در این مقاله مورد بحث نیست (۲۱-۲۲، ۲).

فعال سازی سیستم ایمنی می شود و به دنبال آن، مقاومت به انسولین ایجاد می گردد.

قابلیت نیتریک اکسید به عنوان یک متغیر کنترل کننده در درمان بیماری های التهابی

همان طور که گفته شد، مسیرهای متنوع سیگنالی در خصوص ارتباط چاقی با التهاب تاکنون کشف شده است که از جمله می توان به مسیر IKKb/IkB/NF-kB اشاره کرد که افزایش فعالیت آن در چاقی مشاهده شده است و مهار آن، سبب بهبود مقاومت به انسولین می گردد (۱۹-۱۸، ۲).

NF-kB، یک تنظیم کننده مهم در بسیاری از فرایندهای سلولی شامل کنترل پاسخ های التهابی، رشد و تمایز سلولی است (۴۵-۴۴). این عامل، توسط عوامل بسیاری از جمله سیتوکین های التهابی همچون TNF- α ، IL-1، استرس اکسیداتیو و ترکیبات میتوژن فعال می شود و بیان بسیاری از ژن ها شامل سیتوکین های التهابی گوناگون، مولکول های چسبنده و پروتئین های Rel را القا می کند (۴۶-۴۵).

در افراد دچار بیماری چاقی، از سلول های بافت چربی که افزایش اندازه (هیپرتروفی) یا تعداد (هیپرپلازی) پیدا کرده اند، عوامل التهابی همچون TNF- α ، IL-1 ترشح شده و فرایند پیش التهابی ایجاد می گردد. ایجاد وضعیت التهابی در چربی احشایی نیز به دنبال کمبود نیتریک اکسید به وجود می آید که سبب کاهش اتساع عروق خونی محیطی بافت چربی و در نهایت، منجر به هیپوکسی، التهاب و استرس اکسیداتیو می شود (۳۲-۳۰) که تمامی این وقایع، منجر به فعال شدن مسیر IKKb/IkB/NF-kB می شود.

در شرایط استراحت سلولی، NF-kB به صورت یک کمپلکس متصل شده به مهار کننده ی IkB (IkB) درون سیتوپلاسم است که انواع محرک های سلولی، مسیرهای سیگنالی درون سلولی را فعال می کند و این امر، منجر به فعال کردن IkB کیناز (IKK) می گردد (۴۷، ۴۵). IKK فعال شده با فسفریلاسیون و یوبی کوئیناسیون مهار کننده ی IkB، به تخریب مهار کننده منجر می گردد. به دنبال این امر، NF-kB برای انتقال به درون هسته رها می گردد و بیان ژن های وابسته به NF-kB را تنظیم می کند (۴۸، ۴۵).

هنگامی که یک القا کننده باعث تحریک سلول می شود، در نتیجه کمپلکس Inhibitor IkB α -NF-kB فسفریله می شود و با انتقال NF-kB به هسته، بیان ژن iNOS را القا می کند (۴۹، ۳۴). iNOS که یکی از سه ایزوفرم آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (NOS)، از اسید آمینه ی ال-آرژنین می باشد که نیتریک اسید را در بدن سنتز می کند (۵۰، ۳۴) و همان طور که پیش تر نیز گفته شد تولید NO مشتق از iNOS سبب ایجاد التهاب در موضع می شود.

اکسید به وجود می آید که سبب کاهش اتساع عروق خونی محیطی بافت چربی می شود و در نهایت، منجر به هیپوکسی، التهاب و اکسیداسیون ناشی از استرس می شود (۳۲-۳۰، ۱).

نیتریک اکسید و نقش آن در سیستم ایمنی

نیتریک اکسید (NO)، یک مولکول پیام رسان ناپایدار است که توسط سه ایزوفرم مختلف تولید می شود و در تمامی مراحل التهاب نقش عملکردی دارد. نیتریک اکسید مانند یک شمشیر دو لبه عمل می کند و عدم تعادل در میزان آن منجر به حالت های پاتولوژیک می شود. از عملکردهای نیتریک اکسید در سیستم ایمنی نیز می توان به آثار تحریک و سرکوب سیستم ایمنی و آثار سیتوتوکسیک و سیتوپروتکتیو اشاره نمود (۳۳-۳۴). نیتریک اکسید، ارتباط تنگاتنگی با وضعیت التهابی دارد و به عنوان یک میانجی کلیدی التهاب عمل می کند و می تواند بیان مولکول های پیش التهابی مانند عامل هسته ای Nuclear factor kappa B (NF-kB) و سیکلوآکسیژناز و همچنین، سیتوکین های پیش التهابی و التهابی را تنظیم کند (۳۵-۳۴).

iNOS Inducible nitric oxide synthase (iNOS)، یکی از سه آنزیم ایزوفرم نیتریک اسید است که به طور معمول تحت شرایط فیزیولوژیک بدن بیان نمی شود، بلکه واسطه های التهابی مانند سیتوکین یا اندوتوکسین ها، باعث شکل گیری سریع آن می شوند (۳۶، ۳۴).

iNOS تحت تأثیر محرک مناسب ساخته می شود و پروموتور ژن آن از طریق سیتوکین ها تنظیم می شود (۳۷، ۳۴). برخی از عوامل رونویسی شرکت کننده در بیان ژن iNOS عبارت از NF-kB، Signal transducer and activator of Transcription-1 (STAT-1) و Activator protein 1 (AP-1) هستند (۳۸، ۳۴).

فعال سازی iNOS منجر به تولید مقادیر میکرومولار از NO می شود (۳۹، ۳۴). ماکروفاژها، سلول های اصلی بیان کننده ی iNOS هستند. به نظر می رسد ماکروفاژهای انسانی، iNOS را تنها تحت شرایط خاصی بیان می کنند و NO مشتق از ماکروفاژ، می تواند هم به عنوان یک مولکول بسیار سمی و هم به عنوان یک مولکول تنظیم کننده ی تکثیر لنفوسیت های T و ترشح سیتوکین ها عمل کند (۴۲-۴۰، ۳۴).

سطح NO نیز می تواند تولید خود را تنظیم کند؛ به طوری که به دنبال تحریک اولیه ی ماکروفاژ توسط سیتوکین ها، هنگامی که غلظت NO کم است، تنظیم مثبت NF-kB انجام می شود و بنابراین، iNOS تولید می شود (باز خورد مثبت) (۴۳، ۳۴). بیان iNOS به طور معمول، همراه با شرایط التهابی است و توسط انواع رده های سلولی منوسیتی- ماکروفاژی به میزان بسیار زیادی تولید می شود. NO مشتق از iNOS، به صورت موضعی از سلول های التهابی و در پاسخ به محرک های التهابی آزاد می شود (۳۴). NO آزاد شده از سلول های التهابی، سبب

شد. در حقیقت، اگر شخصی در حالت پیش التهابی قرار داشته باشد و سطح LDL-کلسترول در خون نیز بالا باشد، با خطر دو برابر، در ابتلا به بیماری Atherosclerosis قرار دارد (۵۷-۵۶). شواهد بالینی، نشان داده اند که التهاب، در شروع، پیشرفت و ایجاد پلاک های Atherosclerosis نقش دارد. سلول‌ها، پروتئین‌ها و پاسخ‌های التهابی، نقش اساسی در شروع و پیشرفت Atherosclerosis ایفا می‌نمایند. بر اساس نظریه‌ی Ross، ضایعات Atherosclerosis به طور عمده از ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T تشکیل شده‌اند و پاسخ‌های مولکولی و سلولی بسیار اختصاصی در آن‌ها وجود دارد که به وسیله‌ی التهابی بودن Atherosclerosis قابل توجیه است. مجموعه‌ای از پروتئین‌های مرحله‌ی حاد، سیتوکین‌ها و مولکول‌های اتصال سلولی محلول، در ایجاد این ضایعات شرکت دارند (۶۰-۵۸). تحقیقات نشان داده‌اند که افزایش تولید IL-6 در ایجاد و پیشرفت Coronary artery disease (CAD) نقش دارد (۶۲-۶۱، ۵۹). این احتمال می‌رود که با توجه به موارد اشاره شده‌ی قبلی، التهاب خفیف مزمن و به دنبال آن، مقاومت به انسولین و افزایش سطح کلسترول خون، در بیماری چاقی سبب Atherosclerosis می‌گردند (۶۷-۶۳). مطالعات و گزارش‌های ارایه شده تاکنون به مکانیسم خاصی در این خصوص اشاره نموده‌اند و تمامی آن‌ها اتفاق نظر دارند که التهاب خفیف مزمن در عروق، می‌تواند تأثیر مستقیمی در ایجاد پلاک‌های Atherosclerosis داشته باشد.

رویکردهای درمانی در مواجهه با التهاب خفیف مزمن و

Atherosclerosis احتمالی

به طور کلی، در درمان التهاب، از روند دارودرمانی بهره می‌گیرند. بنابراین، مطابق یافته‌ها، در پیش‌گیری از Atherosclerosis نیز لازم است از داروهای ضد التهاب استفاده گردد تا از بروز گرفتگی عروق جلوگیری شود. داروهایی که در درمان التهاب‌ها مصرف می‌گردند، شامل دو دسته‌ی داروهای اختصاصی (مونوکلونال) و داروهای عمومی (پلی‌کلونال) می‌باشند. تفاوت این دو دسته‌ی دارویی در درگیری گیرنده‌های القاکننده‌ی التهاب می‌باشد که فرایند التهاب را متوقف می‌کند و بدین ترتیب، درمان حاصل می‌گردد. داروهای ضد التهاب پلی‌کلونال (به لحاظ منبع) به سه دسته‌ی کلی آنتی‌بادی‌های کلونال، مواد شیمیایی همچون آپتامرها (۶۸) و مواد طبیعی تقسیم‌بندی می‌شوند. این دسته از مواد با درگیر کردن گیرنده‌های متعددی در سلول‌های سیستم ایمنی بدن، علاوه بر سرکوب التهاب، سبب سرکوب به نسبت کامل سیستم ایمنی می‌شود و بدن را در برابر عوامل مهاجم همچون عوامل باکتریایی، ویروس‌ها، انگل‌ها و غیره آسیب‌پذیر می‌کند که به هیچ عنوان مطلوب نیست. داروهای ضد

بنابراین، NF- κ B در مسیر پیام‌رسانی می‌تواند به عنوان یک نقطه‌ی مداخله‌ی بالقوه برای درمان بیماری‌های التهابی مد نظر قرار گیرد. مطالعات انجام شده در این حوزه نیز سرکوب القای iNOS از طریق بلاک کردن و تخریب I κ B، توسط برخی از ترکیبات را تأیید می‌کند (۵۱، ۳۴).

مقاومت به انسولین و افزایش سطح کلسترول در خون

اسیدهای چرب آزاد، به عنوان منبع اصلی انرژی برای اندام‌های مختلف از جمله کبد، کلیه و عضلات اندام‌های حرکتی به شمار می‌روند و به عنوان سوبسترای اصلی در تولید تری‌گلیسیرید کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اسیدهای چرب در بدن به شکل تری‌گلیسیرید می‌باشند و بیشتر آن‌ها در بافت چربی قرار دارند که هنگام نیاز بدن به آن‌ها در اثر عمل آنزیم لیپاز و طی فرایند لیپولیز آزاد می‌شوند و پس از انتقال به داخل بافت عضلانی اکسیده می‌شود و انرژی موجود در آن‌ها آزاد می‌گردد؛ در حالی که در بافت کبدی به منظور کاهش سطح اسیدهای چرب آزاد خون اسیدهای چرب به لیپوپروتئین‌ها تبدیل می‌گردند. چربی توسط هورمون‌های گوناگون کنترل می‌گردد. یکی از مهم‌ترین هورمون‌های دخیل در تنظیم این فرایند، هورمون انسولین است که به عنوان مهم‌ترین هورمون ضد لیپولیز شناخته شده است (۱). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که افزایش سطح اسیدهای چرب خون به عنوان زنگ خطر جدی برای پیشرفت عارضه‌ی عدم تحمل گلوکز محسوب می‌شود و عامل ایجاد دیابت نوع ۲ و برخی از بیماری‌های خطرآفرین دیگر نیز می‌باشد که در نهایت، منجر به بیماری‌های قلبی-عروقی می‌گردد (۵۳-۵۲، ۱).

در واقع، در بیماران مقاوم به انسولین، کاهش حساسیت سلول‌های چربی به هورمون انسولین موجب افزایش میزان اسیدهای چرب آزاد خون می‌شود که یکی از علائم بارز بیماری دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود و به طور تدریجی، سبب گسترش مقاومت به انسولین و عدم کارایی سلول‌های بتای پانکراس می‌گردد (۵۵-۵۴، ۱).

التهاب خفیف مزمن و Atherosclerosis

احتمال می‌رود هر دو عامل نقص در سیستم ایمنی و افزایش سطح LDL-کلسترول در خون در ایجاد بیماری Atherosclerosis نقش دارند. این پاسخی بود که در نشست سالانه‌ی جامعه‌ی Atherosclerosis اروپا (European Atherosclerosis Society یا EAS) در سال ۲۰۱۷ به این سؤال که «آیا بیماری Atherosclerosis به علت نقص در سیستم ایمنی است؟ یا افزایش سطح LDL-کلسترول در خون سبب بروز این بیماری می‌گردد؟»، ارایه

(Sarsaparilla)، کیلایا (Quillaya)، سنگا (Senega)، چوبک (Acanthophyllum squarrosum)، دیاسکوروره (Dioscorea) و جین سنگ (Ginseng) می‌باشند. از نقطه نظر ساختمان شیمیایی، ساپونین‌ها از دو بخش قندی و غیر قندی تشکیل شده‌اند. قسمت غیر قندی ساپونین گلیکوزیدها، دو نوع آگلیکون یا به عبارت دیگر دو نوع ساپونین، یکی نوع استروئید ($C = 27$) و دیگری تری‌ترپنوئید ($C = 30$) در این دسته از گلیکوزیدها شناخته شده است. به طور معمول، یک یا تعداد بیشتر زنجیره‌ی قندی به آگلیکون متصل است که بر این اساس، آن‌ها را به دو گروه Monodesmosidic (دارای یک زنجیره‌ی قندی، اغلب متصل به کربن ۳) و Bidesmosidic (دارای دو زنجیره‌ی قندی متصل به کربن ۳ و کربن ۲۸) تقسیم می‌کنند. بخش آگلیکون، بخش آب‌گریز و زنجیره‌ی قندی، بخش آب‌دوست مولکول‌های ساپونین می‌باشند. بنابراین، می‌توان گفت که ساپونین‌ها دوگانه‌دوست یا آمفی‌فیلک هستند. بخش قندی به آگلیکون‌ها از طریق پیوند استر یا اتر گلیکوزیدی متصل می‌شود. آگلیکون‌ها می‌توانند یک یا تعداد بیشتری پیوند غیر اشباع C-C داشته باشند. گروه‌های قندی متنوعی می‌توانند به آگلیکون‌ها متصل شوند. ساپونین‌ها به دلیل نوع آگلیکون، تنوع قندها و محل اتصال آن‌ها به آگلیکون‌ها، ساختارهای مختلفی دارند و همین سبب تنوع در خواص آن‌ها شده است (۷۶-۷۷).

مطالعات فیتوشیمیایی و فارماکولوژیکی زیادی روی سدر و ترکیبات آن انجام شده است. سدر، برگ‌های خشک شده‌ی گیاه *Zizyphus spina-Christi* (L) Willd از خانواده‌ی عنابیان (Rhamnaceae) است. گیاه *Zizyphus spina-Christi*، گیاهی درختی و همیشه‌سبز است که به نام‌های سدر، کنار، سنجد گرجی و غیره شناخته می‌شود (۷۸). گیاه *Zizyphus spina-Christi* از دوران باستان جزء گیاهان کلیدی طب سنتی ایران است و بومی کشور ایران محسوب می‌گردد (۷۹). برگ‌های این گیاه، حاوی مقدار قابل توجهی ساپونین (۲-۴ درصد) به عنوان جزء فعال می‌باشند. از عصاره‌ی بوتانولی برگ‌های سدر، چهار نوع ساپونین گلیکوزیدی تری‌ترپنوئیدی، به نام‌های کریستینین‌های A، B، C و D جدا گردیده است (۷۸). کریستینین A، عمده‌ترین ماده‌ی مؤثره در برگ گیاه سدر است (شکل ۱-۱) (۷۹). اسکلت ساختمان بیشتر تری‌ترپنوئیدها به صورت پنج حلقه‌ای می‌باشد و قسمت غیر قندی به طور معمول در کربن شماره‌ی ۳ به قسمت زنجیره‌ی قندی یا واحدهای اسید اورونیک یا هر دوی آن‌ها متصل می‌گردد (۷۶). مطالعات صورت گرفته بر ساپونین‌های تری‌ترپنوئید برگ گیاه سدر نشان دهنده‌ی فعالیت ضد دیابت نوع ۲ و چاقی می‌باشد.

طی پژوهش‌های صورت گرفته توسط Michel و همکاران،

التهاب مونوکلونال نیز به سه دسته‌ی کلی (به لحاظ منبع) آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، مواد شیمیایی و مولکول‌های طبیعی (۶۹) همچون مواد مؤثره‌ی گیاهی تقسیم‌بندی می‌گردند. این دسته از داروها، تنها گیرنده‌ی عامل التهاب را درگیر و مسیر ایجاد التهاب را مسدود می‌کنند. بنابراین، سیستم ایمنی بدن تضعیف نمی‌شود و بدن همچنان توانایی مقابله با عوامل باکتریایی و غیره را دارد؛ در حالی که التهاب به طور کامل درمان شده است. از میان منابع دارویی، مطابق تحقیقات صورت گرفته، مواد مؤثره‌ی گیاهی نقش بسیار مؤثری در سرکوب التهاب داشته‌اند؛ بدون آن که عارضه‌ی جانبی از خود به جا بگذارند.

در سال‌های اخیر، تمایل زیادی به بررسی اثرات فیزیولوژی و فارماکولوژی عصاره‌های گیاهی و استفاده از داروهای گیاهی در جهان و به خصوص در ایران ایجاد شده است. عواملی همچون حداقل بودن عوارض جانبی، زیست‌سازگاری بالای ترکیبات گیاهی، پیش‌گیری و درمان مؤثر بیماری‌ها، گوناگونی ترکیبات مؤثره‌ی موجود در گیاهان، هزینه‌های اقتصادی پایین‌تر، توسعه‌ی صنایع وابسته به کشت گیاهان دارویی، ایجاد کار مفید و به ویژه پیشنهاد استفاده از گیاهان دارویی توسط سازمان جهانی بهداشت، دلایل رویکرد به طب گیاهی است (۷۱-۷۰). تحقیقات صورت گرفته بر روی گیاهانی که حاوی ماده‌ی مؤثره‌ی ساپونین بوده‌اند، نشان داده است این گروه از گیاهان نقش به‌سزایی در کنترل و درمان التهابات، مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲ و هایپرکلسترولیمیک داشته‌اند (۷۲-۷۳).

ساپونین و دیابت نوع ۲

ساپونین‌ها، از جمله متابولیت‌های ثانویه‌ی گیاهی است که دارای آثار فیزیولوژیکی و اختصاصات درمانی می‌باشند. ساپونین‌ها به دو دسته‌ی گلیکوزیدهای طبیعی استروئیدی و یا تری‌ترپنی تقسیم‌بندی می‌گردند که هر یک از این گروه‌ها، تأثیرات مختلف بیولوژیکی و فارماکولوژیکی بسیاری از خود نشان داده‌اند. به عنوان مثال، اثرات ایمونومدولاتور، ادجوانت (ایمن‌ساز)، ضد تومور، ضد التهاب، انگل‌کش، ضد ویروس، ضد قارچ، هیپوگلاسمی، هیپوکلسترولیمیک (۷۴، ۷۲)، درمان کم‌خونی، خلط‌آور و درمان زخم (۷۵) در طی چندین پژوهش در مورد این ماده‌ی مؤثره‌ی گیاهی به اثبات رسیده است.

در نقاط مختلف دنیا، بیش از ۴۰ تیره و حدود ۴۰۰ گونه‌ی گیاه محتوی ساپونین‌های گلیکوزیدی وجود دارد که از مهم‌ترین تیره‌ها می‌توان تیره‌های *Chenopodiaceae*، *Sapindaceae*، *Caryophyllaceae*، *Scrophulariaceae* را نام برد. مهم‌ترین گیاهانی که حاوی این دست گلیکوزیدها می‌باشند و بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند، عبارت از شیرین بیان (*Glycyrrhiza*)، عشب

است (۸۰).

همچنین، در پژوهش‌هایی که توسط Abdel-Zaher و همکاران بر فعالیت آنتی‌دیابتیک و سمیت برگ‌های *Zizyphus spina-christi* صورت پذیرفت، اثر عصاره‌ی بوتانولی برگ گیاه *Zizyphus spina-christi* و ماده‌ی مؤثره‌ی اصلی آن کریستینین A، بر سطح گلوکز و انسولین سرمی در *Rat*‌های گروه شاهد غیر مبتلا به دیابت، دیابت نوع ۱ (وابسته به انسولین) و دیابت نوع ۲ (غیر وابسته به انسولین) گزارش گردید. پیش‌درمان با ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره‌ی بوتانولی و یا کریستینین A سبب ترشح القا شده‌ی انسولین توسط گلوکز در گروه شاهد غیر مبتلا به دیابت گردید. در دیابت نوع ۲، پیش‌درمان با عصاره‌ی بوتانولی، تحمل گلوکز خوراکی و افزایش انسولین ناشی از گلوکز را بهبود بخشید؛ اما چنین نتایجی در دیابت نوع ۱ حاصل نشد. درمان با ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره‌ی بوتانولی و یا کریستینین A، سبب کاهش سطح گلوکز سرمی و افزایش سطح انسولین سرم در گروه شاهد و گروه دیابت نوع ۲ شد، اما در *Rat*‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ این چنین نبود. اثرات عصاره‌ی بوتانول و کریستینین A مشابه بود. پیش‌درمان در گروه *Rat*‌های شاهد و *Rat*‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ با ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره‌ی بوتانول یا کریستینین A، باعث کاهش گلوکز و اثرات انسولین‌درمانی ۵۰ گرم/کیلوگرم گلی‌بن‌کلامید می‌شود. همچنین، اثرات هیپرگلیسمی و هیپوانسولینمیک ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم دیاوکساید در گروه شاهد غیر مبتلا به دیابت و *Rat*‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ تحت درمان با عصاره‌ی بوتانول یا کریستینین A مهار و آنتاگونیست شدند. درمان *Rat*‌ها با ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره‌ی بوتانولی به مدت ۳ ماه بدون هیچ‌گونه اختلالات عملکردی و یا ساختاری در کبد و کلیه و بدون هیچ‌تغییری در خون همراه بود. علاوه بر این، LD50 خوراکی عصاره‌ی بوتانول در موش‌ها، ۳۸۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بود؛ در حالی که برای گلی‌بن‌کلامید ۳۱۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم می‌باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد عصاره‌ی برگ *Zizyphus spina-christi* یک جایگزین ایمن برای کاهش قند خون است (۸۲).

اما در پژوهشی که بر ساپونین‌های گیاه پاناکس نوتوجنسنینگ (Panax notoginseng saponins یا PNS) توسط Yang و همکاران صورت پذیرفت، نشان داده شد که تزریق درون صفاقی ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم PNS در موش‌های نوع KK-Ay به مدت ۳۰ روز، سبب بهبود حساسیت به انسولین و لپتین در موش‌های نوع KK-Ay می‌گردد که این مسأله، دلیلی بر فعالیت‌های ضد قند خون همراه با فعالیت‌های ضد چاقی PNS می‌باشد (۸۳).

از طرفی، تاکنون چندین ساپونین تری‌ترپنی در کاربردهای مختلف ایمونولوژیک مورد آزمون قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال، در

اثرات ضد دیابت عصاره‌ی برگ گیاه سدر فرموله شده *Zizyphus spina-christi* (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) وابسته به نوع فصلی و عملکرد نشانگر کریستینین A و توانایی‌های آنتی‌هیپرگلیسمی آن روی *Rat*‌های مبتلا به دیابت (STZ) Streptozotocin، نشان داده شد (۸۰). STZ یا همان استرپتوزوتوسین به طور گسترده در القای دیابت آزمایشگاهی در مدل حیوانی استفاده می‌گردند. این ماده، با مکانیسمی باعث تخریب سلول‌های بتا پانکراس می‌شوند. فعالیت دیابت‌زایی آن به واسطه‌ی گونه‌های فعال اکسیژن صورت می‌گیرد. استرپتوزوتوسین به وسیله‌ی ناقل گلوکز یا همان ترانسپورتر گلوکز (GLUT2) وارد سلول بتا پانکراس می‌شود. این ماده در داخل سلول، باعث آلکیلاسیون DNA می‌گردد. آسیب DNA به واسطه‌ی متیلاسیون القایی توسط استرپتوزوتوسین، باعث فعال‌سازی فرایند ترمیمی پلی ADP ریبوزیلاسیون می‌شود که در عمل دیابت‌زایی استرپتوزوتوسین نقش مهمی را ایفا می‌کند. این فرایند، باعث تخلیه‌ی سلول از NAD⁺ و ATP می‌شود که افزایش فعالیت آنزیم گزانتین اکسیداز را به همراه دارد. در پی فعالیت این آنزیم، رادیکال‌های آزاد تولید می‌شود که سبب تخریب بافتی پانکراس می‌شود. استرپتوزوتوسین دیابت را به واسطه‌ی تخریب سلول‌های بتا پانکراسی در حیوانات آزمایشگاهی القا می‌کند و در این حالت، هیپرگلیسمی و عدم ترشح انسولین در پلاسماهای آن‌ها مشاهده می‌شود (۸۱).

در طی این پژوهش، تغییرات در تمام متغیرهای مورد بررسی پس از تجویز خوراکی عصاره‌ی *Zizyphus spina-christi* به مدت ۲۸ روز گزارش شد. تجویز خوراکی عصاره‌ی برگ *Zizyphus spina-christi* فرموله شده برای ۲۸ روز، سطح قند خون را کاهش داد و این در حالی بود که افزایش قابل توجهی در میزان انسولین سرمی و سطح C پپتید مشاهده گردید. همچنین، افزایش بارز در ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی با طبیعی‌سازی درصد هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C به درصد) گزارش شد. علاوه بر این، آن‌ها موفق به کاهش سطح بالای لاکتات خون و افزایش مقدار پیرووات خون در موش‌های مبتلا به دیابت شده بودند. در راستای بهبود وضعیت دیابت، عصاره‌ی برگ *Zizyphus spina-christi* فرموله شده سبب بازسازی کبد و محتوای گلیکوژن ماهیچه‌ای همراه با کاهش قابل توجهی از گلوکز ۶-فسفاتاز کبدی و افزایش فعالیت گلوکز ۶-فسفات شده بود. آزمایش‌های درون‌تن فعالیت مهارکننده‌ی وابسته به دز عصاره‌ی *Zizyphus spina-christi* در برابر آنزیم-آمیلاز با IC50 در ۰/۳ میلی‌گرم/میلی‌لیتر را نشان داد. با اتکا بر نتایج آزمایش‌های درون‌تن، سرکوب هضم نشاسته و جذب توسط عصاره‌ی *Zizyphus* در موش صحرائی نتیجه‌گیری شده

نتیجه گیری

همان‌طور که پیش از این گفته شد، زمانی که سلول‌های بافت چربی دچار هیپرتروفی یا هیپرپلازی شوند، ترشح تعدادی از آدیپوکین‌ها تغییر می‌یابد و فرایند پیش التهابی ایجاد می‌شود. ایجاد وضعیت التهابی در چربی احشایی به دنبال کمبود نیتریک اکسید به وجود می‌آید. نیتریک اکسید نیز می‌تواند تولید خود را تنظیم کند؛ به طوری که به دنبال تحریک اولیه‌ی ماکروفاژ MI در بافت چربی توسط سیتوکین‌ها، هنگامی که غلظت NO کم است، تنظیم مثبت NF-kB انجام می‌شود و بنابراین، iNOS تولید می‌شود که این امر، التهابات خفیف مزمن بافتی را در پی دارد. التهاب مزمن خفیف با افزایش انفیلتراسیون سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژهای MI در بافت چربی و به دنبال آن، تولید و ترشح زیاد عوامل پیش التهابی به گردش خون همراه است. التهابات مزمن خفیف بافتی، خود منجر به بیماری‌هایی همچون مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، افزایش سطح کلسترول خون و به دنبال آن، Atherosclerosis می‌شود (شکل ۲). بنابراین، پیش‌بینی می‌شود که اثرات مثبت ساپونین بر بیماری دیابت نوع ۲ به دلیل تأثیرات حاصل مولکول ساپونین بر روی سیستم ایمنی می‌باشد و به نظر می‌رسد ساپونین با مهار مسیر IKKb/IkB/NF-kB سبب بهبود عوارض حاصل از بیماری چاقی می‌گردد. به این ترتیب که ساپونین در ابتدا با مهار محصولات نیتریک اکسید که منجر به سرکوب سیستم ایمنی می‌گردد، سبب رفع التهابات خفیف مزمن بیماری چاقی می‌شود و این ترتیب، باعث بهبود علائم مقاومت نسبت به انسولین و بهبود بیماری دیابت نوع ۲ می‌گردد و با بهبود وضعیت ترشح انسولین در خون، کاهش سطح کلسترول را شاهد خواهیم بود. بدین ترتیب، با کاهش سطح کلسترول و همچنین، رفع التهابات مزمن خفیف که منجر به Atherosclerosis می‌شود، خطر ابتلا به این بیماری را نیز به نحو مؤثری کاهش می‌دهد. همچنین، با بهبود وضعیت بیماری دیابت نوع دو و مقاومت به انسولین، سطح متابولیسم بدن به حالت طبیعی بر می‌گردد و کاهش وزن به نحو مؤثرتری صورت می‌پذیرد. بنابراین، پیشنهاد می‌گردد در مطالعات *In vivo* که در راستای بررسی عصاره‌ی گیاهان دارویی حاوی مواد مؤثره‌ی ساپونین کریستینین A در درمان بیماری دیابت نوع ۲ صورت می‌پذیرد، فعالیت سیستم ایمنی نیز به صورت دقیق بررسی گردد تا با محرز شدن این فرضیه به صورت بالینی، از ساپونین‌ها به عنوان پیش‌داری داروهای ایمنی‌درمانی در کنترل و درمان بیماری چاقی مرتبط با دیابت نوع ۲ استفاده گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بدون حمایت مالی انجام شده است.

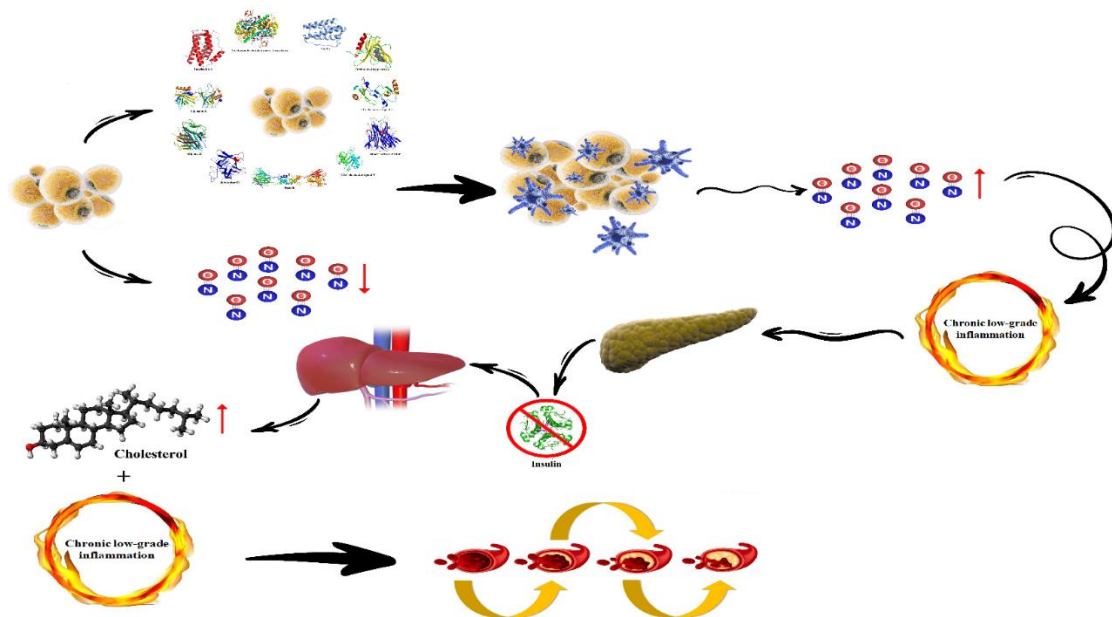
مطالعات درون تن اثر ضد التهابی Saikosaponin و Buddlejasaponin بر ادم گوش موش و یا اثرات ضد التهابی حاد و مزمن Zanhasaponin آشکار شده است (۸۴). همچنین، تحقیقات بر روی ساپونین‌های Quillaja و آنالوگ‌های آن و نانوفیتوزوم‌های ساپونینی گیاه سدر، فعال‌سازی سلول‌های ایمنی T را نشان داده است که قابلیت ساپونین در ایمنی‌درمانی سرطان را نشان می‌دهد (۸۵، ۷۲). در واقع، ممکن است ساپونین‌ها بر اساس ساختمان مولکولی (گلیکوزیدی، تری‌ترپنی یا استروئیدی) و یا زوایای پیوندی و شکل‌گیری فضایی آن در فعالیت‌های ایمنی مانند فعالیت‌های آگونیست یا آنتاگونیست مشارکت داشته باشد.

فعالیت‌های ایمنولوژیک دیگر ساپونین‌ها

مطابق پژوهش‌هایی که توسط Zhao و همکاران، روی ساپونین‌های مشتق شده از برگ گیاه *Panax pseudoginseng* صورت گرفت، نشان داده شد که ساپونین‌های برگ گیاه *Panax notoginseng* دارای فعالیت سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی می‌باشند و اثراتی مشابه داروی سیکلوسپورین، اما با دامنه‌ی اثر متفاوت دارند (۸۶). داروی سیکلوسپورین، یک داروی سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی است که در درمان آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، عدم دفع پیوند کبد، قلب و کلیه استفاده می‌شوند (۸۷).

در تحقیق دیگری توسط Gepdiremen و همکاران، اثر سه نوع ساپونین مشتق شده از گیاه Ivy را در التهاب القا شده توسط کارژینان در پای Rat، نشان داده شد (۸۴). کارژینان، نام تجاری است که برای پلی‌ساکارید سولفات‌های استخراج شده از نوعی جلبک دریایی به کار می‌رود. این ماده، باعث ایجاد ادم در پای حیوانات مانند موش می‌شود و یک روش معمول و ساده برای ایجاد التهاب در محل مورد نظر بدون ایجاد آسیب و جراحی می‌باشد (۸۸). نتایج حاصل از تحقیقات حاکی از آن است که ساپونین‌های گیاه Ivy ممکن است اثرات ضد التهابی خود را با مسدود کردن برادی‌کینین یا دیگر واسطه‌های التهاب اعمال کنند و تأثیر ثانویه‌ی آن، ممکن است از طریق تأثیر بر مسیرهای پروستاگلاندین رخ دهد (۸۴).

در مطالعه‌ی Gupta و Chaphalkar بر روی ساپونین‌های مشتق شده از برگ گیاهان *Calotropis gigantea*، *Calotropis rotang* و *Artocarpus integrifolia*، مشخص گردید که فعالیت سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی این دسته از ساپونین‌ها، مربوط به مهار محصولات نیتریک اکسید می‌باشد (۸۹). با توجه به نقش گسترده‌ی نیتریک اکسید در سیستم‌های بیولوژیک بدن، می‌توان از آن به عنوان یکی از اهداف درمانی در بیماری‌های مختلف استفاده کرد.



شکل ۲. فرایند ایجاد التهاب مزمن بافتی و اثرات آن بر بافت‌ها. هنگامی که سلول‌های بافت چربی دچار هیپرتروفی یا هیپرپلازی شوند، ترشح تعدادی از آدیپوکین‌ها تغییر می‌یابد و فرایند پیش التهابی ایجاد می‌شود. ایجاد وضعیت التهابی در چربی احشایی به دنبال کمبود نیتریک اکسید به وجود می‌آید. نیتریک اکسید نیز می‌تواند تولید خود را تنظیم کند؛ به طوری که به دنبال تحریک اولیه‌ی ماکروفاژ MI در بافت چربی توسط سیتوکین‌ها، هنگامی که غلظت نیتریک اکسید (NO) کم است، تنظیم مثبت Nuclear factor kappa B (NF-κB) انجام می‌شود و بنابراین، Inducible nitric oxide synthase (iNOS) تولید می‌شود که این امر، التهابات مزمن بافتی را در پی دارد. التهاب مزمن خفیف با افزایش انفیلتراسیون سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژهای MI در بافت چربی و به دنبال آن تولید و ترشح زیاد عوامل پیش التهابی به گردش خون همراه است. التهابات مزمن خفیف بافتی خود منجر به بیماری‌هایی همچون مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، افزایش سطح کلسترول خون و به دنبال آن، Atherosclerosis می‌شود.

References

- Ghorbani M. A review of type 2 diabetes and obesity. *New Cellular and Molecular Biotechnology Journal* 2015; 5(18): 9-14. [In Persian].
- Khazaei M, Rouzbahani R. Obesity and inflammation: Role of adipokines. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(372): 148-56. [In Persian].
- Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939-49.
- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(6): 561-6.
- Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006; 580(12): 2917-21.
- Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(5): 884-9.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316(2): 129-39.
- Hajer GR, van Haften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29(24): 2959-71.
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10): 772-83.
- Tahergerabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(4): 247-53.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 85-97.
- Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013; 2013: 139239.
- Huh JY, Park YJ, Ham M, Kim JB. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol Cells* 2014; 37(5): 365-71.
- Akhtari Z, Zaringhalam J, Eidi A, HaeriRuhani S A, Manaheji H, Tekieh E. Relation cellular- molecular between serum IL10 levels and hyperalgesia variation in adjuvant- induced arthritis. *Iran South Med J* 2015; 17(6): 1176-87. [In Persian].
- Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: What starts the fire? *J Clin Invest* 2006; 116(1): 33-5.
- Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B.

- Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2282-9.
17. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 175-84.
 18. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 428-35.
 19. Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 Suppl 3: S49-S52.
 20. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001; 293(5535): 1673-7.
 21. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259(5091): 87-91.
 22. Esposito K, Pontillo A, Di PC, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: A randomized trial. *JAMA* 2003; 289(14): 1799-804.
 23. Hosseini SE, Tavakoli F, Karami M. Medicinal plants in the treatment of diabetes mellitus. *Clin Exc* 2014; 2(2): 64-89. [In Persian].
 24. Zimmet P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM--lessons from the South Pacific. *Diabetes Metab Rev* 1990; 6(2): 91-124.
 25. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995; 44(8): 863-70.
 26. Hashemi, N., Mirfeyzi, S., Sahebari, M., Rezaeeyazdi, Z. Adipokines: Resistin and systemic rheumatic diseases. *Med J Mashad Univ Med Sci* 2015; 58(8): 473-480. [In Persian].
 27. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol* 2007; 37(Suppl 1): S34-S45.
 28. Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. *Diabetes Metab* 1998; 24(5): 409-18.
 29. Ghorbani M, Himms-Hagen J. Treatment with CL 316,243, a beta 3-adrenoceptor agonist, reduces serum leptin in rats with diet- or aging-associated obesity, but not in Zucker rats with genetic (fa/fa) obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(1): 63-5.
 30. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(3): 293-300.
 31. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 1988; 37(8): 1020-4.
 32. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 1997; 100(5): 1230-9.
 33. Cuzzocrea S, Mazzon E, Calabro G, Dugo L, De Sarro A, van De Loo FA, et al. Inducible nitric oxide synthase-knockout mice exhibit resistance to pleurisy and lung injury caused by carrageenan. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(5): 1859-66.
 34. Mirzaei F, Khazaei M. Role of nitric oxide in biological systems: A systematic review. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2017; 27(150): 192-222. [In Persian].
 35. Connelly L, Jacobs AT, Palacios-Callender M, Moncada S, Hobbs AJ. Macrophage endothelial nitric-oxide synthase autoregulates cellular activation and pro-inflammatory protein expression. *J Biol Chem* 2003; 278(29): 26480-7.
 36. Bredt DS. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. *Free Radic Res* 1999; 31(6): 577-96.
 37. Pellacani A, Wiesel P, Razavi S, Vasilj V, Feinberg MW, Chin MT, et al. Down-regulation of high mobility group-I(Y) protein contributes to the inhibition of nitric-oxide synthase 2 by transforming growth factor-beta1. *J Biol Chem* 2001; 276(2): 1653-9.
 38. Hosking H. Nitric oxide and the immune system: a literature review. *The Plymouth Student Scientist* 2009; 2(2): 270-8.
 39. Achike FI, Kwan CY. Nitric oxide, human diseases and the herbal products that affect the nitric oxide signalling pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30(9): 605-15.
 40. Bogdan C, Rollinghoff M, Diefenbach A. The role of nitric oxide in innate immunity. *Immunol Rev* 2000; 173: 17-26.
 41. Schneemann M, Schoeden G. Macrophage biology and immunology: Man is not a mouse. *J Leukoc Biol* 2007; 81(3): 579.
 42. Ibiza S, Serrador JM. The role of nitric oxide in the regulation of adaptive immune responses. *Immunologia* 2008; 27(3): 103-17.
 43. Connelly L, Palacios-Callender M, Ameixa C, Moncada S, Hobbs AJ. Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide. *J Immunol* 2001; 166(6): 3873-81.
 44. Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(10): 725-34.
 45. Sharifat N, Jafari-Hafshejani F, Dayati P, Lorestanpoor P, Paydar A, Babaahmadi Rezaei H. Inhibitory effect of Curcumin on phosphorylation NFkB-p65 induced by hydrogen peroxide in Bovine Endothelial Cells. *J Fasa Univ Med Sci* 2017; 7(2): 283-90. [In Persian].
 46. Tripathi P, Aggarwal A. NF-kB transcription factor: A key player in the generation of immune response. *Curr Sci* 2006; 90(4): 519-31.
 47. DangLi R, HeKong W, JiQin L, MingHua Z, WenCheng Z. ROS-induced ZNF580 expression: A key role for H2O2/NF-kappaB signaling pathway in vascular endothelial inflammation. *Mol Cell Biochem* 2012; 359(1-2): 183-91.
 48. Sintara K, Thong-Ngam D, Patumraj S, Klaikeaw N,

- Chatsuwan T. Curcumin suppresses gastric NF-kappaB activation and macromolecular leakage in *Helicobacter pylori*-infected rats. *World J Gastroenterol* 2010; 16(32): 4039-46.
49. Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sci* 2004; 75(6): 639-53.
 50. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343(8907): 1199-206.
 51. Musial A, Eissa NT. Inducible nitric-oxide synthase is regulated by the proteasome degradation pathway. *J Biol Chem* 2001; 276(26): 24268-73.
 52. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998; 351(9112): 1301-2.
 53. Eaton SB, Konner M, Shostak M. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med* 1988; 84(4): 739-49.
 54. Abate N, Garg A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: Causes, implications and management of regional adiposity. *Prog Lipid Res* 1995; 34(1): 53-70.
 55. Ritenbaugh C, Goodby CS. Beyond the thrifty gene: metabolic implications of prehistoric migration into the New World. *Med Anthropol* 1989; 11(3): 227-36.
 56. Packard CJ. The case for cholesterol: Lowering LDL-C for cardiovascular disease. *Proceedings of the 85th European Atherosclerosis Society Annual Congress (EAS 2017); 2017 Apr 23-26; Prague, Czech Republic.*
 57. Libby P. The case for immune cells: an expanded cardiovascular continuum. *Proceedings of the 85th European Atherosclerosis Society Annual Congress (EAS 2017); 2017 Apr 23-26; Prague, Czech Republic.*
 58. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009; 53(3): 317-33.
 59. Vakili T, Eftekhari E, Nourooz Zadeh J, Khademvatan K, Salary Lak S. Inter-relationships between inflammatory biomarkers and severity of angiographically verified coronary artery occlusion. *J Birjand Univ Med Sci* 2013; 20(3): 288-94. [In Persian].
 60. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
 61. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Thorand B, Loewel H, Chambless L, et al. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(12): 2745-51.
 62. Gigante B, Bennet AM, Leander K, Vikstrom M, de FU. The interaction between coagulation factor 2 receptor and interleukin 6 haplotypes increases the risk of myocardial infarction in men. *PLoS One* 2010; 5(6): e11300.
 63. Back M, Yurdagul A, Jr., Tabas I, Oorni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(7): 389-406.
 64. Zerneck A. Dendritic cells in atherosclerosis: evidence in mice and humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(4): 763-70.
 65. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 165-97.
 66. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med* 2015; 278(5): 483-93.
 67. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(9): 1135-43.
 68. Eslami F, Sarafbidabad M, Mirahmadi-Zare SZ, Kiani-esfahani A. A new immunomodulatory drug delivery system based on $\alpha\beta 2$ and $\alpha m\beta 2$ aptamers/Alg-PEI. *International Pharmacy Acta* 2018; 1(1): 14.
 69. Eslami F, Sarafbidabad M. Biocompatibility enhancement of tissue engineering scaffold with immuno-modulation by simulated dendritic cell surfaces markers molecules [MSc Thesis]. Isfahan, Iran: Faculty of engineering, Department of Biomedical Engineering, University of Isfahan; 2017. [In Persian]. Ref Type: Generic
 70. Afshar M, Sattari Fard H, Shadi M, Ghaderi R. Repairing effects of Iran flora on wound healing. *J Birjand Univ Med Sci* 2015; 22(1): 1-18. [In Persian].
 71. Asadbegy M, Mirazi N, Vatanchian M. Comparative study of lotus corniculatus l. hydroethanolic extract and phenytoin ointment effects on rat skin wound healing: morphometrical and histopathological studies. *Journal of Cell and Tissue* 2011; 2(3): 213-23. [In Persian].
 72. Laccaille-Dubois MA. Bioactive saponins with cancer related and immunomodulatory activity: Recent developments. *Studies in Natural Products Chemistry* 2005; 32: 209-46.
 73. Sarafbidabad M, Nazemoroaya Z. Synthesis of nanophytosome based on saponins. *Proceedings of the 24th Iranian Seminar of Organic Chemistry; 2016 Aug 24-26; Tabriz, Iran.* [In Persian].
 74. Nazemoroaya Z, Sarafbidabad M. Preparation and characterization of saponin-enriched extract of *Zizyphus spina-christi* and design of a novel saponin-phospholipid complex as an effective drug delivery tool. *International Pharmacy Acta* 2018; 1(1): 124.
 75. Tavakoli S, Hajiaghahi R, Hajiakhoondi A. *Comprehensive textbook of Pharmacognosy*. Tehran, Iran: Etminan Publications; 2017. [In Persian].
 76. Samsam-Shariat H, Moatar F. *Natural herbs (Materia Medica)*. Isfahan, Iran: Mashal Publicatins; 1986. [In Persian].
 77. Nazemoroaya Z, Sarafbidabad M. Synthesis of nanophytosome based on zizyphus genus (*Zizyphus spina christi*) by nanoemulsion technique [MSc Thesis]. Isfahan, Iran: Faculty of Engineering, Department of Biomedical Engineering, University of Isfahan; 2017. [In Persian].
 78. Ghasemi Dehkordi N. *Iranian herbal pharmacopoeia*. Tehran, Iran: Iranian Ministry of Health and Medical Education; 2002. [In Persian].
 79. Asgarpanah J, Haghghat E. Phytochemistry and pharmacologic properties of *Zizyphus spina christi* (L.) Willd. *Afr J Pharm Pharmacol* 2012; 6(31): 2332-9.
 80. Michel CG, Nesseem DI, Ismail MF. Anti-diabetic activity and stability study of the formulated leaf extract of *Zizyphus spina-christi* (L.) Willd with the

- influence of seasonal variation. *J Ethnopharmacol* 2011; 133(1): 53-62.
81. Moinifard M, Hedayati M. Alloxan and streptozotocin, tools for diabetes research. *Journal of Applied Exercise Physiology* 2015; 10(20): 13-22. [In Persian].
82. Abdel-Zaher AO, Salim SY, Assaf MH, Abdel-Hady RH. Antidiabetic activity and toxicity of *Zizyphus spina-christi* leaves. *J Ethnopharmacol* 2005; 101(1-3): 129-38.
83. Yang CY, Wang J, Zhao Y, Shen L, Jiang X, Xie ZG, et al. Anti-diabetic effects of *Panax notoginseng* saponins and its major anti-hyperglycemic components. *J Ethnopharmacol* 2010; 130(2): 231-6.
84. Gepdiremen A, Mshvildadze V, Suleyman H, Elias R. Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine* 2005; 12(6-7): 440-4.
85. Sarafbidabad M. No-Immunosuppressant engineering for melanoma cancer cells treatment and growth control. *Application of Biotechnology in Medical Science*; Isfahan, Iran: Royan Institute for Biotechnology; 2018. [In Persian].
86. Zhao Y, Sun X, Yu X, Gao R, Yin L. Saponins from *Panax notoginseng* leaves improve the symptoms of aplastic anemia and aberrant immunity in mice. *Biomed Pharmacother* 2018; 102: 959-65.
87. Naroyie S, Khani V, Edris Arbab M, Molla Shahi M. A comprehensive pharmacological reference for generic drugs in Iran. Tehran, Iran: Abnous Publications; 2010. [In Persian].
88. Khanizadeh A, Karimzadeh F. Experimental models of rheumatoid arthritis: Acute and chronic pain. *Shefaye Khatam* 2017; 5(1): 98-109. [In Persian].
89. Gupta A, Chaphalkar S. Immunosuppressive activity of crude saponins from the leaves of *Calotropis gigantea*, *Calamus roteng* and *Artocarpus integrifolia*. *Int J Pharm Sci Res* 2015; 6(3): 526-31.

The Role of Christine A Saponins Molecules in the Control of Mild Chronic Inflammation in Obesity Related with Type-II Diabetes Mellitus

Ladan Ahmad-Khosravi-Choghakhor¹, Mohsen Sarafbidabad²

Review Article

Abstract

Obesity is always associated with chronic (low-grade) inflammation, which causes insulin-resistance in type-II diabetes mellitus. Dramatically, cholesterol level rises with starting diabetes and lower insulin level. With this increment, the statistical observations indicate a high risk of vascular diseases such as atherosclerosis. Therefore, the direct relationship between these complications, which is known to be the most important cause of mortality in these patients, has led scientists to take a serious and effective look at developing strategies and methods for controlling the inflammation of the immune system. Recent findings in the field of medicinal herbals and ingredients has shown that their macromolecules, due to specific structures and viability, have a potential impact on immune function of various aspects such as controlling inflammation, and modification or suppression of specific performance; using of those medicinal plants is emphasized by the World Health Organization, too. The global extensive studies about immunological effects of plant extracts such as Saponin molecules in cedar leaf extract have led to the discovery of compounds with amazing anti-inflammatory effects. Research conducted in Iran and elsewhere on plants containing active ingredient Saponins Christine A has shown that this group of plant molecules, as significant inhibitor of phosphorylation complex, with inhibition of inhibitor I κ B α nuclear factor kappa B (I κ B α -NF- κ b), cause to modulate the induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene expression in the cytoplasm. Moreover, by disrupting the nitric oxide equilibrium in inflammatory environments, it can relieve mild tissue inflammation, which can improve obesity related to type-II diabetes mellitus and its complications. As an overall assessment of the reviewed studies, it can be concluded that the Saponins, especially molecules Saponins Christine A, can be considered seriously as a natural proimmuno-drug in treatment of inflammation of mild chronic obesity in type-II diabetes, and related complications such as insulin resistance, type-II diabetes, hypercholesterolemia, and arteriosclerosis.

Keywords: Immunotherapy; Insulin resistance; Type 2 diabetes; Obesity; Hypercholesterolemic

Citation: Ahmad-Khosravi-Choghakhor L, Sarafbidabad M. **The Role of Christine A Saponins Molecules in the Control of Mild Chronic Inflammation in Obesity Related with Type-II Diabetes Mellitus.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(564): 85-98.

1- Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mohsen Sarafbidabad; Assistant Professor, Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, University of Isfahan, Iran; Email: m.saraf@eng.ui.ac.ir