مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و پنجم/شماره‌ی ۴۲۲/هفته‌ی دوم اردیبهشت ماه ۱۳۹۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۱۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۶

ژل آلوئه‌ورا موجب بهبود اختلالات ساختاری مغز موش‌های صحرایی نر دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین می‌شود.

محمد بهرامی تپه‌بور[۱]، یزدان مظاهری[۲]، محمود خاکساری مهابادی[۲]، سیدرضا فاطمی طباطبایی[۳]، محمدرضا تابنده[۴]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: دیابت ملیتوس، می‌تواند منجر به اختلالات ساختاری در مغز شود. آلوئه‌ورا، دارای اثرات ضد دیابتی، آنتی‌اکسیدانی و محافظ عصبی می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات ژل آلوئه‌ورا بر تغییرات ریخت‌سنجی مغز موش‌های صحرایی دیابتی شده با استفاده از استرپتوزوتوسین بود.

روش‌ها: ۲۵ سر موش صحرایی ویستار به صورت تصادفی به ۵ گروه شامل شاهد (سرم فیزیولوژی)، دیابتی (سرم فیزیولوژی)، ژل آلوئه‌ورا (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز؛ گاواژ)، دیابتی + ژل آلوئه‌ورا (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز؛ گاواژ) و دیابتی + انسولین NPH (۱۰ واحد/کیلوگرم/روز؛ زیر جلدی) تقسیم شدند. دیابت تجربی با استفاده از تزریق استرپتوزوتوسین (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم؛ داخل صفاقی) القا شد. همه‌ی گروه‌ها به مدت ۸ هفته مورد تیمار قرار گرفتند. در پایان دوره‌ی تیمار، مغز موش‌های صحرایی بلافاصله بعد از قربانی شدن برای اندازه‌گیری ریخت‌سنجی با استفاده از کولیس به صورت سالم خارج شد. همچنین، به منظور بررسی ریخت‌سنجی قشر مخ و هیپوکامپ از طریق رنگ‌آمیزی سولفات آمونیوم آهن (III) مقاطع بافتی از مغز تهیه شد.

یافته‌ها: القای دیابت پس از ۸ هفته، موجب کاهش وزن مغز، ابعاد مغز، قطر هیپوکامپ، ماده‌ی سفید و خاکستری مخ در مقایسه با گروه شاهد شد ($P < ۰/۰۵۰$). در حالی که درمان با ژل آلوئه‌ورا و انسولین، موجب کاهش قابل توجه اختلالات ساختاری مغز و بهبود سطح گلوکز خون در موش‌های صحرایی دیابتی شد ($P < ۰/۰۵۰$).

نتیجه‌گیری: تجویز خوراکی ژل آلوئه‌ورا در موش‌های صحرایی دیابتی، موجب بهبود اختلالات ساختاری در مغز و همچنین، موجب اصلاح هایپرگلیسمی ناشی از دیابت می‌شود.

واژگان کلیدی: دیابت ملیتوس، آلوئه‌ورا، موش صحرایی

ارجاع: بهرامی تپه‌بور محمد، مظاهری یزدان، خاکساری مهابادی محمود، فاطمی طباطبایی سیدرضا، تابنده محمدرضا. **ژل آلوئه‌ورا موجب بهبود اختلالات ساختاری مغز موش‌های صحرایی نر دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین می‌شود.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۲۲): ۲۴۲-۲۳۵

مقدمه

دیابت ملیتوس (Diabetes mellitus)، یک اختلال شایع متابولیک است که با هایپرگلیسمی ناشی از اختلال در ترشح و عملکرد انسولین یا هر دوی این موارد همراه است و منجر به عوارض متعددی نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی می‌شود (۱).

اثرات دیابت بر سیستم اعصاب مرکزی تدریجی است و تحت عنوان دیابت انسفالوپاتی شناخته می‌شود (۲). این عوارض، می‌توانند در نتیجه‌ی افزایش مزمن غلظت گلوکز داخل سلولی باشند که منجر به تغییرات ساختاری، عملکردی و نورودژنراتیو در مناطق مختلف مغز به ویژه هیپوکامپ (۳) و قشر مخ (۴) می‌شوند. این تغییرات پاتولوژیک در دیابت زیربنای اختلالات شناختی، حرکتی و نورواندوکرین به شمار می‌آیند (۵). اگر چه مکانیسم‌های کاملی از واسطه‌گری اثرات دیابت بر سیستم اعصاب مرکزی مشخص نشده است، اما به نظر می‌رسد هایپرگلیسمی، استرس اکسیداتیو و به دنبال

۱- دانشجوی دکتری، گروه آناتومی و جنین‌شناسی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۲- دانشیار، گروه آناتومی و جنین‌شناسی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۳- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
۴- دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: محمد بهرامی تپه‌بور
Email: bahrami.m@hotmail.com

آن افزایش تولید رادیکال‌های آزاد منجر به افزایش آسیب غشای سلولی (پراکسیداسیون لیپیدی) و آغاز مسیرهای سیگنالینگ مرگ سلولی می‌شود (۷-۶).

هیپوکامپ و قشر مخ، به عنوان مراکز حیاتی در عملکردهای شناختی نظیر حافظه و یادگیری در مغز پستانداران، نقش شناخته شده‌ای را بر عهده دارند. اعتقاد بر این است که این دو بافت، به آسیب هایپرگلیسمی، حساسیت بالایی دارند. از این رو، در مدل‌های حیوانی دیابت، به عنوان بافت‌های هدف جهت بررسی تغییرات مرتبط با دیابت در سیستم اعصاب مرکزی در نظر گرفته می‌شوند (۸). در میان مدل‌های حیوانی، القای دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی، به عنوان یک مدل مناسب تعریف شده جهت تعیین عوامل زیربنایی اختلالات سیستم اعصاب مرکزی شناخته می‌شود (۹). مطالعات بالینی و تجربی نشان داده‌اند که دیابت، می‌تواند موجب القای اختلالات ریخت‌سنجی در هیپوکامپ، ماده‌ی سفید و خاکستری مخ شود (۱۲-۱۰).

آلوئه‌ورا (از خانواده‌ی لیلی‌آسه)، استفاده‌های فراوانی در لوازم‌آرایشی و محصولات پزشکی دارد. آلوئه‌ورا، منبع غنی از ترکیبات فیتوشیمیایی مختلف نظیر پلی‌ساکاریدها، آلکالوئیدها، آنتراکینون‌ها، آنترون‌ها، کرومون‌ها، کومارین‌ها، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین‌ها، ویتامین‌ها، آنزیم‌ها، مینرال‌ها، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها می‌باشد (۱۳). طیف گسترده‌ای از اثرات زیست‌شناختی آلوئه‌ورا نظیر اثرات آنتی‌اکسیدانی (۱۴)، ضد التهابی و محافظ عصبی (۱۶-۱۵) و همچنین، اثرات ضد دیابتی آن در مطالعات بالینی (۱۷) و تجربی (۱۸) گزارش شده است.

از آن جایی‌که درمان دیابت در حال حاضر به طور عمده با استفاده از داروهای شیمیایی و انسولین انجام می‌شود که با عوارض جانبی مختلف و منافع محدود همراه می‌باشد، استفاده از ترکیبات طبیعی، ایمن، مؤثر و مقرون به صرفه جهت مدیریت بهتر عوارض ناشی از دیابت نظیر نوروپاتی، ضروری به نظر می‌رسد. محدوده‌ی وسیعی از اثرات آلوئه‌ورا بر دیابت در مطالعات بالینی و تجربی مورد بررسی قرارگرفته است، اما در هیچ کدام از منابع، مطالعه‌ای مبنی بر بررسی اثر آلوئه‌ورا بر تغییرات ساختاری مغز حیوانات دیابتی در دسترس نمی‌باشد. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثر ژل آلوئه‌ورا بر تغییرات ریخت‌سنجی مغز، ماده‌ی سفید و خاکستری مخ و هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی شده با استفاده از استرپتوزوتوسین طراحی و اجرا شد.

روش‌ها

داروها: داروهای مورد استفاده در مطالعه‌ی حاضر، شامل انسولین NPH انسانی (لانسولین®ان، شرکت داروسازی اکسیر، ایران)، کتامین و زایلازین (Alfasan Chemical Co, Holland)، استرپتوزوتوسین (Enzo, Life sciences, Inc, USA) و ژل آلوئه‌ورا (شرکت داروسازی باریج اسانس، ایران) بودند.

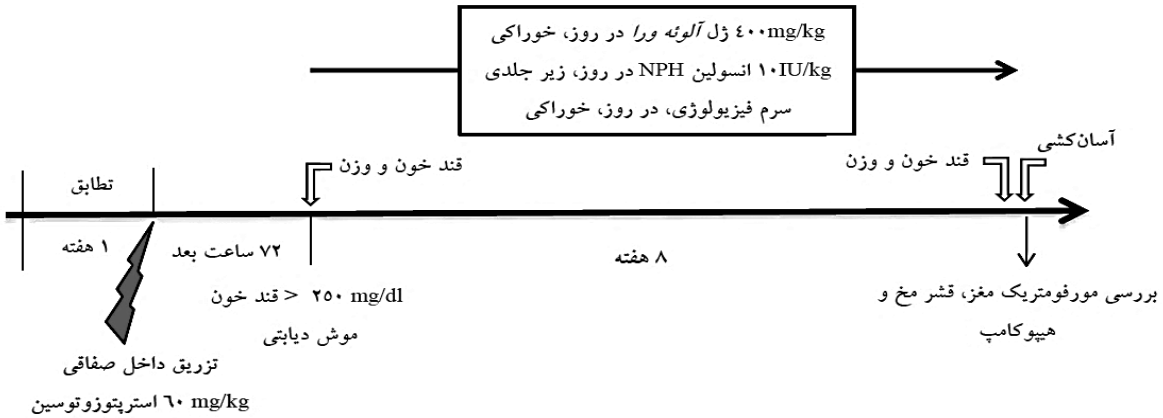
حیوانات: این مطالعه بر روی ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (Wistar) با میانگین وزنی ۲۱۰-۲۰۰ گرم و سن ۱۲ هفته انجام شد. حیوانات از خانه‌ی حیوانات مرکزی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تهیه و در قفس‌های پلکسی‌گلاس تحت شرایط کنترل شده با دمای ۲ ± ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، همراه با تهویه‌ی مناسب نگهداری شدند. در طول مدت نگهداری و آزمایش، حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذای فشرده (پلت) مخصوص موش صحرایی (شرکت به‌پرور، ایران) داشتند. شیوه‌نامه‌های تجربی مورد استفاده توسط کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی دام‌پزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز مطابق با دستورالعمل‌های بین‌المللی آزمایش‌های حیوانی مورد استفاده قرار گرفت. برای به حداقل رساندن درد و رنج حیوانات، از حداقل تعداد حیوان جهت به دست آوردن داده‌های قابل اطمینان استفاده شد.

پس از یک هفته تطابق با شرایط محیطی، تعدادی از حیوانات از طریق تزریق داخل صفاقی ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سیترات (۰/۱ مولار، pH = ۴/۵) دیابتی شدند (۱۹) و به سایر موش‌ها، حجم مشابهی (۲ میلی‌لیتر/کیلوگرم) از بافر سیترات تزریق شد. ایجاد دیابت ۷۲ ساعت پس از تجویز استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور، قند خون آن‌ها با استفاده از دستگاه گلوکومتر (Bionime®, Switzerland) و اخذ خون از دم اندازه‌گیری شد و قند خون بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر به عنوان شاخص ابتلا به دیابت در نظر گرفته شد. پس از تأیید دیابت، موش‌های صحرایی سالم و دیابتی شده، به صورت تصادفی به ۵ گروه (۵ سر در هر گروه) به شرح زیر قرار گرفتند:

گروه شاهد: حیوانات این گروه دیابتی نشدند و در طول دوره‌ی مطالعه سرم فیزیولوژی را به روش خوراکی با حجم مشابه ژل تغلیظ شده‌ی تجاری آلوئه‌ورا در سایر گروه‌ها (۸ میلی‌لیتر/کیلوگرم) دریافت کردند.

گروه آلوئه‌ورا: حیوانات این گروه دیابتی نشدند و در طول دوره‌ی مطالعه روزانه توسط ژل آلوئه‌ورای تغلیظ شده‌ی تجاری با حجم ۸ میلی‌لیتر/کیلوگرم درمان شدند. این ژل، حاوی ۵۰ میلی‌گرم ماده‌ی خشک در هر میلی‌لیتر بود. بنابراین، دز روزانه‌ی استفاده شده‌ی ژل آلوئه‌ورا ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم (۲۰) بود.

گروه دیابتی: حیوانات دیابتی شده‌ی این گروه، همانند گروه شاهد سرم فیزیولوژی دریافت کردند.



شکل ۱. تصویری شماتیک از طراحی مطالعه

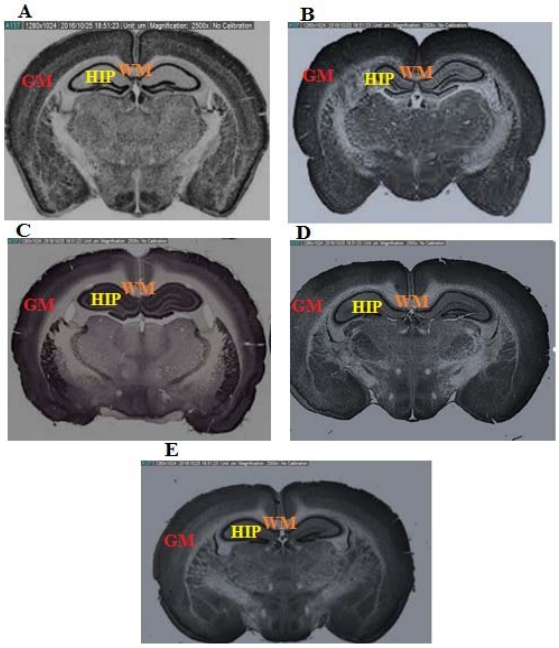
گروه دیابتی + آلوئه‌ورا: حیوانات دیابتی شده‌ی این گروه، همانند گروه آلوئه‌ورا تحت درمان قرار گرفتند.

گروه دیابتی + انسولین: حیوانات دیابتی شده‌ی این گروه، به منظور حفظ میزان قند خون در محدوده‌ی به نسبت طبیعی، روزانه انسولین NPH انسانی را به میزان ۱۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت زیر جلدی دریافت کردند (۲۱).

تمامی گروه‌ها به مدت ۸ هفته درمان شدند و قند خون و وزن آن‌ها در روز اول و آخر درمان اندازه‌گیری شد. برنامه‌ی درمانی و فواصل زمانی مربوط به موش‌های مورد مطالعه، در شکل ۱ آمده است.

نمونه‌گیری: ۸ هفته پس از تیمار، بیهوشی عمیق با استفاده از کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به روش داخل صفاقی انجام شد و حیوانات پس از آسان‌کشی، کالبدگشایی شدند. مغزها به دقت جدا و با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۱ گرم توزین گردیدند و سپس، مورد مطالعه‌ی ریخت‌سنجی قرار گرفتند.

مطالعات ریخت‌سنجی: با استفاده از کولیس، ابتدا بیشترین طول مخ در جهت قدامی- خلفی (از لبه‌ی قدامی پیاز بویایی تا پشت لب پس‌سری)، بیشترین عرض مخ در جهت جانبی- جانبی (از دو طرف لب‌های آهیانه) و بیشترین ضخامت مخ در جهت پشتی- شکمی (از بالاترین نقطه‌ی لوب آهیانه تا لوب گلابی) اندازه‌گیری شد. پس از طی این مراحل، توسط جعبه‌ی برش مغز و کاتر، برش‌های عرضی با ضخامت ۲ میلی‌متر تهیه و بر اساس روش Hewit با استفاده از سولفات آمونیوم آهن رنگ‌آمیزی شد (۲۲) (شکل ۲). مواردی نظیر ضخامت ماده‌ی خاکستری، ضخامت ماده‌ی سفید و ضخامت هیپوکامپ در مقیاس میکرون با استفاده از دستگاه استریو میکروسکوپ (لوپ) (Nikon Co, Japan) و نرم‌افزار Dino-capture II مورد بررسی ریخت‌سنجی قرار گرفتند.



شکل ۲. برش عرضی مغز در گروه‌های مختلف: شاهد (A)، آلوئه‌ورا (B)، دیابتی (C)، دیابتی + آلوئه‌ورا (D)، دیابتی+ انسولین (E). حروف اختصاری HIP (Hippocampus) نشان دهنده‌ی هیپوکامپ، GM (Grey matter) ماده‌ی خاکستری مخ و WM (White matter) نشان دهنده‌ی ماده‌ی سفید مخ می‌باشد. کاهش ماده‌ی خاکستری در قشر مخ موش دیابتی قابل توجه است.

آنالیز آماری: برای آنالیز آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. از آزمون One-way ANOVA و پس‌آزمون Least significant difference (LSD) برای مقایسه‌ی تیمارها استفاده شد. در تمامی موارد $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان معیار حداقل اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار وزن بدن و قند خون در ابتدا و انتهای درمان در موش‌های صحرایی نر بالغ

گروه‌ها	وزن بدن (g)		قند خون (mg/dl)	
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه
شاهد	۲۰۳/۹ ± ۳/۰ a	۲۷۷/۷ ± ۷/۶ ab	۱۱۵/۴ ± ۲/۱ b	۱۰۹/۷ ± ۳/۰ c
آلوئه‌ورا	۲۰۰/۱ ± ۳/۰ a	۲۹۳/۰ ± ۱۱/۹ a	۱۱۳/۳ ± ۲/۲ b	۱۰۷/۲ ± ۳/۷c
دیابتی	۲۰۲/۶ ± ۳/۶a	۱۷۲/۰ ± ۷/۹ c	۴۳۶/۵ ± ۲۳/۵a	۵۴۱/۵ ± ۲۰/۵a
دیابتی + آلوئه‌ورا	۲۰۵/۷ ± ۴/۲a	۲۴۸/۳ ± ۸/۶b	۵۳۶/۷ ± ۲۶/۶a	۲۵۵/۴ ± ۳۲/۵b
دیابتی + انسولین	۲۰۷/۱ ± ۳/۴a	۲۷۰/۴ ± ۱۵/۴ ab	۵۱۹/۹ ± ۲۶/۳a	۲۰۴/۷ ± ۴۴/۲b

حروف لاتین متفاوت بیانگر اختلاف معنی‌دار ($P < ۰/۰۵۰$) در بین گروه‌ها می‌باشد.

یافته‌ها

همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، تغییرات وزن بدن و میزان قند خون حیوانات تحت تیمار در انتهای مطالعه، اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P < ۰/۰۰۱$)؛ به طوری که در حیوانات دیابتی شده، کاهش وزن چشمگیری نسبت به گروه شاهد دیده شد و تیمار با ژل آلوئه‌ورا و انسولین باعث بهبود این کاهش وزن شد ($P < ۰/۰۵۰$). از سوی دیگر، گروه‌های دیابتی دریافت کننده‌ی ژل آلوئه‌ورا و انسولین، کاهش معنی‌دار قند خون را نسبت به گروه دیابتی نشان دادند ($P < ۰/۰۵۰$).

نتایج حاصل از یافته‌های ریخت‌سنجی در جدول ۲ تفاوت معنی‌داری را در ابعاد مختلف مغز و همچنین، وزن مغز حیوانات نشان می‌دهد ($P < ۰/۰۰۱$)؛ به طوری که وزن مغز در گروه دیابتی شده، کاهش معنی‌داری را نسبت به سایر گروه‌ها داشت ($P < ۰/۰۵۰$) و تیمار حیوانات دیابتی با ژل آلوئه‌ورا و انسولین، از کاهش وزن مغز جلوگیری کرد ($P < ۰/۰۵۰$). از سوی دیگر، دیابت موجب کاهش ابعاد مغز (طول، عرض و ضخامت) شد که این کاهش در گروه‌های تیمار با ژل آلوئه‌ورا و انسولین بهبود یافت ($P < ۰/۰۵۰$).

نتایج حاصل از بررسی ریخت‌سنجی در جدول ۳ نشان می‌دهد که ضخامت ماده‌ی خاکستری قشر مخ و نسبت ماده‌ی خاکستری به سفید در گروه مبتلا به دیابت در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت ($P < ۰/۰۵۰$) و تیمار حیوانات با انسولین یا آلوئه‌ورا، باعث بهبود این تغییرات در مقایسه با گروه دیابتی شد ($P < ۰/۰۵۰$). علاوه بر این، قطر هیپوکامپ در گروه دیابتی در مقایسه با گروه شاهد کاهش قابل ملاحظه‌ای نشان داد ($P < ۰/۰۵۰$)؛ به گونه‌ای که تیمار حیوانات دیابتی با انسولین یا آلوئه‌ورا، باعث بهبود قطر هیپوکامپ شد ($P < ۰/۰۵۰$).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که القای دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی، موجب کاهش در پارامترهایی نظیر ابعاد مغز (طول، عرض و ضخامت)، وزن مغز، وزن بدن و همچنین، کاهش قطر هیپوکامپ، ماده‌ی سفید و خاکستری مخ شد.

مطابق با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، احمدپور و همکاران گزارش کردند که ۸ هفته پس از القای دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین، حجم نواحی CA3 و شکنج دندانه‌دار در موش‌های صحرایی کاهش یافت (۲۳). Francis و همکاران نیز نشان دادند که دیابت القا شده با استفاده از استرپتوزوتوسین، در بلند مدت می‌تواند موجب آتروفی شدن و کاهش حجم قشر مخ موش‌های سوری شود (۱۲).

مطالعات بالینی بسیاری نیز گزارش کرده‌اند که دیابت نوع ۱، می‌تواند موجب کاهش قابل توجه تراکم و حجم مناطق مختلف مغز نظیر ماده‌ی خاکستری و سفید قشر مخ و هیپوکامپ شود (۱۱-۱۰).

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار ابعاد و وزن مغز در پایان دوره‌ی درمان در موش‌های صحرایی نر بالغ

گروه‌ها	بیشترین طول مغز (cm)	بیشترین عرض مغز (cm)	بیشترین ضخامت مغز (cm)	وزن مغز (g)
شاهد	۱/۹۸ ± ۰/۰۱ a	۱/۷۵ ± ۰/۰۲ a	۱/۱۶ ± ۰/۰۲ a	۲/۶۶ ± ۰/۰۴ a
آلوئه‌ورا	۱/۹۴ ± ۰/۰۲ a	۱/۶۸ ± ۰/۰۱ a	۱/۱۲ ± ۰/۰۲ a	۲/۶۱ ± ۰/۰۴ a
دیابتی	۱/۸۱ ± ۰/۰۲ b	۱/۵۷ ± ۰/۰۳ b	۱/۰۴ ± ۰/۰۲ b	۲/۳۲ ± ۰/۰۵ b
دیابتی + آلوئه‌ورا	۱/۹۴ ± ۰/۰۲ a	۱/۷۳ ± ۰/۰۲ a	۱/۱۴ ± ۰/۰۲ a	۲/۶۵ ± ۰/۰۴ a
دیابتی + انسولین	۱/۹۱ ± ۰/۰۲ a	۱/۶۴ ± ۰/۰۲ a	۱/۱۰ ± ۰/۰۳ a	۲/۵۴ ± ۰/۰۶ a

حروف لاتین متفاوت بیانگر اختلاف معنی‌دار ($P < ۰/۰۵۰$) در بین گروه‌ها می‌باشد.

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار قطر هیپوکامپ، ماده‌ی سفید و خاکستری مخ در پایان دوره‌ی درمان در موش‌های صحرایی نر بالغ

گروه‌ها	قطر ماده‌ی خاکستری مخ (µm)	قطر ماده‌ی سفید مخ (µm)	قطر هیپوکامپ (µm)
شاهد	۱۶۱۹/۳۸ ± ۱۰/۱۸ a	۲۸۱/۷۴ ± ۱۵/۸۳ a	۱۲۴۰/۶۷ ± ۳۵/۶۱ a
آلوئه‌ورا	۱۶۵۲/۴۰ ± ۷۹/۳۲ ab	۲۸۷/۱۴ ± ۱/۱۶ ab	۱۲۲۶/۴۵ ± ۵/۲۳ a
دیابتی	۱۱۵۹/۹۶ ± ۹/۳۷ c	۱۳۵/۳۶ ± ۶/۹۴ c	۱۰۶۳/۲۰ ± ۲۳/۴۲ b
دیابتی + آلوئه‌ورا	۱۴۱۴/۳۱ ± ۱۰/۹۰ b	۲۴۱/۰۸ ± ۳۱/۹۱ b	۱۲۴۷/۰۵ ± ۲۰/۴۲ a
دیابتی + انسولین	۱۵۵۱/۱۰ ± ۳۹/۶۸ ab	۲۸۲/۸۰ ± ۱۸/۱۳ ab	۱۲۵۰/۹۹ ± ۵۸/۹۴ a

حروف لاتین متفاوت بیانگر اختلاف معنی‌دار ($P < ۰/۰۵۰$) در بین گروه‌ها می‌باشد.

مکانیسم‌های پیشنهادی در توجیه اثرات دیابت بر سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system یا CNS) عبارت از افزایش مواردی نظیر نیتریک اکساید سنتتاز القایی (Inducible nitric oxide synthase یا iNOS)، کاسپاز ۳، عامل نکروز دهنده‌ی توموری نوع آلفا (Tumor necrosis factor-alpha یا TNF-α) و سلول‌های Glial fibrillary acidic protein (GFAP) مثبت (پروتئینی که توسط انواع مختلفی از سلول‌های سیستم عصبی مرکزی از جمله آستروسیت بیان می‌شود و در ساختار و عملکرد اسکلت سلولی نقش دارد) می‌باشند (۴).

همچنین، در گزارش دیگری نشان داده شده است که القای دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین در موش‌های صحرایی به مدت ۸ هفته، می‌تواند موجب اختلالات ساختاری و فراساختاری عمیقی در هسته و سیتوپلاسم سلول‌های عصبی و در نهایت آپوپتوز در نواحی مختلف مغز نظیر قشر مخ شود. پژوهشگران اظهار داشتند که ادم اندوتلیال و دور عروقی مشاهده شده در حیوانات دیابتی، می‌تواند بیانگر تغییر در عملکرد سد خونی- مغزی در اثر دیابت باشد (۲۴).

در مطالعه‌ی حاضر، ژل آلوئه‌ورا نه تنها موجب کاهش قند خون در حیوانات دیابتی شد، بلکه باعث بهبود وزن مغز و وزن بدن گردید. همچنین، ژل آلوئه‌ورا موجب معکوس کردن تغییرات ریخت‌سنجی نظیر ابعاد مغز، قطر هیپوکامپ و قطر ماده‌ی سفید و خاکستری مخ در دیابت شد.

مطابق با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، گزارش شده است که مصرف ژل آلوئه‌ورا به مدت ۸ هفته در موش‌های دیابتی، می‌تواند موجب کاهش قند خون و همچنین، افزایش حساسیت به انسولین در سلول‌ها شود (۱۸). مطالعات بالینی نیز پیشنهاد کرده‌اند که مصرف ژل آلوئه‌ورا در افراد پیش‌دیابتی به مدت ۸ هفته، می‌تواند موجب کاهش قند خون شود (۱۷). مطابق با یافته‌های این مطالعه، نشان داده شده است که آلوئه‌ورا می‌تواند موجب افزایش وزن موش‌های صحرایی دیابتی شده با استفاده از استرپتوزوتوسین شود (۲۵). به طور خلاصه، مکانیسم‌های پیشنهادی اثر آلوئه‌ورا در مدیریت دیابت از طریق افزایش تولید گلیکوژن و کاهش تجمع چربی در کبد، افزایش تولید و ترشح انسولین در پانکراس، کاهش تجمع چربی در عضلات، کاهش تجمع چربی و کاهش اندازه‌ی سلول‌های آدیپوسیت در بافت‌های چربی بیان گردیده است (۲۶).

مصرف آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین B کمپلکس و ویتامین C، می‌تواند موجب بهبود تغییرات ساختاری در نواحی مختلف مغز در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استفاده از استرپتوزوتوسین شود (۲۷، ۲۳). ژل آلوئه‌ورا، شامل بیش از ۷۵ ترکیب مختلف نظیر پلی‌ساکاریدها، آلکالوئیدها، آنتراکینون‌ها، آنترون‌ها، کرومون‌ها، کومارین‌ها، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین‌ها، ویتامین‌های محلول در آب (کولین، اسیدفولیک، تیامین: B۱، ریبوفلاوین: B۲، پیریدوکسین: B۶، کوبالامین: B۱۲ و C) و ویتامین‌های محلول در چربی (E، بتاکاروتن: پیش‌ساز ویتامین A) می‌باشد (۱۳). حضور چنین ترکیباتی آلوئه‌ورا را به یک ترکیب آنتی‌اکسیدان قوی مبدل ساخته است (۱۴). مکانیسم اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی آلوئه‌ورا، از طریق افزایش سوپر اکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase یا SOD) و کاهش مواردی نظیر مالون دی‌آلدئید، خونریزی، تورم و مهاجرت سلول‌های التهابی و همچنین، کاهش بیان مواردی مانند Nuclear factor-kappa B (NF-κB) و نیتریک اکسید سنتتاز نورونی (Neuronal nitric oxide synthase یا nNOS) در آسیب ایسکمی/رپرفیوژن نخاع بیان شده است (۱۶).

اثرات محافظ عصبی ژل آلوئه‌ورا در آسیب ایسکمی/رپرفیوژن عصب سیاتیک، از طریق کاهش مواردی نظیر مالون دی‌آلدئید، دژنراسیون فیبر ایسکمیک، NF-κB و افزایش سوپر اکسید دیسموتاز بیان گردید و با توجه به این نتایج، پیشنهاد شد که ژل آلوئه‌ورا از طریق مکانیسم آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی دارای اثرات محافظ عصبی می‌باشد (۱۵).

بررسی‌های انجام شده بر روی سلول‌های Pheochromocytoma12 (PC12) (یک سوش سلولی اندوکرین که قابلیت تولید انتقال دهنده‌ی عصبی دوپامین را دارد و شامل مسیرهای سوخت و ساز عملکرد دوپامین می‌باشد که به عنوان یک مدل مناسب تعریف شده در مطالعات برون‌تنی (In vitro) در نظر گرفته می‌شود)

نیز نشان داد که آلوئـه‌ورا از طریـق محافظـت از عملکـرد و سـاختار میتوکندری و همچنین، مهار لیپید پراکسیداسـیون در ایـن سـلول‌هـا، دارای اثرات محافظ عصبی می‌باشد (۲۸). بهبـود تغییـرات سـاختاری مربوط به دیابت در مغز با استفاده از ژل آلوئه‌ورا در مطالعه‌ی حاضر، ممکن است به خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و همچنین محـافظ عصبی آن مربوط شود.

گزارش شده است که هایپرگلیسمی ناشی از القای دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین به مدت ۸ هفته، می‌تواند موجـب مـرگ نـورونی و آپوپتوز در هیپوکامپ موش‌های صحرایی شود (۳). اسـترس اکسـیداتیو ناشی از هایپرگلیسمی در موش‌های صحرایی دیابتی شده بـا اسـتفاده از استرپتوزوتوسین، می‌تواند موجـب بـروز آسـیب اکسـیداتیو در منـاطق مختلف مغز از جمله هیپوکامپ و قشر مخ (۸) و به دنبـال آن تغییـرات ساختاری در این نواحی شود (۴). یکی دیگر از دلایـل بهبـود تغییـرات ساختاری مربوط به دیابت در مغز با تجویز ژل آلوئـه‌ورا، ممکـن اسـت به خواص هایپوگلیسمیک آن مربوط شود.

در مطالعه‌ی حاضر، انسولین موجب افزایش وزن بدن و وزن مغـز، کاهش قند خون، بهبود تغییرات ریخـت‌سـنجی نظیـر ابعـاد مغـز، قطـر هیپوکامپ و قطر ماده‌ی سفید و خاکستری مخ مربوط به دیابت شد.

پیشنهاد شده است که درمان با انسـولین، عـلاوه بـر کنتـرل قنـد خون، دارای عملکرد آنتی‌اکسیدانی نیز می‌باشد (۲۹). در ایـن راسـتا، گزارش شده است که درمان با انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استفاده از استرپتوزوتوسین، می‌تواند موجب کـاهش اسـترس اکسیداتیو و همچنین، کاهش آسیب‌های سلولی در هیپوکامپ و قشـر مخ شود (۳۰).

همچنین، نشان داده شده است که انسولین، موجب جلـوگیری از کاهش حجم در نواحی CA3 و شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی شده بـا اسـتفاده از استرپتوزوتوسـین مـی‌شـود (۲۳). علاوه بر این، Francis و همکاران نیز نشان دادند که درمان با انسـولین موجب جلوگیری از آتروفی شدن و بهبود تغییرات ریخت‌سـنجی نظیـر کاهش حجم قشر مخ در موش‌های سوری دیـابتی شـده بـا اسـتفاده از استرپتوزوتوسین می‌شود (۱۲).

در مجموع، یافتـه‌هـای مطالعـه‌ی حاضـر مؤیـد بهبـود تغییـرات ساختاری مغز، قشر مخ و هیپوکامپ موش‌های صـحرایی دیـابتی بـه دنبال مصرف ژل آلوئه‌ورا در سطح قابل قیاس با انسولین می‌باشد. هر چند مطالعات تکمیلی جهت روشن شدن مکانیسم‌های زیربنایی ایـن تغییرات مورد نیاز می‌باشد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر نتیجه‌ی بخشی از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی آناتومی می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز جهت تـأمین اعتبـار مـالی تشـکر مـی‌شـود. همچنـین، از همکـاری بی‌شائبه‌ی استادان ارجمند جناب آقای دکتـر شـهاب قـادری، سـرکار خانم دکتر معصومه رشنو و برادر بسیار ارجمند جناب آقای مهنـدس عبدالرحیم فتحی کمال تشکر و قدردانی را اعلام می‌دارد.

References

1. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev 2013; 93(1): 137-88.
2. Brands AM, Kessels RP, de Haan EH, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. Eur J Pharmacol 2004; 490(1-3): 159-68.
3. Jafari A, I, Barzegar GH, Pourheidar M. The protective effects of insulin and natural honey against hippocampal cell death in streptozotocin-induced diabetic rats. J Diabetes Res 2014; 2014: 491571.
4. El-Akabawy G, El-Kholy W. Neuroprotective effect of ginger in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats. Ann Anat 2014; 196(2-3): 119-28.
5. Rajashree R, Kholkute SD, Goudar SS. Effects of duration of diabetes on behavioural and cognitive parameters in streptozotocin-induced juvenile diabetic rats. Malays J Med Sci 2011; 18(4): 26-31.
6. Okouchi M, Ekshyyan O, Maracine M, Aw TY. Neuronal apoptosis in neurodegeneration. Antioxid Redox Signal 2007; 9(8): 1059-96.
7. Huang TJ, Price SA, Chilton L, Calcutt NA, Tomlinson DR, Verkhratsky A, et al. Insulin prevents depolarization of the mitochondrial inner membrane in sensory neurons of type 1 diabetic rats in the presence of sustained hyperglycemia. Diabetes 2003; 52(8): 2129-36.
8. Mao XY, Cao DF, Li X, Yin JY, Wang ZB, Zhang Y, et al. Huperzine A ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Mol Sci 2014; 15(5): 7667-83.
9. Jangra A, Datusalia AK, Khandwe S, Sharma SS. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and nicotinamide: implication of oxidative stress-PARP pathway. Pharmacol Biochem Behav 2013; 114-115: 43-51.
10. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, Weinger K, Hwang J, Ryan CM, et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. Diabetes 2006; 55(2): 326-33.
11. Northam EA, Rankins D, Lin A, Wellard RM, Pell GS, Finch SJ, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. Diabetes Care 2009; 32(3): 445-50.
12. Francis GJ, Martinez JA, Liu WQ, Xu K, Ayer A, Fine J, et al. Intranasal insulin prevents cognitive decline, cerebral atrophy and white matter changes in murine type I diabetic encephalopathy. Brain 2008;

131(Pt 12): 3311-34.
13. Akaberi M, Sobhani Z, Javadi B, Sahebkar A, Emami SA. Therapeutic effects of Aloe spp. in traditional and modern medicine: A review. Biomed Pharmacother 2016; 84: 759-72.
14. Benson KF, Newman RA, Jensen GS. Antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and skin regenerative properties of an Aloe vera-based extract of Nerium oleander leaves (nae-8((R))). Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 239-48.
15. Guven M, Golge UH, Aslan E, Sehitoglu MH, Aras AB, Akman T, et al. The effect of aloe vera on ischemia--Reperfusion injury of sciatic nerve in rats. Biomed Pharmacother 2016; 79: 201-7.
16. Yuksel Y, Guven M, Kaymaz B, Sehitoglu MH, Aras AB, Akman T, et al. Effects of Aloe vera on spinal cord ischemia-reperfusion injury of rats. J Invest Surg 2016; 29(6): 389-98.
17. Alinejad-Mofrad S, Foadoddini M, Saadatjoo SA, Shayesteh M. Improvement of glucose and lipid profile status with Aloe vera in pre-diabetic subjects: a randomized controlled-trial. J Diabetes Metab Disord 2015; 14: 22.
18. Kim K, Kim H, Kwon J, Lee S, Kong H, Im SA, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of processed Aloe vera gel in a mouse model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Phytomedicine 2009; 16(9): 856-63.
19. Fatemi Tabatabaei SR, Rashno M, Ghaderi S, Askaripour M. The aqueous extract of portulaca oleracea ameliorates neurobehavioral dysfunction and hyperglycemia related to streptozotocin-diabetes induced in ovariectomized rats. Iran J Pharm Res 2016; 15(2): 561-71.
20. Gholami S, Saberi M. Histomorphometric alterations in aloe vera gel extract treatment in the diabetic rat's retina. Comp Clin Path 2015; 24(5): 1021-9.
21. Kuhad A, Chopra K. Tocotrienol attenuates oxidative-nitrosative stress and inflammatory cascade in experimental model of diabetic neuropathy. Neuropharmacology 2009; 57(4): 456-62.
22. HEWITT W. A method for staining whole brains for gross and macroscopic study. J Anat 1959; 93(1): 134-6.
23. Ahmadpour S, Haghir H, Sadeghi Y. Volumetric study of dentate gyrus and CA3 region in hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats: effect of insulin and ascorbic acid. Iran J Pathol 2008; 3(1): 1-4.
24. Hernandez-Fonseca JP, Rincon J, Pedreanez A, Viera N, Arcaya JL, Carrizo E, et al. Structural and ultrastructural analysis of cerebral cortex, cerebellum, and hypothalamus from diabetic rats. Exp Diabetes Res 2009; 2009: 329632.
25. Ramachandraiahgari R, Somesula S. Protective role of ethanolic extract of Aloe vera antioxidant properties on liver and kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. Dig J Nanomater Biostruct 2012; 7(1): 175-84.
26. Pothuraju R, Sharma RK, Onteru SK, Singh S, Hussain SA. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Aloe vera extract preparations: A review. Phytother Res 2016; 30(2): 200-7.
27. Eltony SA. Histological study on the protective role of vitamin B complex on the cerebellum of diabetic rat. Tissue Cell 2016; 48(4): 283-96.
28. Wang Y, Cao L, Du G. Protective effects of Aloe vera extract on mitochondria of neuronal cells and rat brain. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2010; 35(3): 364-8. [In Chinese].
29. Kocic R, Pavlovic D, Kocic G. Impact of intensive insulin treatment on the development and consequences of oxidative stress in insulin-dependent diabetes mellitus. Vojnosanit Pregl 2007; 64(9): 623-8.
30. Wayhs CA, Mescka CP, Vanzin CS, Ribas GS, Guerreiro G, Nin MS, et al. Brain effect of insulin and clonazepam in diabetic rats under depressive-like behavior. Metab Brain Dis 2013; 28(4): 563-70.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 01.01.2017
Vol. 35, No. 422, 2nd Week, May 2017
Accepted: 25.01.2017

The Aloe Vera Gel Improves Structural Disorders in the Brain of Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats.

Mohammad Bahrami-Tapehebur[1], Yazdan Mazaheri[2], Mahmood Khaksary-Mahabady[2], Seyed Reza Fatemi-Tabatabaei[3], Mohammad Reza Tabandeh[4]

Original Article

Abstract

Background: Diabetes mellitus can lead to structural disorders in the brain. Aloe vera has antidiabetic, antioxidant, and neuroprotective effects. This study was designed to evaluate the effects of Aloe vera gel on the morphometric changes in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods: 25 male Wistar rats were randomly divided into 5 groups including: control (normal saline), diabetic (normal saline), Aloe vera gel (400 mg/kg/day; gavage), diabetic + Aloe vera gel (400 mg/kg/day; gavage) and diabetic + Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin (10 IU/kg/day; subcutaneous). Experimental diabetes was induced by streptozotocin injection (60 mg/kg; intraperitoneal). All groups treated for 8 weeks. At the end of treatment course, the rats' brains were removed intact immediately after sacrifice for morphometric measuring by caliper. Histological brain sections were also prepared to assess morphometry of cerebral cortex and hippocampus via ammonium iron (III) sulfate staining.

Findings: Diabetes induction reduced weight and dimensions of brain, and diameters of the hippocampus, and white and gray matter of cerebral cortex compared to the control group after 8 weeks ($P < 0.05$); while treatment of diabetic rats with Aloe vera gel or insulin significantly decreased the structural alterations of the brain and improved the blood glucose level of diabetic rats ($P < 0.05$).

Conclusion: The results showed that oral administration of Aloe vera gel in diabetic rats improves structural disorders of brain and ameliorates diabetes-induced hyperglycemia.

Keywords: Diabetes mellitus, Aloe vera, Rats

Citation: Bahrami-Tapehebur M, Mazaheri Y, Khaksary-Mahabady M, Fatemi-Tabatabaei SR, Tabandeh MR. **The Aloe Vera Gel Improves Structural Disorders in the Brain of Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(422): 235-42.

1- PhD Student, Department of Anatomy and Embryology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
2- Associate Professor, Department of Anatomy and Embryology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
3- Associate Professor, Department of Physiology, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
4- Associate Professor, Department of Biochemistry, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
Corresponding Author: Mohammad Bahrami-Tapehebur, Email: bahrami.m@hotmail.com