

تأثیر پیشگیرانه و درمانی سیر بر سطح آلبومین سرم و بهبود نفروپاتی دیابتی در موش‌های صحرایی نر

مصطفی راشکی کمک^۱، علی گل^{۱*}

۱- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان
*آدرس مکاتبه: کرمان، انتهای بلوار ۲۲ بهمن، مجتمع دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی
تلفن و نمابر: ۳۲۲۲۰۳۲ (۰۳۴۱).
پست الکترونیک: agol@mail.uk.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۱/۱۳

تاریخ تصویب: ۸۹/۱۰/۲۲

چکیده

مقدمه: نفروپاتی دیابتی یکی از رایج‌ترین آسیب‌های پیشرونده کلیوی ناشی از دیابت در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. از جمله خصوصیات برجسته این بیماری دفع پروتئین در ادرار به طور مزمن و کاهش میزان آلبومین سرم می‌باشند. هدف: در مطالعه حاضر ما قصد داریم که اثر پیشگیرانه آب سیر روی کاهش آسیب‌های ناشی از نفروپاتی در موش‌های صحرایی دیابتی شده با STZ (Streptozotocin) را اثبات کنیم. روش بررسی: چهل سر موش صحرایی نر (250 ± 20) به ۵ گروه تقسیم شدند که شامل: ۱- گروه نرمال (N) ۲- گروه نرمال + سیر (N+G) ۳- گروه دیابتی (D) ۴- گروه دیابتی + سیر قبل (D+G_b) (دریافت سیر به مدت سه هفته قبل از تزریق STZ) ۵- گروه دیابتی + سیر بعد (D+G_a) (دریافت سیر بعد از تزریق STZ). آب سیر با دوز ۱ میلی‌لیتر به ازای هر صد گرم وزن بدن توسط گاواژ به موش‌های صحرایی خورانده شد. نتایج: موش‌های دیابتی افزایش موثری در میزان گلوکز سرم، حجم ادرار، نسبت ادراری (Alb: Cr) (Albumin: Creatinine)، میزان دفع آلبومین و کاهش آلبومین سرمی نشان دادند. سیر به طور قابل توجهی موجب کاهش میزان دفع آلبومین از طریق ادرار شد. همچنین گروهی که قبل از تزریق STZ سیر دریافت نمود بهبودی بیشتری را نسبت به گروه دریافت‌کننده سیر پس از تزریق STZ از خود نشان داد. نتیجه‌گیری: در این مطالعه ما برای اولین بار نشان دادیم که مصرف آب سیر دارای اثرات پیشگیرانه روی نفروپاتی دیابتی می‌باشد.

کل واژگان: دیابت ملیتوس، نفروپاتی، سیر، موش صحرایی



مقدمه

دیابت ملیتوس (دیابت) یک اختلال متابولیکی است که از جمله خصوصیات آن می‌توان به افزایش قند و چربی خون اشاره کرد که در طولانی مدت افراد را مستعد ابتلا به نقص‌های عروق کوچک (میکرو واسکولار) همانند نوروپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی و عروق بزرگ (ماکرو واسکولار) همانند ابتلا به نقص‌های عروقی می‌نماید [۱]. در حدود ۴۰ درصد از افرادی که دیابت نوع I دارند به نفروپاتی دیابتی مبتلا می‌باشند که کلیه‌ها را به سمت بیماری‌های پیشرونده و انتهایی کلیوی هدایت می‌کنند. نفروپاتی دیابتی یکی از رایج‌ترین عوارض ناشی از دیابت در جوامع در حال توسعه می‌باشد که در نهایت منجر به نقص در عملکرد کلیه شده و در نهایت از کار افتادن آن می‌شود که برای درمان این افراد باید پیوند کلیه صورت گیرد [۲]. از علایم پاتولوژیکی نفروپاتی دیابتی می‌توان به افزایش (Urinary Albumin Excretion) UAE، کاهش نسبت ادراری (Alb: Cr) [۳] و کاهش میزان آلبومین سرم اشاره کرد [۲]. مطالعات نشان داده که استرس اکسیداتیو عامل مهمی در گسترش عوارض پاتولوژیکی ناشی از دیابت دارد [۴] و همچنین بین آسیب‌های وارده بر کلیه و افزایش میزان قند خون رابطه‌ای مستقیم وجود دارد [۵]. افزایش مزمن قند خون مهم‌ترین فاکتور دخیل در استرس اکسیداتیو می‌باشد و از مهم‌ترین منابع تولید گونه‌های اکسیژن بافعال (ROS) (Reactive oxygen species) می‌باشد در نتیجه افزایش تولید ROS، پراکسیداسیون چربی‌ها در طی دیابت افزایش یافته و این عمل موجب آسیب بافتی در کلیه می‌شود [۶]. برای جلوگیری از عوارض کلیوی ناشی از دیابت اقدامات فراوانی به عمل آمده است. برای مثال درمان‌های رایج برای بهبود نفروپاتی دیابتی شامل کنترل قند و فشار خون می‌باشد و شیوه‌های جدید تاکید بر پیشگیری از آسیب‌ها دارند. درمان‌های جدید برای کنترل نفروپاتی دیابتی شامل کاهش تولید ROS و محصولات قنددار شده انتهایی (AGEPs) (Advanced glycosylation end products) می‌باشد. بنابراین شناسایی روش‌های جدید برای یافتن عوامل درمانی موثر برای بهبود نفروپاتی بسیار مهم به نظر می‌رسد.

طی دهه‌های اخیر خیزش عظیمی برای استفاده از گیاهان دارویی جهت درمان دیابت و بسیاری از بیماری‌ها برداشته شده است. برای مثال می‌توان از گیاهانی همچون پیاز، زنجبیل و صبر زرد نام برد. سیر (*Allium sativum*) دارای خواص دارویی و درمانی بسیاری نظیر ضد میکروبی، ضد سرطان، ضد تنگی نفس و ضد دیابت می‌باشد [۷]. بر روی خواص ضد دیابتی سیر تحقیقات گسترده‌ای صورت گرفته است و مشخص شده که ترکیبات سولفوردار سیر همانند آلیسین به عنوان کاهنده قند خون عمل می‌کنند. همچنین مشخص شده که درمان ۱۵ روزه با روغن سیر سبب افزایش معنی‌داری در میزان آلبومین سرم می‌شود [۸]. از طرفی القاء نفروپاتی و سمیت ایجاد شده با پتاسیم دی کرومات سبب ایجاد استرس اکسیداتیو در کلیه می‌شود و مصرف پودر سیر سبب بهبود عوارض ناشی از آن می‌شود به طوری که تغذیه موش‌ها با پودر سیر ۲ درصد سبب پیشگیری از تغییرات محسوس آسیب‌های کلیوی و موجب بهبودی ۵۵ درصد در آسیب‌های بافتی ناشی از پتاسیم دی کرومات در کلیه موش‌ها می‌شود [۹].

با توجه به اینکه تاکنون اثرات مفید سیر پس از ایجاد دیابت مورد مطالعه قرار گرفته است لذا در این تحقیق تصمیم گرفتیم تا خواص پیشگیرانه سیر بر میکروآلبومینوری ناشی از دیابت را مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

روش تهیه آب سیر

آب سیر بر اساس روشی که قبلاً توسط دِمرداش در سال ۲۰۰۵ [۱۰] توصیف شده بود، تهیه گردید. پس از خریداری سیر پوست آن جدا شد و پس از شست و شو با آب مقطر به قطعات کوچکی برش داده شد. میزان ۱۰۰ گرم سیر با ۲۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر در مخلوط کن ریخته شد و پس از ۱۰ دقیقه مخلوط حاصل از کاغذ صافی عبور داده شد و در نهایت آب سیر در لوله‌های آزمایش ریخته و تا زمان مصرف در فریزر نگهداری شد.



روش ایجاد دیابت

D+G_a: این گروه به مدت سه هفته از شروع دوره فقط آب و غذای معمولی جوندگان استفاده کردند و در پایان هفته سوم توسط تزریق STZ دیابتی شدند و سه روز پس از تزریق به مدت سه هفته سیر دریافت کردند.

طول دوره و جمع‌آوری نمونه

مدت آزمایش برای هر گروه ۶ هفته بود و در پایان دوره هر موش در قفسه متابولیک قرار داده شد تا علاوه بر حجم ادرار، میزان دفع آلبومین و آلبومین ادراری در آنها مورد بررسی قرار گیرد، پس از جمع‌آوری نمونه ادرار ۲۴ ساعته موش‌ها به مدت ۱۲ ساعت ناشتا قرار داده شدند و در پایان با قطع سر و جمع‌آوری نمونه خون آنها، سرم خون توسط دستگاه سانتریفوژ جدا شد و تا زمان اندازه‌گیری میزان قند و آلبومین سرم در فریزر ۳۰- درجه سلیسیوس قرار داده شد.

فاکتورهای بیوشیمیایی مورد مطالعه

اندازه‌گیری غلظت گلوکز و آلبومین سرم و ادرار

غلظت گلوکز توسط روش گلوکز اکسیداز با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون ایران و با استفاده از دستگاه اتوآنالیزور RA ۱۰۰۰ ساخت شرکت تکنیکون آمریکا اندازه‌گیری شد، همچنین غلظت آلبومین توسط روش Thomas, ۱۹۹۸ و با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون ایران و روش آنزیمی، کالریمتری اندازه‌گیری شد که اساس کار نورسنجی بود که غلظت در ۵۴۶ نانومتر اندازه‌گیری شد.

محاسبه میزان دفعی آلبومین

میزان دفع آلبومین از روش زیر محاسبه شد:

$$UAE (mg/24h) = CA \times V_0$$

CA غلظت ادراری آلبومین، V_0 حجم ادرار در ۲۴ ساعت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۵ مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار بیان شده‌اند. برای بررسی آماری از آنالیز واریانس یک

برای ایجاد دیابت نوع I از STZ خریداری شده از شرکت سیگمای آمریکا استفاده شد. دوز داروی به کار برده شده برای دیابتی کردن موش‌های صحرایی ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بود که پس از حل کردن در سرم فیزیولوژیک ۰/۹ درصد به صورت داخل صفاقی به آنها تزریق شد [۸]. سه روز پس از تزریق STZ خونگیری از گوشه چشم آنها به عمل آمد و موش‌هایی که میزان قند خون آنها بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند.

حیوانات مورد مطالعه

در این آزمایش از ۴۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار که دارای میانگین وزنی 20 ± 250 گرم بودند استفاده شد، حیوانات از حیوانخانه دانشگاه شهید باهنر کرمان تهیه شدند. حیوانات پس از تهیه در قفس‌های استاندارد قرار داده شدند. جهت سازگاری، یک هفته قبل از آزمایش حیوانات مورد مطالعه در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و آب و غذای نرمال و دمای 2 ± 23 درجه سلیسیوس قرار داده شدند. حیوانات به طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند و دوره آزمایش برای هر گروه ۶ هفته بود. **گروه‌های آزمایش:** گروه‌های آزمایشی بدین شرح بودند: ۱- گروه نرمال (N) ۲- گروه نرمال + سیر (N+G) ۳- گروه دیابتی (D) ۴- گروه دیابتی + سیر (D+G_b) before ۵- گروه دیابتی + سیر (D+G_a) after. گروه N: این گروه با شروع دوره به مدت ۶ هفته آب مقطر به میزان ۱ میلی‌لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن توسط گاواژ دریافت نمودند. گروه N+G: این گروه با شروع دوره آب سیر را به مدت ۶ هفته به میزان ۱ میلی‌لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن توسط گاواژ دریافت کردند. گروه D: این گروه در پایان هفته سوم STZ دریافت نمودند. گروه D+G_b: این گروه با شروع دوره دریافت سیر در آنها آغاز شد، سپس در پایان هفته سوم STZ به آنها تزریق شد. پس از اطمینان از دیابتی بودن موش‌های صحرایی، دریافت سیر به مدت ۳ هفته دیگر در آنها ادامه یافت. گروه



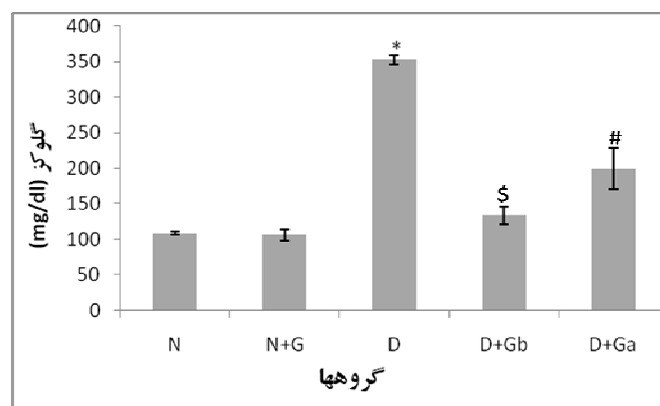
N+G مشاهده نشد. گروه D+Ga افزایش معنی داری را در مقایسه با گروه‌های N و N+G ($p < 0/001$) را نشان داد.

نمودار شماره ۲ میزان حجم ادرار را در ۲۴ ساعت در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. افزایش معنی داری در میزان دفع ادرار در گروه D نسبت به گروه‌های N، N+G، D+Gb ($p < 0/0001$) و D+Ga ($p < 0/001$) مشاهده شد. همچنین کاهش معنی داری در گروه D+Gb نسبت به گروه D+Ga ($p < 0/01$) و افزایش معنی داری نسبت به گروه‌های N، N+G ($p < 0/0001$) نشان می‌داد. علاوه بر این افزایش معنی داری بین گروه D+Ga با گروه‌های N و N+G ($p < 0/0001$) مشاهده شد.

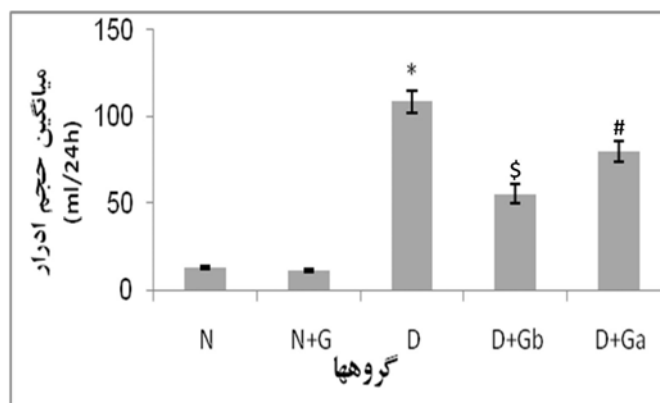
طرفه و سپس از پس آزمون Tukey استفاده شد و $p < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین میزان گلوکز گروه‌های مختلف در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. افزایش معنی داری در غلظت گلوکز سرمی در گروه D نسبت به گروه‌های N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p < 0/0001$) مشاهده می‌شود، همچنین در گروه D+Gb کاهش معنی داری نسبت به گروه D+Ga ($p < 0/05$) مشاهده می‌شود. اختلاف معنی داری در گروه D+Gb نسبت به گروه‌های N و



نمودار شماره ۱- بررسی تاثیر آب سیر بر سطح سرمی قند خون در مقایسه با تمامی گروه‌ها. هر ستون Mean \pm S.E.M. را نشان می‌دهد ($n=8$). * افزایش معنی دار ($p < 0/0001$) در مقایسه با تمامی گروه‌ها. \$ کاهش معنی دار ($p < 0/05$) در مقایسه با گروه D+Ga # افزایش معنی دار ($p < 0/001$) در مقایسه با گروه‌های N و N+G. N=نرمال، N+G=نرمال + سیر، D=دیابتی، D+Gb=دیابتی + سیر قبل، D+Ga=دیابتی + سیر بعد



نمودار شماره ۲- بررسی تاثیر آب سیر بر حجم ادرار ۲۴ ساعته در مقایسه با تمامی گروه‌ها در موش‌های صحرائی نر. هر ستون Mean \pm S.E.M. را نشان می‌دهد ($n=8$). * افزایش معنی دار ($p < 0/0001$) در مقایسه با گروه‌های N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p < 0/0001$) \$ افزایش معنی دار ($p < 0/0001$) در مقایسه با گروه‌های N، N+G و کاهش معنی دار ($p < 0/01$) در مقایسه با گروه D+Ga # افزایش معنی دار ($p < 0/0001$) در مقایسه با گروه‌های N و N+G. N=نرمال، N+G=نرمال + سیر، D=دیابتی، D+Gb=دیابتی + سیر قبل، D+Ga=دیابتی + سیر بعد



نمودار شماره ۶ نسبت ادراری آلبومین به کراتینین را در گروه‌های مورد آزمایش نشان می‌دهد. یافته‌ها نشان می‌داد که نسبت ادراری آلبومین به کراتینین در گروه D افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه‌های N ($p < 0/0001$)، N+G ($p < 0/0001$)، D+Gb ($p < 0/01$) و D+Ga ($p < 0/0001$) نشان می‌داد. گروه D+Gb و D+Ga نسبت به گروه‌های N و N+G افزایش معنی‌دار ($p < 0/0001$) را نشان دادند.

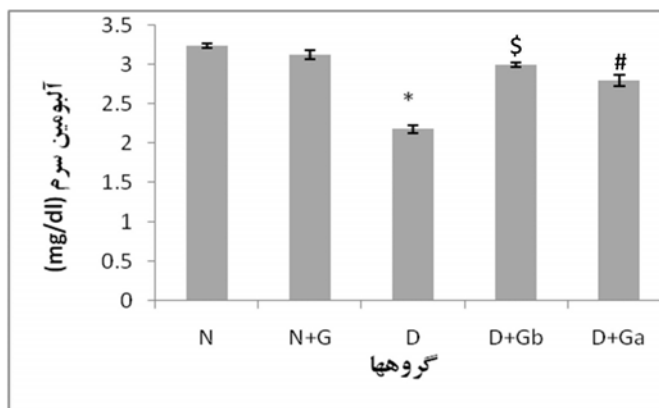
بحث

مرور مجدد بخش نتایج بیانگر آنست که سیر توانسته است از اثرات نفروپاتی دیابتی بر کلیه جلوگیری به عمل آورد و فاکتورهای مورد نظر را تا حدود نرمال تخفیف دهد (کاهش میزان دفع آلبومین، آلبومین ادرار، قند خون، حجم ادرار، نسبت ادراری آلبومین به کراتینین و افزایش آلبومین سرم) به طوری که سیر توانسته بود این فاکتورها را در گروه D+Gb به حدی کاهش دهد که اختلاف معنی‌دار آن با گروه نرمال از بین برود. مصرف سیر در گروه D+Ga نیز سبب شد که تغییرات به سمت نرمال پیش برود اما در برخی از متغیرها تفاوت بین این گروه با گروه N معنی‌دار بوده و این خود بیانگر اثر بخشی بیشتر سیر در گروه D+Gb بود.

نمودار شماره ۳ مقایسه غلظت آلبومین سرم را در گروه‌های مورد آزمایش نشان می‌دهد. غلظت آلبومین سرم در گروه D کاهش معنی‌داری نسبت به گروه‌های N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p < 0/0001$) نشان می‌داد. غلظت آلبومین سرم در گروه D+Gb نسبت به گروه D+Ga افزایش نشان می‌داد ولی این افزایش معنی‌دار نبود اما با گروه N اختلاف معنی‌دار ($p < 0/01$) را نشان داد. غلظت آلبومین سرم در گروه D+Ga کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه‌های N و N+G ($p < 0/0001$) نشان می‌داد.

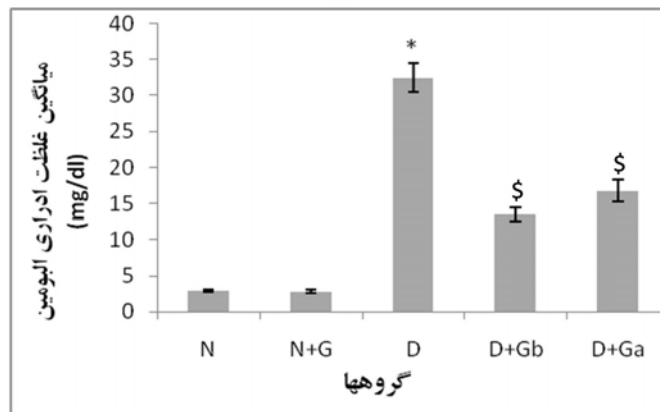
نمودار شماره ۴ غلظت آلبومین ادرار را نشان می‌دهد. یافته‌ها نشان می‌داد که غلظت آلبومین ادرار در گروه D افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه‌های N، N+G، D+Gb، D+Ga و ($p < 0/0001$) نشان می‌داد. افزایش معنی‌داری در گروه‌های D+Gb و D+Ga نسبت به گروه‌های N و N+G ($p < 0/0001$) مشاهده شد.

نمودار شماره ۵ مقایسه میزان دفع آلبومین را در گروه‌های مورد آزمایش نشان می‌دهد. میزان دفع آلبومین در گروه D افزایش معنی‌داری نسبت به گروه‌های N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p < 0/0001$) نشان داد. همچنین گروه D+Ga افزایش معنی‌داری را در مقایسه با گروه‌های N و N+G ($p < 0/0001$) نشان داد.

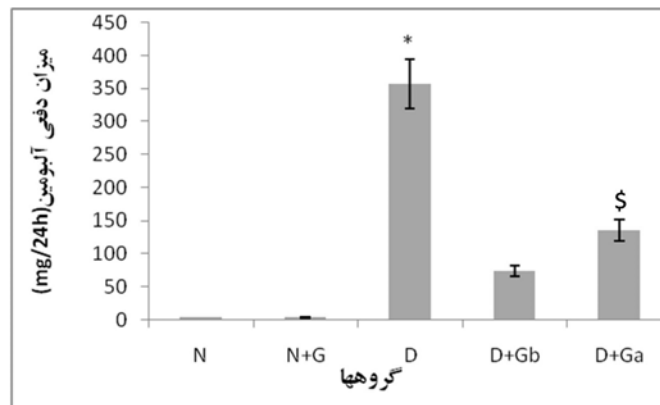


نمودار شماره ۳- بررسی تاثیر آب سیر بر سطح سرمی آلبومین در مقایسه با تمامی گروه‌ها در موش‌های صحرایی نر. هر ستون Mean \pm S.E.M. را نشان می‌دهد (n=8). * کاهش معنی‌دار با گروه‌های N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p < 0/0001$). \$ کاهش معنی‌دار با گروه N ($p < 0/01$). # کاهش معنی‌دار با گروه‌های N و N+G ($p < 0/0001$). N = نرمال، N+G = نرمال+سیر، D = دیابتی، D+Gb = دیابتی+ سیر قبل، D+Ga = دیابتی+ سیر بعد

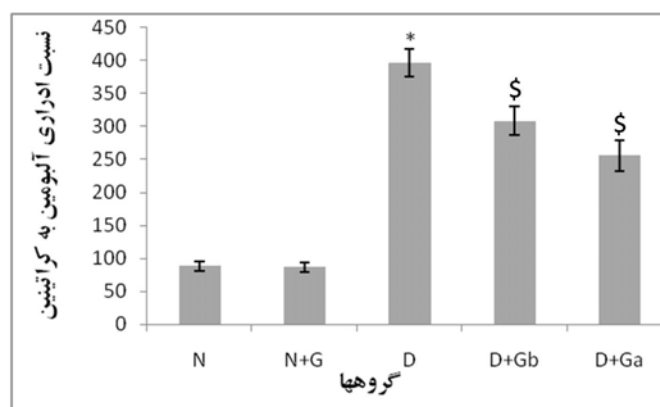




نمودار شماره ۴- بررسی تاثیر آب سیر بر سطح ادراری آلبومین در مقایسه با تمامی گروهها در موشهای صحرایی نر. هر ستون $\text{Mean} \pm \text{S.E.M.}$ را نشان می‌دهد ($n=8$). * افزایش معنی‌دار با گروههای N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p<0/0001$). \$ افزایش معنی‌دار با گروه N، N+G ($p<0/0001$). =N نرمال، =N+G نرمال+سیر، =D دیابتی، =D+Gb دیابتی+سیر قبل، =D+Ga دیابتی+سیر بعد



نمودار شماره ۵- بررسی تاثیر آب سیر بر میزان دفع آلبومین در مقایسه با تمامی گروهها در موشهای صحرایی نر. هر ستون $\text{Mean} \pm \text{S.E.M.}$ را نشان می‌دهد ($n=8$). * افزایش معنی‌دار با گروههای N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p<0/0001$). \$ افزایش معنی‌دار با گروههای N و N+G ($p<0/01$). =N نرمال، =N+G نرمال+سیر، =D دیابتی، =D+Gb دیابتی+سیر قبل، =D+Ga دیابتی+سیر بعد



نمودار شماره ۶- بررسی تاثیر آب سیر بر نسبت ادراری آلبومین به کراتینین در مقایسه با تمامی گروهها در موشهای صحرایی نر. هر ستون $\text{Mean} \pm \text{S.E.M.}$ را نشان می‌دهد ($n=8$). * افزایش معنی‌دار با گروههای N، N+G، D+Gb و D+Ga ($p<0/0001$). \$ افزایش معنی‌دار با گروههای N و N+G ($p<0/0001$). =N نرمال، =N+G نرمال+سیر، =D دیابتی، =D+Gb دیابتی+سیر قبل، =D+Ga دیابتی+سیر بعد



گروه D+Gb نسبت به گروه D+Ga کاهش معنی‌داری را نشان می‌داد. عمل ضدقندی سیر می‌تواند به واسطه افزایش ترشح انسولین از پانکراس، آزاد شدن انسولین از باندهای انسولینی و یا افزایش حساسیت گیرنده‌ها به انسولین باشد [۶]. طی سال‌های اخیر اثرات محافظتی SAC (S-Allyl-L-) cysteine و SMC (S-Methyl-cysteine) در عوارض کلیوی ناشی از دیابت مورد توجه قرار گرفته است. نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که مصرف سیر به طور معنی‌داری موجب جلوگیری از افزایش حجم ادرار در این حیوانات می‌شود. مارتا تامسون و همکارانش نشان دادند که درمان موش‌های دیابتی با سیر پرادراری مشاهده شده در موش‌های صحرایی دیابتی را کاهش نمی‌دهد. اما در تحقیقی دیگر که توسط جباری در سال ۲۰۰۵ به عمل آمده مشخص شد هنگامی که سیر به صورت له شده باشد اثرگذار خواهد بود زیرا در این صورت است که آنزیم‌های فعال موجود در سیر رها می‌شوند [۱۶] و موجب کاهش دفع ادرار می‌شود. ما نیز در این تحقیق مشاهده کردیم که آب سیر میزان دفع ادرار را در موش‌های صحرایی دیابتی کاهش می‌دهد و این کاهش به ویژه در گروه D+Gb کاهش بیشتری را نشان داد تا حدی که این کاهش نسبت به گروه D+Ga نیز دارای اختلاف معنی‌دار بود. افزایش میزان دفع ادرار را به دلیل از بین رفتن سد فیلتراسیون گلومرولی نسبت می‌دهند. مصرف سیر سبب بهبود ساختار و عملکرد کلیه شده و در نتیجه کاهش دفع میزان قند به داخل ادرار و در نتیجه کاهش میزان دفع ادرار را به دنبال دارد.

با توجه به اینکه آنتی‌اکسیدان‌هایی همچون ویتامین E نقش مهمی در بهبود عوارض ناشی از دیابت ایفاء می‌کنند، سیر نیز با دارا بودن موادی همچون SAMC (S-allyl mercaptocysteine) و SAC و SMC و غیره دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی قدرتمندی می‌باشد و موجب کاهش عوارض ناشی از دیابت می‌شود [۸]. لذا مشخص شده که بیمارانی که به مدت ۲۰ ماه یا بیشتر از عصاره سیر استفاده و یا آن را به طور تازه مصرف نموده‌اند این امر باعث کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و از بین رفتن رادیکال‌ها شده است. همچنین مشاهده شده است که روغن سیر سبب بهبود حضور

نفروپاتی دیابتی یکی از مهم‌ترین عوارض ناشی از دیابت نوع I می‌باشد که بر کیفیت زندگی افراد دیابتی تاثیر زیادی می‌گذارد. از مهم‌ترین علائم نفروپاتی دیابتی می‌توان به افزایش UAE، افزایش Alb: Cr ادراری [۳] و کاهش میزان آلبومین سرمی اشاره نمود [۲،۱۱]. ما نیز این علائم را در گروه D مشاهده کردیم. در طی دیابت تشکیل رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو افزایش چشمگیری می‌یابد. مشخص شده که دیابت سبب کاهش آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیرآنزیمی در کلیه‌ها می‌شود [۱۲]. دانشمندان بسیاری نشان داده‌اند که دیابت منجر به افزایش فعالیت ماکروفاژها در کلیه می‌شود که یکی از مهم‌ترین منابع تولید ROS می‌باشند.

در دیابت نوع I رادیکال‌های هیدروکسیل (OH°) موجب آسیب رساندن به پروتئین‌هایی نظیر آلبومین سرم و همچنین پروتئین‌های داخل سلولی می‌شوند و باعث کاهش میزان آلبومین سرم و افزایش UAE می‌شوند [۴]. از طرفی دفع آلبومین می‌تواند به دلیل افزایش رهاسازی آنزیم‌های لیزوزومی در پی افزایش استرس اکسیداتیو در دیابت باشد.

افزایش قند خون سبب افزایش فشار خون کلیوی و در نتیجه اختلال در عروق گلومرولی و منجر به افزایش میزان آلبومین و نسبت ادراری آلبومین به کراتینین می‌شود [۱۳]. مکانیسم‌های مختلفی به اختلالات عروق خونی کلیوی منتهی می‌شوند که یکی از این مکانیسم‌ها تولید و فعالیت غیر طبیعی NO (nitric oxide) می‌باشد که در نتیجه این کار افزایش تولید NO در طی دیابت منجر به افزایش میزان جریان خون و فشار خون کلیوی که در نهایت باعث افزایش فیلتراسیون گلومرولی، افزایش نفوذپذیری عروق و همچنین افزایش کلیرانس کلیوی آلبومین می‌شود [۱۴].

طی مطالعات بسیاری که در زمینه خواص ضددیابتیک سیر و ترکیبات آن به انجام رسیده است بسیاری از آنها خواص ضددیابتی بودن آن را تایید کرده‌اند [۱۵]. رایان در سال ۲۰۰۱ نشان داد که ۱/۳ از افراد دیابتی که به طور متناوب همراه با درمان دارویی خود سیر مصرف نموده‌اند بیماری آنها به طور موثری بهبود یافته است. ما مشابه با نتایج دمرداش [۱۰] مشاهده کردیم که آب سیر باعث کاهش قند خون در گروه‌های دریافت کننده سیر می‌شود. علاوه بر این میزان قند خون در



خونی کلیوی [۲۰]. ۷- کاهش فشار خون کلیه و بنوبه کاهش نسبت ادراری آلومین به کراتینین [۲۱].

در این مطالعه ما برای اولین بار نشان دادیم که مصرف سیر موجب کاهش معنی‌داری در نسبت Alb: Cr ادراری در موش‌های دیابتی در مقایسه با سایر گروه‌ها می‌شود. مصرف سیر قبل از تزریق STZ در گروه D+Gb موجب کاهش موثری در آسیب‌های کلیوی ناشی از دیابت نظیر کاهش قند خون، آلومین ادرار، نسبت ادراری Alb: Cr و میزان دفع آلومین و افزایش آلومین سرم می‌شود به طوری که اختلاف معنی‌داری با گروه D+Ga داشت. همچنین در بسیاری از موارد اختلاف معنی‌داری بین گروه D+Gb در مقایسه با گروه‌های N و N+G مشاهده نشد. با توجه به اینکه در مورد خواص پیشگیرانه سیر تحقیقات بسیار اندکی صورت گرفته است لذا با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی سیر که قبلاً مورد اثبات قرار گرفته است احتمال می‌رود که سیر با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در کلیه موجب کاهش بسیار شدیدی در این آسیب‌ها می‌شود. با توجه به نتایج ذکر شده ما نشان دادیم که سیر توانایی پیشگیری از عوارض دیابتی کلیه را دارا می‌باشد.

آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی در کبد و گلبول‌های قرمز می‌شود. مطالعه‌ای که توسط بین و همکارانش انجام گرفت مشخص کرد که SAC و SMC اثرات محافظتی در مقابل عوارض ناشی از کلیه و به ویژه افزایش میزان دفع آلومین دارد [۱۷]. مصرف عصاره سیر به مدت ۳ روز قبل از استفاده از سیکلوسپورین A به طور معنی‌داری سبب پیشگیری از تغییرات ناشی از سیکلوسپورین A می‌شود [۱۸]. مطالعات ما نیز نشان داد که مصرف سیر ۳ هفته قبل از تزریق STZ به طور معنی‌داری سبب کاهش بسیار شدیدی در میزان آسیب‌های کلیوی ناشی از دیابت (کاهش میزان دفعی آلومین، غلظت آلومین ادراری و سرمی و بهبود نسبت ادراری آلومین به کراتینین) می‌شود و احتمال می‌رود که سیر از چند طریق باعث بهبود این فاکتورها می‌شود که به طور مختصر به آنها اشاره می‌کنیم: ۱- تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی و کاهش تولید اکسیدان‌ها و به نوبه آن کاهش رها سازی آنزیم‌های لیزوزومی ۲- کاهش تشکیل محصولات AGEPs [۱۹] ۳- کاهش میزان رگ زایی ۴- کاهش تولید چربی در بدن (سیر نقش کاهندگی چربی در بدن دارد) و کاهش میزان پراکسیداسیون چربی ۵- کاهش رهاسازی فاکتورهای التهابی ۶- تعدیل تولید NO در عروق کلیوی با تنظیم روند رونویسی از iNOS در عروق

منابع

1. Feillet-Coudray C, Rock E, Coudray C, Grzelkowska K, Azais-Braesco V, Dardevet D, Mazur A. Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. *Clin. Chim. Acta* 1999; 284: 31 - 43.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456 - 62.
3. Viberti G, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33: 686 - 92.
4. Rasheed Z, Ali R. Reactive oxygen species damaged human serum albumin in patients with type 1 diabetes mellitus: biochemical and immunological studies. *Life. Sci.* 2006; 79: 2320 - 8.
5. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1446 - 54.
6. Taghizadeh Afsharia A, Shirpoorb A, Farshideh A, Saadatiand R, Rasmie Y, Sabooryb E, Ilkhanizadehb B, Allamehf A. The effect of ginger on diabetic nephropathy, plasma antioxidant capacity and lipid peroxidation in rats. *Food Chem.* 2007; V. 101: 148 - 53.
7. Mathew BC, Daniel RS, Augusti KT. Hypolipidemic effect of garlic protein substituted for casein in diet of rats compared to those of



- garlic oil. *Indian. J. Exp. Biol.* 1996; 34: 337 - 40.
8. Anwar MM, Meki AR. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2003; 135: 539 - 47.
 9. Pedraza-Chaverri J, Yam-Canul P, Chirino YI, Sánchez-González DJ, Martínez-Martínez CM, Cruz C, Medina-Campos ON. Protective effects of garlic powder against potassium dichromate-induced oxidative stress and nephrotoxicity. *Food. Chem. Toxicol.* 2008; 46: 619 - 27.
 10. El-Demerdash FM, Yousef MI, El-Naga NI. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food. Chem. Toxicol.* 2005; 43: 57 - 63.
 11. Chowdhury TA, Dyera PH, Bartlett WA, Legge ES, Durbin SM, Barnetta AH, Baina SC. Glomerular filtration rate determination in diabetic patients using iohexol clearance — comparison of single and multiple plasma sampling methods. *Clinica. Chimica. Acta.* 1998; Volume 277: 153 - 8.
 12. Thomson M, Al-Amin ZM, Al-Qattan KK, Shaban LH, Ali M. Anti-diabetic and hypolipidaemic properties of garlic (*Allium sativum*) in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Diabetes. & Metabolism* 2007; 15: 108 - 15.
 13. Durak I, Kavutcu M, Aytac B, Avcı A, Devrim E, Ozbek H, Oztürk HS. Effects of garlic extract consumption on blood lipid and oxidant/antioxidant parameters in humans with high blood cholesterol. *J. Nutr. Biochem.* 2004; 15: 373 - 7.
 14. Osicka TM, Houlihan CA, Chan JG, Jerums G, Comper WD. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes* 2000; 49: 1579 - 84.
 15. Liu CT, Sheen LY, Lii CK. Does garlic have a role as an antidiabetic agent? *Mol. Nutr. Food. Res.* 2007; 51: 1353 - 64.
 16. Jabbari A, Argani H, Ghorbanihaghjo A, Mahdavi R. Comparison between swallowing and chewing of garlic on levels of serum lipids, cyclosporine, creatinine and lipid peroxidation in Renal Transplant Recipients. *Lipids Health Dis.* 2005; 4: 11.
 17. Yin MC, Hsu CC, Chiang PF, Wu WJ. Anti-inflammatory and antifibrogenic effects of s ethyl cysteine and s-methyl cysteine in the kidney of diabetic mice. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2007; 51: 572-9.
 18. Wongmekiat O, Thamprasert. Investigating the protective effects of aged garlic extract on cyclosporin-induced nephrotoxicity in rats. *Fund. Clin. Pharmacol.* 2005; V. 19: 555 - 62.
 19. Ahmad MS, Pischetsrieder M, Ahmed N. Aged garlic extract and S-allyl cysteine prevent formation of advanced glycation endproducts. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 561: 32 - 8.
 20. Mariee AD, Abd-Allah GM, El-Yamany MF. Renal oxidative stress and nitric oxide production in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats: the possible modulatory effects of garlic (*Allium sativum* L.). *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2009; 52: 227 - 32.
 21. Al-Qattan KK, Khan I, Alnaqeeb MA, Ali M. Mechanism of garlic (*Allium sativum*) induced reduction of hypertension in 2K-1C rats: a possible mediation of Na/H exchanger isoform-1. Prostaglandins. *Leukot. Essent. Fatty. Acids* 2003; 69: 217 - 22.

