

الحمد لله الذي
خلقنا من
الحمم



دانشکده تربیت بدنی

پایان نامه کارشناسی ارشد فعالیت بدنی و تندرستی

تأثیر وانادیوم، استویا و فعالیت استقامتی بر بافت کبد رت‌های نر ویستار دیابتی نوع ۱

نگارنده: سمیرا عباس‌آبادی

استاد راهنما

دکتر علی حسنی

استاد مشاور

دکتر ملیحه اردکانی‌زاده

بهمن‌ماه ۱۴۰۰

شماره: ۲۲/۳-۵
تاریخ: ۱۴/۱۲/۱۴
ویرایش:

باسمه تعالی

فرمهای ارزشیابی پایان نامه کارشناسی ارشد
مربوط به ورودی‌های ۹۴ به بعد



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خاتم سمیرا عباس آبادی با شماره دانشجویی ۹۷۱۱۲۶۴ رشته تربیت بدنی گرایش فیزیولوژی فعالیت بدنی - تندرستی تحت عنوان تأثیر وانادیوم، استویا و فعالیت استقامتی بر بافت کبد رت‌های نر وistar دیابتی نوع ۱ که در تاریخ ۱۴۰۰/۱۱/۱۰ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار شد به شرح ذیل اعلام می‌گردد:

الف) درجه عالی: نمره ۱۹-۲۰ ☐ (ب) درجه خیلی خوب: نمره ۱۸-۱۸/۹۹ ☐
ج) درجه خوب: نمره ۱۶-۱۷/۹۹ ☐ (د) درجه متوسط: نمره ۱۴-۱۵/۹۹ ☐
ه) کمتر از ۱۴ غیر قابل قبول و نیاز به دفاع مجدد دارد ☐
نوع تحقیق: نظری ☐ عملی ☐

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	دکتر علی حسینی		
۲- استاد راهنمای دوم			
۳- استاد مشاور	دکتر ملیحه اردکانی زاده	استاد ریار	
۴- استاد داور اول	دکتر عادل دنیائی		
۵- استاد داور دوم	دکتر الهام وسدی		
۶- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر عین اله نادری		

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده:

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:



تقدیم به:

خدایی که آفرید جهان را، انسان را، عقل را، علم را، معرفت را، عشق را و به کسانی که
عشقشان را در وجودم دمید:

پدر عزیزم که عالمانه به من آموخت تا چگونه در عرصه‌ی زندگی، ایستادگی را تجربه
نمایم.

مادرم، دریای بی‌کران فداکاری و عشق که زندگی را مدیون مهر و عطوفت او می‌دانم.

همسر مهربانم، اسطوره‌ی زندگی، پناه خستگی و امید بودنم.

دختر نازنینم، تنها ثمره‌ی زندگی، نور چشمم، سامیه.

و خواهران نازنینم و برادران عزیزم همراهان و مشوقان همیشگی و پشتوانه‌های زندگی.

شکر و قدردانی

اکنون که به یاری پروردگار و راهنمایی اساتید بزرگ موفق به پایان این رساله شده‌ام وظیفه خود دانسته که نهایت سپاسگزاری را از تمامی عزیزانی که در این راه به من کمک کرده‌اند را به عمل آورم:

در آغاز از استاد بزرگوارم، جناب آقای دکتر علی حسنی که راهنمایی این پایان‌نامه را به عهده داشته‌اند کمال تشکر را دارم.

از سرکارخانم دکتر اردکانی‌زاده عزیز، مهربان و صبور که استاد مشاور این پایان‌نامه بوده‌اند نیز صمیمانه متشکرم.

از داوران گرامی سرکار خانم دکتر وسدی عزیز و جناب آقای دکتر دنیایی گرامی که زحمت داوری و تصحیح این پایان‌نامه را به عهده داشتند کمال سپاس را دارم.

همچنین اساتید بزرگ و گرانمایه، که در طی این دو سال شاگردی محضرشان از بزرگترین افتخارات زندگی علمی‌ام می‌باشد، نهایت سپاس و قدردانی را دارم.

و در پایان از دوستان و همکلاسی‌های عزیزم که ایام خوشی را در کنار هم سپری کردیم و مرا در رسیدن به اهدافم یاری نمودند صمیمانه تقدیر می‌کنم.

تعمدنامه

اینجانب سمیرا عباس آبادی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد (دکتری) رشته فیزیولوژی ورزشی – فعالیت بدنی و تندرستی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه تأثیر وانا دیوم، استویا و فعالیت استقامتی بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی نوع ۱ تحت راهنمایی دکتر علی حسنی متعهد می شوم.

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود . استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

هدف: فعالیت جسمانی و ورزش در کنار استفاده از مکمل‌های گیاهی در طول چند دهه اخیر به عنوان یکی از راهکارهای اساسی مراقبت و مدیریت دیابت مطرح بوده که هزینه اندک و بی ضرر بودن، اهمیت درمانی آن‌ها را بارزتر می‌سازد. در بین مکمل‌های گیاهی مصرف گیاه استویا و وانادیوم بر تنظیمات قند خون قابل تامل است. لذا هدف پژوهش حاضر، بررسی همزمان فعالیت استقامتی و مصرف وانادیوم و استویا بر بافت کبد موش‌های دیابتی در نظر گرفته شد.

روش تحقیق: در این مطالعه تعداد ۳۵ سر موش نر صحرایی (180 ± 10 گرم) (۶ تا ۸ هفته) پس از ۴ هفته تغذیه با غذای پرچیره (۷۰ گرم/کیلوگرم روزانه)، به صورت تصادفی به ۷ گروه: کنترل، دیابتی، دیابتی+تمرین، دیابتی+وانادیوم، دیابتی+تمرین+وانادیوم، دیابتی+استویا و دیابتی+تمرین+استویا تقسیم شدند. جهت القای دیابت نوع ۱، استرپتوزوتوسین (۵۵ میلی گرم/کیلوگرم) درون صفاقی تزریق شد، وانادیوم (۱ میلی گرم/میلی لیتر) و استویا (۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) در آب روزانه محلول گردید. برنامه تمرین استقامتی شامل هشت هفته دویدن بر روی تردمیل و ۵ روز در هفته بود، که با زمان ۱۵ دقیقه و سرعت ۲۰ متر/دقیقه آغاز، و به ۳۵ دقیقه و سرعت ۳۰ متر/دقیقه در هفته پایانی رسید. هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها توسط تزریق کتامین (۶۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلوزین (۵ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. تغییرات هیستوپاتولوژی در بافت کبد با استفاده از میکروسکوپ نوری بررسی گردید. به منظور تعیین نرمال بودن داده‌های پارامتریک از آزمون کلموگروف اسمیرنوف و جهت تجزیه تحلیل آن‌ها، آزمون یک طرفه آنوا با تست تعقیبی توکی بکار گرفته شد.

یافته‌ها: مقادیر وزن بدن در هر شش گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل سالم ($P=0/01$)، در گروه وانادیوم در مقایسه با وانادیوم+ورزش ($P=0/01$)، و در گروه استویا+ورزش در مقایسه با استویا ($P=0/04$)، کاهش معناداری یافت. در گروه دیابتی، با تغییرات خفیف سلول‌های هیپاتوسیتی در گروه ورزش، وانادیوم، وانادیوم+ورزش و تغییرات متوسط در گروه استویا و استویا+ورزش موجب بهبودی شده است. و تغییرات خفیف ورید مرکز لوبولی در گروه ورزش، وانادیوم و استویا+ورزش و تغییرات متوسط در گروه وانادیوم+ورزش ایجاد شد ولی در گروه استویا هیچ تغییری ایجاد نشد. تغییرات فضای سینوزوئیدی در تمامی گروه‌ها با درجه متوسط موجب بهبودی شد. تغییرات خفیف التهاب و پرخونی فقط در گروه وانادیوم+ورزش مشاهده شد و در سایر گروه‌ها تغییراتی مشاهده نشد.

کلیدواژه‌ها: فعالیت استقامتی، استویا، وانادیوم، بافت کبد

لیست مقالات مستخرج از پایان نامه

۱- تأثیر هشت هفته ورزش استقامتی، وانادیوم و عصاره استویا بر تغییرات ساختاری بافت کبد موش های
نر دیابتی نوع ۱

فهرست مطالب

ک	فهرست جداول
ل	فهرست اشکال

فصل ۱: طرح تحقیق

۲	۱-۱ مقدمه
۴	۲-۱ بیان مساله
۸	۳-۱ اهمیت و ضرورت تحقیق
۹	۴-۱ اهداف تحقیق
۹	۱-۴-۱ هدف کلی
۹	۲-۴-۱ اهداف اختصاصی
۹	۵-۱ فرضیه های تحقیق:
۱۰	۶-۱ پیش فرض های پژوهش
۱۰	۷-۱ محدودیتهای تحقیق
۱۰	۱-۷-۱ محدودیت های قابل کنترل
۱۰	۲-۷-۱ محدودیت های خارج از کنترل محقق
۱۱	۸-۱ تعاریف مفهومی و عملیاتی واژه ها
۱۱	۱-۸-۱ دیابت
۱۱	۲-۸-۱ فعالیت استقامتی
۱۲	۳-۸-۱ وانادیوم
۱۲	۴-۸-۱ استویا

فصل ۲: چارچوب نظری و پیشینه تحقیق

۱۴	۱-۲ مقدمه
۱۴	۲-۲ مبانی نظری
۱۴	۱-۲-۲ دیابت
۲۰	۲-۲-۲ مکمل های گیاهی
۲۶	۳-۲-۲ تمرین استقامتی هوازی
۲۸	۴-۲-۲ عوارض داروهای صنعتی

۳-۲ پیشینه تحقیق	۲۸
۴-۲ خلاصه و نتیجه گیری	۳۹

فصل ۳: روش تحقیق

۱-۳ مقدمه	۴۲
۲-۳ نوع پژوهش	۴۲
۳-۳ جامعه مورد مطالعه	۴۲
۱-۳-۳ متغیرهای تحقیق	۴۳
۴-۳ معرفی ابزار جمع آوری داده ها	۴۳
۵-۳ روش اجرای آزمایش	۴۴
۱-۵-۳ محیط انجام آزمایش	۴۴
۲-۵-۳ تغذیه آزمودنی ها	۴۴
۳-۵-۳ برنامه تمرینی و نحوه اجرای آن	۴۴
۴-۵-۳ نحوه دیابتی کردن رت ها	۴۵
۵-۵-۳ نحوه مصرف وانادیوم	۴۶
۶-۵-۳ نحوه مصرف استویا	۴۶
۷-۵-۳ نحوه نمونه گیری و اندازه گیری متغیرهای وابسته تحقیق	۴۶
۶-۳ روش های آماری و تجزیه و تحلیل	۴۷

فصل ۴: تجزیه و تحلیل یافته های تحقیق

۱-۴ مقدمه	۵۰
۲-۴ یافته های توصیفی	۵۰
۱-۲-۴ بررسی میزان گلوکز	۵۰
۲-۲-۴ مقایسه وضعیت میانگین وزن رت های نر وistar گروه های مورد بررسی	۵۲
۳-۴ تفسیر بافت شناسی نمونه های بدست آمده از بافت کبد	۵۶
۴-۴ آزمون فرضیه های پژوهش	۶۹

فصل ۵: خلاصه، نتیجه گیری و پیشنهاد ها

۱-۵ خلاصه	۷۴
۲-۵ بحث و بررسی	۷۴
۳-۵ پیشنهادها	۸۲
۱-۳-۵ پیشنهادهای مبتنی بر نتایج تحقیق	۸۲
۲-۳-۵ پیشنهادها برای محققان دیگر	۸۳

فصل ۶: منابع و مأخذ

منابع و مأخذ	۸۶
--------------------	----

فهرست جداول

جدول ۱-۳	تغذیه آزمودنی ها	۴۴
جدول ۲-۳	برنامه فعالیت استقامتی	۴۵
جدول ۱-۴	مقایسه گلوکز قبل و بعد از تزریق Stz	۵۰
جدول ۲-۴	نتایج آزمون کلموگروف-اسمیرنوف برای متغیرهای وزن (سطح معناداری $p>0.05$)	۵۲
جدول ۳-۴	وزن پس از هشت هفته در گروه های کنترل و تجربی	۵۳
جدول ۴-۴	مقایسه وزن گروه ها با گروه کنترل	۵۴
جدول ۵-۴	مقایسه بافت کبد گروه کنترل و گروه دیابت	۷۰
جدول ۶-۴	مقایسه بافت کبد گروه دیابت با گروه فعالیت استقامتی	۷۰
جدول ۷-۴	مقایسه بافت کبد گروه دیابت و گروه وانادیوم	۷۱
جدول ۸-۴	مقایسه بافت کبد گروه دیابت با گروه وانادیوم+ فعالیت استقامتی	۷۱
جدول ۹-۴	مقایسه بافت کبد گروه دیابت با گروه استویا	۷۲
جدول ۱۰-۴	مقایسه بافت کبد گروه دیابت با گروه استویا+ فعالیت استقامتی	۷۲

فهرست اشکال

شکل ۱-۲ گیاه استویا.....	۲۲
شکل ۲-۲ شیرین کننده استویا.....	۲۴
شکل ۳-۲ عنصر وانادیوم.....	۲۶
شکل ۴-۲ فعالیت استقامتی.....	۲۷
شکل ۱-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه کنترل. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۱۰۰).....	۵۶
شکل ۲-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه کنترل. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۴۰۰).....	۵۷
شکل ۳-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه دیابت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۱۰۰).....	۵۸
شکل ۴-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه دیابت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۴۰۰).....	۵۹
شکل ۵-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۱۰۰).....	۶۰
شکل ۶-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۴۰۰).....	۶۱
شکل ۷-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه وانادیوم. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۱۰۰).....	۶۲
شکل ۸-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه وانادیوم. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۴۰۰).....	۶۳
شکل ۹-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه وانادیوم و ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۱۰۰).....	۶۴
شکل ۱۰-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه وانادیوم و ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۴۰۰).....	۶۵
شکل ۱۱-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه استویا. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۱۰۰).....	۶۶
شکل ۱۲-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه استویا. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اُئوزین×۴۰۰).....	۶۷

- شکل ۴-۱۳ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه استویا و ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و
اُئوزین×۱۰۰) ۶۸
- شکل ۴-۱۴ مقطع بافت شناسی کبد موش صحرایی گروه استویا و ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و
اُئوزین×۴۰۰) ۶۹

فصل ۱: طرح تحقیق

۱-۱ مقدمه

دیابت یا بیماری قند، به عنوان یک اختلال متابولیک در بدن شناخته شده است، در این اختلال بدن توانایی تولید انسولین را ندارد و یا اینکه بدن در برابر انسولین مقاوم می شود ، بنابراین عملکرد طبیعی توسط انسولین تولیدی صورت نمی گیرد. در این بیماری، بافت های بسیاری همچون مغز ، کبد، پانکراس، کلیه و قلب تحت تأثیر قرار می گیرند (۱). کبد عضوی وابسته به انسولین است، عملکرد کبد به میزان حساسیت کبد به انسولین و سطح انسولین خون بستگی دارد (۲). دیابت نوع ۱ (وابسته به انسولین) ناشی از حمله خودایمنی علیه سلول های بتای مولد انسولین بخش درون ریز پانکراس است (۳). این نوع دیابت، خطرناکترین فرم بیماری است، که در نتیجه ی تخریب سلول های بتای پانکراس به فقدان کامل انسولین منجر خواهد شد. در این بیماری کمبود انسولین به وسیله تجویز انسولین تزریقی جبران می گردد (۴). با این وجود مقاومت به انسولین یکی از عمده ترین مشکلات درمانی بوده و تزریق انسولین به تنهایی در این بیماران رضایت بخش نمی باشد و به همین دلیل به یک روش درمانی جدید نیاز است (۵).

تحقیقات نشان داده است که فلاونوئیدهای^۱ مختلف قادرند قند خون را کاهش دهند و میزان ترشح انسولین و حساسیت به آن را افزایش دهند. فلاونوئیدها ترکیبات پلی فنولی هستند که در میوه ها، گیاهان و سبزی ها به مقدار زیادی وجود دارند و دارای ویژگی های ، ضدویروسی، ضد میکروبی، ضد آترواسکلروزی، تقویت کننده ی قلب، ضد دیابت ، ضد اکسیدان و ضد التهاب هستند. مصرف خوراکی ترکیبات پلی فنولی مؤثرترین راه برای اثرگذاری بر روی پانکراس و سلول های بتای آن و همچنین درمان دیابت است (۶). استویا^۲ یکی از این گیاهان هست که حاوی مقادیر زیادی از فلاونوئید ها بهرمنند است. از مزایای دیگر استفاده از طب گیاهی و سنتی نسبت به درمان های مرسوم دیابت می توان به تنوع، دسترسی آسان، قیمت پایین و عوارض جانبی کم می توان اشاره کرد (۷).

¹ Flavonoids

² Stevia

بنابراین مکمل استویا به عنوان یک مکمل درمانی کم هزینه و موثر در کاهش دیابت و عوارض ناشی از آن شناخته شده است. مطالعات نشان داده است مصرف خوراکی گیاه استویا با اینکه چندین برابر شیرین تر از شکر است، میزان قند خون را افزایش نمی دهد و حداقل میزان کالری را دارد، چربی خون افراد را به صورت چشمگیری کاهش داده و علاوه بر این، خواص ضد میکروبی بسیار قوی این گیاه نیز مورد تأیید واقع شده است. امروزه استفاده از گیاه استویا به عنوان یک شیرین کننده طبیعی در محصولات غذایی مخصوصاً برای افراد مبتلا به دیابت، اهمیت زیادی پیدا کرده است (۸).

علاوه بر مکمل های گیاهی، امروزه محققین به طور گسترده ای به دنبال ترکیباتی هستند که بتوانند سبب تصحیح مقاومت به انسولین شده و حساسیت بافت ها را به این هورمون افزایش دهند. یکی از این ترکیبات که به نظر می رسد دارای ویژگی های شبه انسولینی است املاح عنصر وانادیوم^۱ می باشد (۹). وانادیوم عنصری است که به مقدار خیلی کمی به طور طبیعی در آب و خاک یافت می شود (۱۰). یکی از مهمترین اثرات املاح وانادیوم، کاهش گلوکز خون در مدل های دیابتی بوده است که محلول حاوی املاح این عنصر را مصرف نموده اند (۹). مطالعات *in vivo* نشان داده است که املاح وانادیوم قادرند اثرات انسولین را در بافت های هدف تقلید نمایند (۱۱).

فعالیت ورزشی استقامتی نیز به عنوان روشی ارزان، مورد پذیرش عموم، دردسترس و موثر در کنترل دیابت و عوارض خطرناک آن است. یک جلسه تمرین هوازی می تواند حساسیت به انسولین را به مدت ۲۴ تا ۷۲ ساعت افزایش دهد. همچنین به نظر می رسد که فعالیت ورزشی در کنار دارو درمانی و رژیم غذایی در کنترل دیابت و کاهش عوارض ناشی از آن موثر است افزایش آمادگی جسمانی با کاهش مرگ و میر ناشی از دیابت و عوارض ناشی از آن نسبت مستقیم دارد (۱۲).

¹ Vanadium

۲-۱ بیان مساله

یکی از شایع ترین بیماری های جوامع بشری دیابت است که حدود ۲ درصد از جمعیت دنیا را شامل می شود (۱۳). در دیابت نوع ۱ بیماران قادر نیستند سطوح فیزیولوژیک گلوکز خون را کنترل کنند و به تزریق انسولین برای ادامه حیات نیازمند هستند. در این بیماران، افزایش فشار اکسایشی باعث افزایش سطح گلوکز خون و در نتیجه موجب بروز مشکلات و بیماری های مرتبط با دیابت می شود. در این میان، مهمترین عامل توسعه بیماری های وابسته، رادیکال های آزاد هستند. افزایش طولانی و مزمن سطح گلوکز خون از طریق گلوکوزیلاسیون پروتئین ها و اتواکسیداسیون گلوکز باعث می شود تولید رادیکال های آزاد مخصوصا گونه های اکسیژن فعال (ROS) بافت ها افزایش یابد. افزایش سطح ROS در دیابت به دلیل افزایش تولید یا کاهش سرکوب رادیکال های آزاد به وسیله آنتی اکسیدان های آنزیمی سوپراکسید دیسموتاز^۱ (SOD)، گلوکاتایون پراکسیداز^۲ (GPX) و کاتالاز^۳ (CAT) می تواند باشد. از طرفی، پراکسیداسیون لیپیدی که معمولا با اندازه گیری مالون دی آلدئید^۴ (MDA) مشخص می شود، فرآیندی مرتبط با رادیکال آزاد است که به طور بالقوه به دلیل غیرقابل کنترل بودن، پیشروی خود به خودی آن و آسیب به لیپیدها، غشاء ها و سایر اجزای سلولی، مضر است (۱۴). طبق نیاز متابولیکی، کبد اندام اصلی رها سازی، تنظیم کننده و هومئوستاز گلوکز است. در سال های اخیر یکی از عوارض عمده دیابت، آسیب کبدی شناخته شده است (۱۵). یافته های آزمایشگاهی و بالینی نیز نشان دهنده آن است که عملکرد کبد مانند سایر اندام ها امکان دارد تحت تأثیر بیماری دیابت قرار گیرد و افزایش ROS، در آسیب بافتی ناشی از آن مشارکت کند (۱۶).

با توجه به این که مصرف شیرین کننده های مصنوعی عوارض جانبی بسیار زیادی برای بیماران دیابتی دارد، نیاز به استفاده از شیرین کننده های طبیعی در بیماران از اهمیت بالایی برخوردار است. افراد در معرض بیماری دیابت و بیماران دیابتی می توانند نقش مهمی در کنترل بیماری خود داشته باشند به طوری که

¹ Superoxide dismutase

² Glutathione peroxidase

³ Catalase

⁴ Malone di aldehyde

رژیم غذایی مناسب و تغذیه یکی از شرط های اساسی کنترل موفق بیماری است. در همین راستا در بسیاری از کشور ها ،استفاده از محصولات گیاهی مانند گیاه استویا به عنوان جایگزینی برای ساکارز (شکر معمولی) است و همچنین به عنوان دارویی برای درمان دیابت بسیار مورد استقبال قرار گرفته است (۱۷). در نهایت کشف فاکتورهای ضد دیابتی با منبع طبیعی موضوع تحقیقات بسیاری شده است، یکی از گیاهانی که در این خصوص مورد توجه است گیاه استویا است. بررسی صورت گرفته در سال ۲۰۱۰ نشان داد استفاده از استویا و یا عصاره شیرین آن هیچ عارضه جانبی بر سلامتی انسان ندارند (۱۸). گیاه استویا ربادیانا (قسمت شیرین) گیاهی از جنس استویا و خانواده کاسنی^۱ است. این گیاه بومی کشورهای آمریکای جنوبی بوده و حاوی ترکیبات شیرین کننده مانند استویوزید، ربادیوزیدها، استویولیبیوزید و دولکوزید A می باشد (۱۹). زمان کشت این گیاه در ماه های اردیبهشت و خرداد است. گل های گیاه استویا سفید و بسیار کوچک هستند و قسمت میانی آن بنفش کم رنگ است و به شکل خوشه ای روی ساقه ظاهر می شوند. تولید این گیاه از طریق بذر و زمان برداشت گیاه مهرماه است. تولید قند از این گیاه در تابستان و در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد می باشد (۱۷). طبق مطالعات گذشته ترکیبات موجود در گیاه استویا باعث افزایش قند خون نمی شوند و می توان از آن به عنوان شیرین کننده طبیعی در محصولات غذایی استفاده نمود (۲۰). در مطالعه ای که به بررسی تاثیر گیاه استویا بر میزان سرمی امننتین^۲ پرداخته است، نشان داده شد که مصرف استویا موجب کاهش امننتین در افراد چاق و مقاوم به انسولین می گردد. با توجه به ضرورت استفاده از قندهای کم کالری، نیاز است که پارامتر هایی که ارتباط تنگاتنگ با دیابت دارند هنگام مصرف این محصولات مورد سنجش و ارزیابی قرار گیرند. یکی از این پارامترها امننتین است که با توجه به ارتباط نزدیک آن با دیابت ضرورت دارد که این پارامتر سنجش شود. تجویز گیاه استویا به طور غیرمستقیم از طریق کاهش گلوکز خون و افزایش حساسیت به انسولین ، باعث کاهش سطح امننتین می شود. همچنین گیاه استویا در کاهش سطح تری گلیسرید^۳ سرم موثر است و اثر حفاظت کننده روی کبد دارد (۱۸). طبق نتایج بدست آمده ، عصاره آبی بخش شیرین گیاه استویا می تواند سطح قند را تنظیم نماید و از آسیب های

¹ Chicory

² Ammentin

³ Tri glyceride

کلیوی ناشی از دیابت پیشگیری کند(۲۱). مصرف استویا می تواند از طریق کاهش میزان سرمی گلوکز، مقاومت انسولینی و تری گلیسیرید در کاهش قند خون و چربی مؤثر باشد و از سوی دیگر می تواند با کاهش مقادیر آنزیم الکالین فسفاتاز^۱ اثری محافظتی بر بافت کبد داشته باشد(۲۲).

در حال حاضر برای دیابت داروهای مختلفی از پایین آورنده قندخون تولید شده است، ولی ممکن است بسیاری از این داروها با عوارض جانبی مانند آسیب سلول های کبدی، لاکتواسیدوز^۲، سردرد، هایپوگلیسمی^۳ شدید، اختلالات هضمی، نقص عصبی عمده، گیجی و حتی مرگ همراه باشند(۲۳).

فعالیت ورزشی به عنوان ابزاری برای کنترل و جلوگیری از بسیاری بیماری ها به خصوص بیماری دیابت توصیه شده است(۲۴). ورزش متوسط می تواند باعث افزایش تولید رادیکال های آزاد شود و همچنین بر دفاع آنتی اکسیدانی غلبه کند و به فشار اکسایشی منجر شود(۲۵). در تحقیقاتی هم نتایج بدست آمده نشان داد که ۱۲ هفته تمرین استقامتی سطوح نسفاتین-۱^۴ پلاسما را افزایش داده و سطح گلوکز و انسولین را کاهش داده است. (۲۶). اما در تحقیقات دیگری گزارش شده است که فعالیت استقامتی می تواند اثرات ضد اکسایشی داشته باشد و با افزایش میزان آنزیم های ضد اکسایشی، می تواند بیماران دیابتی را در مقابل فشار اکسایشی محافظت نماید. ممکن است تمرین ورزشی با شدت متوسط از مسیر کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش آنتی اکسیدان های آنزیمی، اثر محافظتی در موش های دیابتی ناشی از استرپتوزوتوسین^۵ داشته باشد(۲۷). ورزش استقامتی در طولانی مدت، قادر است حساسیت به انسولین را بهبود بخشد که این اثر به دلیل کاهش وزن، افزایش بیان Glut4، افزایش جریان خون با واسطه NO، کاهش تحریک هورمونی تولید گلوکز کبدی و طبیعی شدن چربی خون است(۲۸). میزان انسولین با انجام فعالیت ورزشی کاهش می یابد ولی حساسیت به آن تشدید می شود(۲۹). انجام فعالیت های ورزشی اثرات سودمند بسیار زیادی برای بیماران دیابتی دارد و اگر به طور منظم سه جلسه در هفته انجام شود تعادل قند خون و سلامت کلی فرد

¹ Alkaline phosphatase

² Lactic acidosis

³ Hypoglycemia

⁴ Nesfatin-1

⁵ Streptozotocin

دیابتی را به طور چشمگیری افزایش می دهد. انجام فعالیت ورزشی در کنار رژیم غذایی مناسب و اندازه گیری به موقع قند خون توسط بیماران دیابتی می تواند عوارض بیماری دیابت نوع ۱ بر چشم ها، عروق خونی، اعصاب، کلیه ها و سیستم ایمنی را کاهش دهد و در نهایت زتدگی بهتری را برای این افراد به ارمغان آورد (۳۰).

وانادیوم عنصری است که به طور طبیعی در آب و خاک یافت می شود ولی مقدار آن بسیار ناچیز است. از نظر شیمیایی عنصر وانادیوم دارای ظرفیت ها و فرم های مختلف آنیونی و کاتیونی است. یکی از اثرات مهم املاح وانادیوم کاهش گلوکز خون در نمونه های دیابتی می باشد (۳۱). وانادیم برای عملکرد طبیعی سلول و گسترش آن مفید است و از طرفی نقش مهمی در هموستاز قند در بدن انسان دارد. مطالعات مختلفی اثرات شبه انسولینی آن را در کبد، عضله اسکلتی و بافت چربی نشان داده اند (۳۲ و ۳۳). نمک های وانادیم در مسیر بسیاری از آنزیم های ضروری مانند ATPase، پروتئین کیناز^۱، ریبونوکلئاز^۲ و فسفاتاز^۳ حضور دارند و کمبود آن، عامل سوء عملکرد هورمون تیروئید و متابولیسم قند و چربی است (۳۴). مطالعات زیادی خواص ضد دیابتی وانادیوم را مورد بررسی قرار داده اند که نتیجه آن ها با کاهش قند خون از طریق مکانیسم های متعدد، از جمله کاهش برونده گلوکز کبدی، اثر شبه انسولینی در بافت های محیطی و غیره، گزارش شده است. ترکیبات وانادیوم علاوه بر اینکه خاصیت ضد دیابتی دارد می تواند از طریق تحریک گیرنده های انسولینی، با توجه به شدت دیابت اثر بهبود بخشی هم در ترمیم سلول های بتای پانکراس که توسط استرپتوزوتوسین در موش های صحرایی تخریب شده است، داشته باشند (۳۵).

طبق یافته های مطالعات انجام شده فعالیت استقامتی، مصرف وانادیوم و استویا هر کدام به تنهایی تاثیرات مثبتی در بهبود دیابت داشته است. از طرفی هم طبق پژوهش ها، تمایل بشر به استفاده از شیرین کننده ها و مضرات شکر نیز ثابت شده است، اکنون مساله این است که آیا می توان با کنترل قند از پیشرفت آسیب های بافت کبد جلوگیری کرد و باعث درمان احتمالی آن شد؟ و آیا می توان با مصرف استویا، وانادیوم و

¹ Protein kinase

² Ribonuclease

³ Phosphatase

همچنین فعالیت های استقامتی در افراد دیابتی این کنترل را ایجاد کرد؟ بنابراین هدف این پژوهش بررسی تاثیر فعالیت ورزشی استقامتی، مصرف وانادیوم و استویا بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی است.

۱-۳ اهمیت و ضرورت تحقیق

در حال حاضر برای بهبود بیماری دیابت داروهای مختلفی که اثر پایین آورندگی قند خون را دارند، تولید شده اند. با این حال ممکن است بسیاری از این داروها عوارضی مثل هایپوگلیسمی شدید، لاکتواسیدوز، نقص عصبی عمده، آسیب سلول های کبدی، دیس لیپیدمی^۱، اختلالات هضمی، سردرد، گیجی و حتی مرگ همراه باشند. از طرفی انسولین درمانی، روشی وقت گیر و پرهزینه است و تزریق آن تا پایان عمر خسته کننده، دردناک و همراه با آثار جانبی فراوان برای بیماران مبتلا به دیابت است. بنابراین گیاهان دارویی، می تواند راه حل طبیعی برای درمان دیابت باشد. این گیاهان به دلیل سمیت کمتر، قیمت مناسب، عوارض جانبی کمتر و سهولت دسترسی به عنوان جایگزینی مناسب برای داروهای شیمیایی و یا مکمل درمانی همواره مورد توجه بوده است. WHO استفاده از گیاهان دارویی را بسیار تشویق کرده است (۱۷).

با توجه به اینکه هرکدام از متغیرهای مورد مداخله (وانادیوم، استویا و تمرینی استقامتی) موثر بوده اند و با توجه به اینکه کبد یک عضو وابسته به انسولین بوده و اثر محافظتی که مصرف خوراکی استویا می تواند بر بافت کبد داشته باشد، همچنین اثر بخشی مطلوب فعالیت ورزشی بر کاهش چربی کبدی در مقایسه با درمان دارویی، همچنین عدم مشاهده مطالعه ای مبنی بر اثربخشی همزمان این چند متغیر یعنی مصرف استویا، وانادیوم و فعالیت استقامتی بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی نوع ۱، به نظر می رسد انجام تحقیق در این رابطه که به اثربخشی متغیرهای مستقل بر متغیرهای وابسته بپردازد، ضروری می باشد.

¹ Dyslipidemia

۴-۱ اهداف تحقيق

۱-۴-۱ هدف كلي

تأثير واناديوم استويا و فعاليت استقامتي بر بافت كبد رت هاي نر ويستار^۱ ديابتي نوع ۱.

۲-۴-۱ اهداف اختصاصي

تأثير ديابت بر بافت كبد رت هاي نر ويستار.

تأثير واناديوم بر بافت كبد رت هاي نر ويستار ديابتي نوع ۱.

تأثير گياه استويا بر بافت كبد رت هاي نر ويستار ديابتي نوع ۱.

تأثير فعاليت هاي استقامتي بر بافت كبد رت هاي نر ويستار ديابتي نوع ۱.

تأثير واناديوم و فعاليت هاي استقامتي بر بافت كبد رت هاي نر ويستار ديابتي نوع ۱.

تأثير گياه استويا و فعاليت هاي استقامتي بر بافت كبد رت هاي نر ويستار ديابتي نوع ۱.

۵-۱ فرضيه هاي تحقيق:

- ۸ هفته مصرف واناديوم بر بافت كبد رت هاي نر ويستار ديابتي نوع ۱ تأثير دارد.
- ۸ هفته مصرف استويا بر بافت كبد رت هاي نر ويستار تأثير دارد.
- ۸ هفته فعاليت استقامتي بر بافت كبد رت هاي نر ويستار تأثير دارد.
- ۸ هفته مصرف واناديوم و فعاليت استقامتي بر بافت كبد رت هاي نر ويستار تأثير دارد.
- ۸ هفته مصرف استويا و فعاليت استقامتي بر بافت كبد رت هاي نر ويستار تأثير دارد.
- ديابت بر بافت كبد رت هاي نر ويستار تأثير معناداري دارد.
-

¹ Wistar

۶-۱ پیش فرض های پژوهش

- همه آزمودنی ها در تمام روش های اندازه گیری در شرایط آزمون یکسانی قرار گرفتند.
- داده های جمع آوری شده تغییرات بافت کبد نمونه را در ارتباط با موضوع تحقیق اندازه گیری می کنند.
- آزمودنی ها در جلسات ورزشی و مصرف مکمل ها بطور منظم شرکت داده شده اند.

۷-۱ محدودیت های تحقیق

محدودیت ها را به دو قسمت شامل محدودیت های قابل کنترل و محدودیت های غیرقابل کنترل طبقه بندی کرد که در ادامه بیان خواهیم کرد.

۱-۷-۱ محدودیت های قابل کنترل

- اندازه گیری ویژگی های جسمانی
- استفاده از ابزار و وسایل اندازه گیری، مکان و زمان و آزمونگر یکسان برای همه نمونه ها در پیش آزمون و پس آزمون
- میزان و نوع مکمل های مصرفی
- در طول تحقیق، زمان انجام تست برای همه ی آزمودنی ها یکسان بوده است.
- دمای محیط تمرین
- تعداد جلسات در هفته و تعداد هفته های تمرین
- مدت و زمان برگزاری هر جلسه

۲-۷-۱ محدودیت های خارج از کنترل محقق

- میزان فعالیت
- استراحت
- و خواب موش ها در شبانه روز

۸-۱ تعاریف مفهومی و عملیاتی واژه ها

۱-۸-۱ دیابت

تعریف مفهومی: دیابت و یا بیماری قندی به عنوان اختلالی متابولیک^۱ در بدن معرفی شده است، که در آن بدن توانایی تولید انسولین را از دست می دهد و یا اینکه بدن در برابر انسولین مقاوم می شود و بنابراین انسولینی که تولید می شود نمی تواند عملکرد طبیعی خود را انجام دهد. در این بیماری، بافت های زیادی همچون پانکراس، مغز و قلب، کلیه و کبد تحت تأثیر قرار میگیرند(۱). عملکرد کبد تحت تأثیر سطح انسولین خون بوده و به تغییرات انسولین حساس است(۲).

تعریف عملیاتی: در این پژوهش قبل از تزریق محلول استرپتوزوتوسین، رت ها ۱۸ ساعت باید ناشتا باشند. مصرف آب بلامانع است. از محلول بافری سیترات^۲ با اسیدیته ۴/۵ و غلظت ۲۰ میلی مولار استفاده می شود. مقدار استرپتوزوتوسین تزریقی ۵۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان که به صورت تزریق صفاقی انجام می شود. بعد از ۷۲ ساعت قند خون اندازه گیری می شود و رت هایی که قند خون آن ها بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر باشد، دیابتی نوع ۱ هستند(۳۶).

۲-۸-۱ فعالیت استقامتی

تعریف مفهومی: فعالیت های استقامتی یا تمرینات استقامتی طیفی گسترده از رویدادهای ورزشی مانند دو ماراتون، رقابت های قایق سواری و برخی از مسابقات دوچرخه سواری را در برمی گیرد. اگرچه مدت زمان این رویدادها متفاوت است، اما منبع تولید ATP در آن ها غالباً توسط سیستم هوازی تأمین می شود (۳۷).

تعریف عملیاتی: در این تحقیق فعالیت استقامتی بر روی تردمیل ۵ بانده می باشد که برای بار اول ۵ سر رت در آن برای تمرین قرار داده می شود. به عنوان برنامه تمرینی رت ها ۵۶ روز به دویدن خواهند پرداخت. بار تمرینی برای گروه تمرین پس از ۵ روز آشناسازی، در هفته اول در هفته دوم و سوم با سرعت ۲۰ متر بر

¹ Metabolic

² Citrate

دقیقه، هفته چهارم و پنجم ۲۵ متر بر دقیقه و هفته ششم تا هشتم با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه می باشد و با مدت ۲۰ دقیقه آغاز شد و به صورت فزاینده به مدت ۳۵ دقیقه رسید (۱۴).

۳-۸-۱ واندیوم

تعریف مفهومی: واندیوم عنصری است که به طور طبیعی در آب و خاک یافت می شود. از نظر شیمیایی عنصر واندیوم دارای ظرفیت ها و فرم های مختلف آنیونی و کاتیونی است. مقدار این عنصر در منابع طبیعی بسیار ناچیز است. یکی از قابل توجه ترین اثراتی که املاح واندیوم در مدل های دیابتی که محلول حاوی املاح این عنصر را مصرف نموده اند دارد، کاهش گلوکز خون می باشد (۳۱). املاح واندیوم قادرند اثرات انسولین را در بافت های هدف تقلید نمایند (۱۱).

تعریف عملیاتی: از آنجا که عمل گاواژ^۱ ممکن است در موش های دیابتی باعث زخم و آسیب سقف دهان شود دوز واندیوم ۱ میلی گرم بر میلی لیتر در آب روزانه محلول شد (۳۵).

۴-۸-۱ استویا

تعریف مفهومی: گیاه استویا ربادیانا (قسمت شیرین) گیاهی از جنس استویا و خانواده کاسنیان است. این گیاه بومی کشورهای آمریکای جنوبی بوده است و حاوی ترکیبات شیرین کننده مانند استویوزید^۲، ربادیوزیدها، استویولبیوزید^۳ و دولکوزید^۴ A می باشد. گل های این گیاه سفید و کوچک هستند و در قسمت میانی بنفش کمرنگ اند و به شکل خوشه ای روی ساقه ظاهر می شوند. کشت آن در دو ماه اردیبهشت و خرداد انجام می شود، تولید قند در تابستان و در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد می باشد. تولید گیاه آن از طریق بذر است و مهرماه برداشت صورت می گیرد (۱۹).

تعریف عملیاتی: استویا روزانه با دوز ۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم با آب مصرفی موش ها محلول شد، و آزادانه در اختیار آن ها قرار گرفت (۸).

¹ Gavage

² Stevioside

³ Acetylbiocide

⁴ Dolcoside

فصل ۲: چارچوب نظری و پیشینه تحقیق

۱-۲ مقدمه

این فصل شامل ۳ بخش است که بخش اول آن شامل مبانی نظری است که در آن به معرفی دیابت، گیاه استویا، وانادیوم و تمرین هوازی می پردازد. در بخش دوم پیشینه تحقیق بیان شده است که در این بخش به برخی پژوهش‌های انجام شده در زمینه روابط فعالیت استقامتی، استویا و وانادیوم بر بافت کبد و دیابت پرداخته شده است تا شناخت بیشتری در رابطه با موضوع تحقیق حاصل شود و در پایان نتیجه گیری کلی از این فصل ارائه می شود.

۲-۲ مبانی نظری

بیماری های مزمن یکی از عمده ترین مسائل بهداشتی- درمانی در جوامع کنونی به شمار می آیند. عواملی همچون تعداد افراد مسن، افزایش چاقی و مصرف دخانیات باعث رشد قابل ملاحظه شیوع بیماری های مزمن در جوامع شده است. یکی از شایع ترین بیماری های مزمن دیابت است همچنین یکی از بزرگترین مشکلات بهداشتی در همه کشورها می باشد. سازمان بهداشت جهانی نیز از آن به عنوان اپیدمی خاموش نام برده است (۳۸). مهمترین فعالیت های خود مراقبتی بیماران دیابتی می تواند پیگیری درمان های دارویی، پایش سطح گلوکز برای تنظیم رژیم غذایی، رعایت رژیم غذایی سالم و متعادل، سطح فعالیت ها و تجویز داروهای مناسب درمان باشند (۳۹).

۱-۲-۲ دیابت

در سراسر جهان بیماری دیابت یکی از پرهزینه ترین بیماری های مزمن به شمار می رود، که میزان شیوع آن وابسته به تغییرات شیوه زندگی است و در حال حاضر رو به افزایش می باشد (۴۰). مهم ترین بیماری غدد درون ریز، دیابت میلنوس است که مشکل بزرگی برای سلامتی در جهان محسوب می شود. دیابت خطر ابتلا به بیماری های کلیوی، قلبی- عروقی، رتینوپاتی^۱، عروقی محیطی، نوروپاتی^۲ و قطع اندام های تحتانی را افزایش می دهد و باعث ایجاد ناتوانی با درجه های متفاوت در بیمار شده و یا منجر به مرگ می

¹ Retinopathy

² Neuropathy

شود (۴۱). بیماری دیابت بر اثر اختلال در متابولیسم مواد قندی در بدن اتفاق می افتد. این بیماری دو نوع است: وابسته به انسولین (IDDM) و غیر وابسته به انسولین (NIDDM). در بیماران مبتلا به دیابت یا اصولاً انسولین ترشح نمی شود و یا اینکه ترشح انسولین بسیار کم است و یا شاید حساسیت گیرنده های انسولین کاهش یافته و افراد مبتلا غالباً در مقابل انسولین مقاوم هستند (۴۲).

۲-۱-۲-۲ دیابت نوع ۱

دیابت نوع ۱ غالباً از سنین کودکی آغاز می شود و آن را دیابت وابسته به انسولین می نامند و نوعی بیماری است که بر اثر اختلال در متابولیسم مواد سه گانه مخصوصاً مواد قندی به وجود می آید. عدم ترشح انسولین به وسیله غده لوزالمعده یا سطوح بسیار پایین انسولین پایه از عوامل اصلی بیماری دیابت نوع ۱ است. در این بیماری، بیماران به محرک هایی که موجب افزایش سطح انسولین پلاسما می شود یا پاسخ بسیار ضعیف است یا اصلاً پاسخ نمی دهند (۴۳).

دیابت نوع ۱ که ۵ تا ۱۰ درصد موارد دیابت را شامل می شود. ظاهراً ترکیبی از عوامل ایمونوزیک^۱، ژنتیک، و احتمالاً محیطی (مثل ویروس) در تخریب سلول های بتا دخیل هستند (۴۱).

دیابت نوع ۱ یک بیماری اتوایمیون یا خودایمیونی است که به علت تخریب سلول های بتای جزایر لانگرهانس پانکراس در اثر تعامل بین انواع ژن های مستعدکننده متفاوت و فاکتورهای محیطی ایجاد می شود. حداکثر شیوع این بیماری در دوران بلوغ است و معمولاً قبل از سن ۳۰ سالگی تشخیص داده می شود. تخمین زده شده است که در زمان تشخیص بیماری حدود ۵۰ تا ۹۰ درصد از سلول های بتا از بین رفته اند. طبق آمار بدست آمده حدود ۳۵ میلیون نفر از مردم دنیا به دیابت نوع ۱ مبتلا هستند و میزان شیوع آن به منطقه جغرافیایی و نژاد بسیار وابسته است، به طوریکه در نژاد آسیایی حدود ۱۰ تا ۲۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ در سال گزارش شده است (۴۴).

میزان دیابت نوع ۱ سالانه ۳/۲ درصد افزایش می یابد و این افزایش بیشتر در کودکان بیشتر بوده و با عواملی مانند رژیم غذایی، سطح بهداشت، عفونت های آنترو ویروس^۲ و ویتامین D ارتباط دارد (۴۵).

^۱ Immunological

^۲ Enterovirus

یکی از زمینه های بیماری دیابت نوع ۱ می تواند زمینه ارثی باشد به طوری که بیماران ممکن است یا غده لوزالمعده نداشته باشند و یا اینکه غده لوزالمعده ی آن ها در ترشح انسولین بسیار کم کار باشد. به جز زمینه های ارثی، تخریب لوزالمعده به هر دلیلی (عفونت شدید و ...) نیز باعث می شود که سلول های بتا نتوانند انسولین ترشح کنند که موجب اختلال در متابولیسم مواد قندی می شود (۴۶).

۲-۱-۱-۲-۲ علائم متداول در بیماری دیابت نوع ۱

یکی از علائم دیابت نوع ۱ بروز عفونت در بدن بخصوص زخم در اندام هایی مانند انگشتان پا و طولانی شدن مداوای آن ها است. عدم مداوای این بیماری منجر به بروز بیماری های نارسایی کلیوی، بیماری چشمی تا حد کوری، مشکلات دستگاه عصبی به ویژه اختلال در عملکرد دستگاه خودکار و اعصاب حسی حرکتی، افزایش خطر بیماری های قلبی- عروقی، افزایش فشار خون و اختلال در سیستم دفاعی بدن می شود (۴۲). نوروپاتی یکی از شایع ترین اختلالات عروق کوچک در این بیماری است و شایع ترین نوع آن، نوروپاتی محیطی است که توسط کاهش پیش رونده رشته های عصبی مشخص می شود و بیماران را مستعد ایجاد درد، حساسیت اندام های انتهایی، زخم های نورو پاتیک و در نهایت دچار قطع عضو می کند (۴۷).

۲-۱-۱-۲-۲ مراحل آسیب بافتی ناشی از دیابت نوع ۱

در بیماری دیابت نوع ۱، افزایش سطح گلوکز خون از مسیر افزایش فشار اکسایشی، باعث بروز بیماری های مرتبط با دیابت و مشکلات زیادی می شود. در این میان، رادیکال های آزاد، عامل برجسته در توسعه بیماری های وابسته به دیابت به شمار می آیند. افزایش مزمن و طولانی سطوح گلوکز خون به واسطه اتواکسیداسیون^۱ گلوکز و گلوکوزیلاسیون^۲ پروتئین ها باعث می شود تولید رادیکال های آزاد بخصوص گونه های اکسیژن فعال (ROS) بافت ها افزایش یابد (۴۸). در بیماری دیابت افزایش سطوح ROS می تواند به دلیل افزایش تولید یا کاهش سرکوب رادیکال های آزاد توسط آنتی اکسیدان های آنزیمی سوپراکسید دیسموتاز^۳ (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکوتاتیون پراکسیداز^۴ (GPx) باشد (۴۹). از طرفی پراکسیداسیون لیپیدی که معمولا با اندازه گیری مالون دی آلدئید (MDA) مشخص می شود، فرآیندی

¹ Autooxidation

² Glucosylation

³ Superoxide dismutase

⁴ Glutathione peroxidase

مرتبط با رادیکال آزاد است که به طور بالقوه به دلیل غیرقابل کنترل بودن، پیشروی خود به خودی آن و آسیب به لیپیدها، غشاءها و سایر اجزای سلولی، مضر است (۵۰). اندام اصلی تنظیم کننده هومئوستاز و رهاسازی گلوکز براساس نیاز متابولیکی کبد است. در سال های اخیر یکی از عوارض عمده دیابت، آسیب کبدی است (۱۵). یافته ها نیز حاکی از آن است که عملکرد کبد نیز مانند سایر اندام ها امکان دارد تحت تأثیر این بیماری قرار گرفته و افزایش ROS، در آسیب بافتی ناشی از دیابت مشارکت کند (۱۶). برخی از پژوهش ها نشان داده اند که مصرف مکمل ها به واسطه ی خاصیت آنتی اکسیدانی، فعالیت شاخص های آنتی اکسیدانی را در سلول های کبد موش های صحرایی که در معرض ترکیب های اکسایشی قرار داده شده بودند به طور قابل ملاحظه ای افزایش می دهد (۵۱ و ۵۲).

۲-۱-۱-۳ مسیر سلولی تاثیر دیابت نوع ۱

انسولین در سلول های بتای پانکراس ترشح می شود. در دیابت نوع ۱ سلول های بتای پانکراس دچار تخریب شده و به دنبال آن تولید انسولین کاهش می یابد. اندام های اصلی بدن برای مصرف سوخت خود که عمدتاً گلوکز می باشد به هورمون انسولین نیاز دارند، کاهش انسولین منجر به کاهش مصرف گلوکز توسط اندام ها و افزایش قند خون و گلوکونئوز^۱ می شود. کاهش تولید انسولین مهمترین مشخصه ی بیماری دیابت می باشد. انسولین با اثر تحریکی که بر آنزیم کلیدی مسیر گلیکولیز^۲، یعنی گلوکوکیناز^۳ و مکانیسم کنترل منفی بر مسیر گلوکونئوز و آنزیم کلیدی آن فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز^۴ دارد باعث افزایش گلیکولیز و مهار گلوکونئوز در بافت ها و کاهش قند خون می شود (۵۳).

۲-۱-۱-۴ مدل های حیوانی ایجاد دیابت نوع ۱

مدل های حیوانی دیابت نوع ۱ به دو گروه مدل های شیمیایی و مدل های ژنتیک تقسیم می شوند. در مدل های شیمیایی از دو ماده شامل آلوکسان^۵ و استرپتوزوسین برای تخریب سلول های بتا استفاده می شود و مدل های ژنتیک شامل دو مدل BB Rat و NOD Mouse می باشد. (۳۰).

^۱ Gluconeogenesis

^۲ Glycolysis

^۳ Glucokinase

^۴ Phosphovanol pyruvate carboxy kinase

^۵ Aloxaane

۲-۲-۱-۱-۴-۱ استرپتوزوسین (STZ)

استرپتوزوسین از نوعی استرپتومایسس به عنوان آنتی بیوتیک استخراج شد و طیف ضد میکروبی وسیعی دارد، ولی آثار دیابتوژنیک^۱، انکلولیتیک^۲ و انکوژنیک^۳ آن نیز بعداً مشخص گردید. علاوه بر کاربرد بالینی، این ماده در درمان بدخیمی سلول های بتا، به عنوان عاملی برای ایجاد دیابت آزمایشگاهی به کار می رود. این ماده از نظر ساختمانی نیز یک گلوکز آمین نیتروز اوره^۴ است. به علت شباهت ساختمانی آن به گلوکز، وارد سلول های بتا می شود و از این طریق به صورت انتخابی باعث تخریب آن ها می گردد. و مکانیسم اثر آن:

۱. تولید رادیکال های آزاد است که باعث تخریب DNA می شوند.

۲. کاهش NAD سلول های بتا است که باعث می شود سنتز پروتئین کاهش یابد (۵۴).

۲-۲-۱-۲-۲ دیابت نوع ۲

دیابت نوع ۲ که دیابت غیر وابسته به انسولین می نامند، به طور معمول به دلیل عدم توانایی سلول های بدن در استفاده از قند خون به وجود می آید. این امر بخصوص بعد از صرف غذا و یا آزمایش های عادی تحمل قند خون دیده می شود (۵۵). در دیابت نوع ۲، مشکل اصلی ضرورتاً کمبود انسولین نیست، بلکه مشکل در بافت های هدف به ویژه بافت های عضلانی دیده می شود، به طوری که در این نوع بافت مقاومت در برابر انسولین افزایش می یابد (۵۶). به دلیل اینکه در بیماران دیابتی نوع دوم قند نمی تواند وارد بافت های هدف شود، سطوح آن در خون بالاتر از حد معمول می شود و همین امر باعث می شود تا لوزالمعده تحریک شده و انسولین بیشتری به واسطه سلول های بتا تولید و وارد خون کند (۴۲). در این نوع بیماری، معمولاً حذف قند اضافی پس از خوردن غذا به دلیل مقاومت انسولین در سطح پروتئین های ناقل قند (GluT4) در بافت های هدف مختل می شود (۵۷). این نوع دیابت بسیار شایع تر از دیابت نوع ۱ بوده و ۹۰ درصد از تمام موارد ابتلا به دیابت، دیابت نوع ۲ است. شروع دیابت نوع ۲ معمولاً بعد از سن ۴۰ سالگی و غالباً بین سنین ۵۰ تا

¹ Diabetogenic

² Inclolytic

³ Oncogenic

⁴ Amine nitrous urea

۶۰ سالگی است و دیابت به تدریج آغاز می شود. مقاومت به انسولین، چاقی و سندرم متابولیک معمولاً قبل از پیدایش دیابت نوع ۲ در فرد وجود دارد (۶).

۲-۱-۲ نقش کبد در بدن

کبد اندام اصلی هموستاز گلوکز بدن محسوب می شود. سلول های کبدی از طریق برداشت گلوکز خون، اثر روی مسیرهای گلیکولیز، گلوکونئوژنز و پنتوز فسفات^۱ در تنظیم گلوکز خون دخیل می باشند. در مسیر گلوکونئوژنز، آنزیم فسفو انول پیرووات کربوکسی کیناز و در مسیر گلیکولیز، آنزیم گلوکوکیناز نقش کلیدی دارند و افزایش یا کاهش فعالیت آن ها در تنظیم گلوکز خون تأثیر چشمگیری دارد (۵۸).

کبد به عنوان یکی از اندام های مهم بدن، مسئول تنظیم بسیاری از فرآیندهای متابولیک و فیزیولوژیک، تولید صفرا، سم زدایی، دفع مواد زائد، سنتز و تنظیم برخی از هورمون های ضروری بدن است (۵۹). مهمترین و پرکاربردترین آنزیم های تشخیصی کبد، آلانین آمینوترانسفراز^۲، آسپارات آمینوترانسفراز^۳ آلکالین فسفاتاز^۴ هستند که افزایش سطوح این آنزیم ها در خون نشان دهنده آسیب کبدی است و به عنوان معیاری اختصاصی برای تشخیص نکرز هپاتوسلولار^۵ در نظر گرفته می شود (۶۰). آسیب غشای سلولی هپاتوسیت ها، باعث آزاد شدن این آنزیم ها در خون می شوند. از این رو، اندازه گیری سطوح آنزیم های ALT و ALP، AST دارای اهمیت توکسیکولوژیک^۶ و کلینیکی است. تغییر در میزان فعالیت این آنزیم ها نشان دهنده آسیب بافتی ناشی از بیماری و یا سموم است؛ به طوری که افزایش ALT و AST به عنوان شاخص آسیب هپاتوسلولار و افزایش ALP به عنوان شاخص نقص در جریان و دفع صفرا در نظر گرفته می شود (۶۱).

دیابت ملیتوس (Diabetes mellitus) یکی از مهم ترین بیماری های غدد آندوکراین^۷ محسوب می شود. هیپرگلیسمی ناشی از دیابت با ایجاد استرس اکسیداتیو و افزایش سطح رادیکال های آزاد موجب

^۱ Pentose phosphate

^۲ Alanine aminotransferase

^۳ Aspartate aminotransferase

^۴ Alkaline phosphatase

^۵ Hepatocellular necrosis

^۶ Toxicological

^۷ Endocrine

پراکسیداسیون لیپیدها و تخریب غشای سلولی می شود. همچنین دیابت با کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی عملکرد طبیعی سلول را مختل می نماید(۶۲).

۲-۱-۲-۲ روش های بهبود و درمان دیابت نوع ۱

۱- استفاده از مکمل های درمانی نظیر مکمل های گیاهی می تواند در کاهش دیابت و عوارض ناشی از آن موثر باشد(۸).

۲- تمرینات هوازی که سبب کاهش استرس اکسیداتیو می شود، برای افراد مبتلا به دیابت مفید است(۶۳).

۳- داروهای صناعی (تزریق انسولین)

۴- یکی دیگر از روش های درمان بیماران دیابتی استفاده از رژیم های غذایی گوناگون می باشد(۶۴).

۲-۲-۲ مکمل های گیاهی

تحقیقات نشان دهنده این است که فلاونوئیدهای مختلف قادر هستند قند خون را کاهش و میزان ترشح انسولین و حساسیت به آن را افزایش دهند. همچنین استفاده از مواد غذایی که سرشار از فلاونوئید ها است می تواند به درمان بیماران دیابتی کمک کند. تأثیر مثبت فلاونوئیدها به دلیل پیشگیری از نفوذپذیری و پارگی مویرگ ها، افزایش میزان درون سلولی ویتامین C و تقویت سیستم ایمنی بدن است که همه ی این تاثیرات در بهبودی دیابت مؤثر هستند. یکی از مؤثرترین راه ها برای تاثیر بر روی پانکراس و سلول های بتای آن و همچنین درمان دیابت مصرف خوراکی فلاونوئیدها است. از طرفی مصرف فلاونوئیدها به دلیل این که دارای فعالیت آنتی اکسیدانی بالایی هستند باعث پاک سازی رادیکال های آزاد می شوند. همچنین فلاونوئیدها می توانند در برابر بیماری های قلبی عروقی به دلیل تعدیل عملکرد اندوتلیوم^۱ عروق، خواص ضد اکسیدانی و ضدالتهابی، مهار بیش فعالی پلاکت ها، القاء تولید نیتریک اکسید و انبساط عروق، مهار پرولیفراسیون^۲ و آنژیوژنز اثر محافظتی داشته باشند(۶). فلاونوئیدها ترکیبات پلی فنولی هستند که در سبزی ها، گیاهان و میوه ها به مقدار فراوان وجود دارند. انواع آن ها شامل خانواده های فلاونولها، فلاونونها، فلاونها، آنتوسیانین، فلاون ۳- اول، ایزوفلاون پلی مریک و اشکال الیگومریک هستند(۶۵). فلاونوئیدها

¹ Endothelium

² Rollification

دارای ویژگی های ضدویروسی، ضد میکروبی، ضد دیابتی، ضد آترواسکلروزی، تقویت کننده ی قلبی، ضد اکسیدانی و ضد التهابی هستند (۶۶). در نهایت می توان چنین نتیجه گرفت که فلاونوئیدها با اثر آنتی اکسیدانی خود قادر به مهار استرس اکسیداتیو و دیابت ناشی از آن هستند (۶).

۱-۲-۲-۲ استویا

براساس تحقیقات مصرف گیاهان دارویی نسبت به داروهای شیمیایی عوارض جانبی کمتری دارد و از گذشته های دور مصرف آن ها رایج بوده است (۶۷). استفاده از آن ها نیز در حال حاضر توسط سازمان جهانی بهداشت، پیشنهاد شده است (۶۸). مصرف بعضی از گیاهان دارویی در درمان دیابت موثر واقع شده است (۶۹). مصرف مواد آنتی اکسیدانی نقش موثری در کاهش عواقب ناشی از بیماری دیابت دارد و در این میان استفاده از ترکیباتی با منشأ گیاهی که معمولاً عوارض جانبی کمتری دارند، اهمیت خاص خود را دارد (۴۰).

با توجه به عوارض متعدد بیماری دیابت، لزوم بررسی راه های درمان آن بسیار مهم است. در حال حاضر با در نظر گرفتن عوارض جانبی داروهای صناعی، توجه محققان به سوی استفاده از گیاهان دارویی و ترکیبات دارویی با منشأ گیاهی جلب شده است. آنتی اکسیدان ها با طیف وسیعی در گیاهان دارویی موجود هستند و می توانند در درمان بیماری های مرتبط با دیابت از جمله آسیب های کبدی مفید باشند (۵۹). بنابراین استفاده از محصولاتی که به وسیله ی گیاه استویا شیرین شده اند در بسیاری از کشورها به عنوان جایگزینی برای ساکارز (شکر معمولی) و به عنوان دارویی برای بهبود و درمان دیابت مورد استقبال قرار گرفته است (۲۲).

۱-۱-۲-۲-۲ مشخصات گیاه شناسی

نام علمی: Bertoni Stevia rebaudidna

نام عمومی: Stevia

تیره گیاهی: (Acetracea)

مشخصات ظاهری گیاه: گونه ای چندساله، کوتاه قد، بوته ای و از خانواده کاسنیان و گیاهی علفی است. گیاه استویا به دلیل گلیکوزیدهای استوویول دارای خاصیت شیرین کنندگی قوی است، که در سیستم گوارشی جذب نمی شود، بنابراین افراد دیابتی به راحتی از آن می توانند استفاده کنند و همچنین این گیاه کالری را نیست و از این رو مناسب برای افراد چاق و افرادی است که مراقب میزان کالری مصرفی روزانه خود هستند (۷۰).

رویشگاه: این گیاه بومی مناطق خاصی از آمریکای جنوبی، پاراگوئه و برزیل است که امروزه در سایر مناطق آسیا، کانادا و اروپا نیز گسترش یافته است (۷۱).

بخش مورد استفاده: برگ گیاه



شکل ۱-۲ گیاه استویا

۲-۲-۲-۱-۲ تأثیر استویا بر کبد

از گذشته های برای درمان بیماری های مختلفی نظیر مسمومیت ها و نارسایی های کبدی از گیاهان دارویی استفاده شده است. در این زمینه توجه به عصاره های گیاهی برای درمان بیماری های گوناگون همواره مورد توجه قرار گرفته است در بین استخراج های مختلفی که روی گیاهان دارویی صورت می گیرد، عصاره های الکلی غنی از ترکیبات آنتی اکسیدانی می باشند. آنتی اکسیدان ها می توانند با خنثی کردن رادیکال های آزاد از تخریب سلول های بدن به ویژه سلول هایی نظیر هپاتوسیت^۱ ها که در تماس مستقیم با رادیکال های آزاد هستند، جلوگیری کنند. در این مطالعه، مشخص شد که Austroinulin بیشترین ترکیب موجود در عصاره الکلی قسمت تلخ گیاه استویا است. در مطالعه ای نشان داده شده است که Austroinulin با از

^۱Hepatocytes

بین بردن رادیکال های آزاد و ممانعت از تولید اکسید نیتروژن و سیتوکین^۱ های پیش التهابی، خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی خود را اعمال می کند. نتایج بیوشیمیایی به دست آمده از مطالعه حاضر نشان می دهد که استفاده از بخش تلخ گیاه استویا، قند خون و افزایش ترانس آمیناز^۲ های کبد که ناشی از مسمومیت با استرپتوزوتوسین است، را کاهش می دهد (۸).

۳-۱-۲-۲-۲ خواص دیگر استویا

به دلیل تجمع مقدار قابل توجهی شیرین کننده های مشتق شده از استریول^۳ گلیکوزیدها در برگ های استویا، این گیاه دارای ارزش هنگفت در بازار جهانی شیرین کننده ها است. استویل گلیکوزیدهای برگ استویا عبارت است از: استویول بایوزاید، استویول مانوزاید، ریاسوزاید، ربادیوزید A، ربادیوزید B، ربادیوزید C، ربادیوزید F، استویوزاید و دالکوزید A هستند که دالکوزید A و استویوزاید بیشتر از بقیه ی استویول گلیکوزیدها در برگ های گیاه استویا تولید می شوند و به صورت تجاری مورد استفاده قرار می گیرند. استویوزاید به دلیل داشتن طعم خوب و ثبات شیمیایی به عنوان یک شیرین کننده ی ارزشمند مطرح است. به علاوه برگ های این گیاه شامل پروتئین، فیبر، کربوهیدرات، فسفر، آهن، کلسیم، روی و ویتامین A و C می باشد. استویول گلیکوزیدها یک عنصر طبیعی بدون کالری دارای خواص شیمیایی و دارویی مناسب برای افراد دارای رژیم غذایی هستند و تخمین زده می شود که ۱۰۰-۴۰۰ مرتبه شیرین تر از گلوکز می باشد. از خواص دارویی این گیاه می توان به تنظیم قند خون، جلوگیری از فشار خون بالا و پوسیدگی دندان و درمان اختلالات پوستی اشاره کرد (۷۲).

^۱ Cytokines

^۲ Aminase

^۳ Estriol



شکل ۲-۲ شیرین کننده استویا

۲-۲-۲-۴ اثرات جانبی ناشی از مصرف استویا

گیاه استویا حدود ۳۰۰ بار از سوکروز شیرین تر است و برخلاف آن روی میزان قند خون تاثیر ندارد و فاقد کالری می باشد. بررسی صورت گرفته در سال ۲۰۱۰ نشان داد استفاده از استویا و یا عصاره شیرین آن هیچ عارضه جانبی بر سلامت انسان ندارند، همچنین در مطالعه ای که بر روی افراد دچار هایپرلیپیدمی انجام شده مصرف گیاه استویا چربی خون این افراد را کاهش داده است (۲۲). خواص ضد میکروبی و ضد التهابی گیاه استویا نیز مورد تایید واقع شده است (۱۸). همچنین مطالعات دیگری هم نشان داده است که گیاه استویا اثرات مثبتی بر کاهش چربی خون و فشار خون در بیماران مبتلا به هایپرلیپیدی بوده و به دلیل داشتن عوامل آنتی اکسیدانی می تواند به عنوان ضد میکروب استفاده قرار گیرد (۷۳).

۲-۲-۲-۲ وانادیوم

عمده ترین نقش انسولین در پستانداران برقراری هموستاز گلوکز از طریق تنظیم تولید گلوکز توسط کبد و مصرف آن به وسیله سایر بافت ها می باشد. آنزیم گلوکوکیناز (EC2.7.1.2) کبد نقش کلیدی را در متابولیسم گلوکز ایفا می نماید. فعالیت کامل این آنزیم به هورمون انسولین وابسته است. نقص پانکراس در تولید و ترشح مقادیر کافی انسولین سبب افزایش گلوکز خون و برهم خوردن هموستاز آن می گردد. شواهد به دست آمده ، نشان می دهد که مشتقات وانادیوم می تواند اعمال انسولین را در بافت هدف تقلید نماید (۳۱).

۱-۲-۲-۲-۲ مکانیسم خواص ضد دیابتی وانادیوم

بر اساس بعضی گزارش ها یکی از مکانیسم های احتمالی خواص ضد دیابتی وانادیوم، عملکرد آن بر پانکراس حیواناتی است که سلول های بتای پانکراس آن ها به طور تجربی تخریب شده است. مطالعه های انجام شده در این راستا نشان دهنده آن است که درمان با وانادیوم در کوتاه مدت، علاوه بر این که با تحریک گیرنده های محیطی انسولینی قند خون را می تواند به حد طبیعی برگرداند، با ترمیم و تکثیر سلول های بتای پانکراس حیواناتی که دیابتی شده اند نیز می تواند سطح انسولین پلاسما را نسبت به گروه های دیابتی درمان نشده افزایش دهد و حتی بعد از این که مصرف وانادیوم قطع شد، قند خون این حیوانات در حد طبیعی باقی می ماند (۳۵). وانادیوم می تواند برداشت گلوکز، انتقال و اکسیداسیون آن را افزایش دهد (۷۴). نمک های مختلف وانادیوم تقریباً اثرات یکسانی بر روی کاهش قند خون در دیابت دارند (۷۵). وانادیل سولفات هم چنین باعث تقویت ترشح انسولین وابسته به تحریک گلوکز می شود (۷۶). این ماده از طریق پروتئین تیروزین کیناز سیتوزولی که مجزا از تیروزین کیناز رسپتور^۱ انسولین است، عمل می نماید (۷۷). وانادیوم با بالا بردن حساسیت گیرنده های انسولین در بافت های بدن نسبت به انسولین می تواند آثار پایین آورنده ی قند خون را آشکار نموده و در صورت کافی بودن زمان، آثار ترمیمی بر پانکراس اعمال نماید. وانادیوم زمانی می تواند اثر کاهش دهنده ی قند خون را در حیوانات دیابتی اعمال نماید که انسولین خون از حد پایه بالاتر باشد (۷۸).

۲-۲-۲-۲-۲ اثرات جانبی ناشی از مصرف وانادیوم

مطالعات حیوانی نشان دهنده ی اثرات مثبت ترکیبات وانادیوم بر دیابت نوع ۱ و ۲ بوده و عوارضی از این دارو در مطالعات طولانی مدت بر بافت های مختلف مشاهده نشده است (۷۹).

۳-۲-۲-۲-۲ مشخصات عنصر وانادیوم

وانادیوم عنصری است (Ultra-track element) که به مقدار خیلی کمی به طور طبیعی در آب و خاک یافت می شود (۸). در سال ۱۸۱۳ توسط مینرالوژیست اسپانیایی بنام دلریو کشف شد. این ماده با عدد اتمی ۲۳ جزو فلزات حد واسط می باشد. در حیوانات میزان ضروری وانادیوم ۱۰-۱ $\mu\text{g/gr}$ رژیم روزانه تخمین زده

¹ Tyrosine kinase receptor

شده است. نتایج مطالعات، مؤید اثرات ترکیبات وانادیوم مشابه با انسولین در بافت ها است (۷۹). از نظر شیمیایی عنصر وانادیوم دارای ظرفیت های مختلف آنیونی و کاتیونی است (۳۱).



شکل ۲-۳ عنصر وانادیوم

۲-۲-۳ تمرین استقامتی هوازی

ورزش هوازی که آن را کاردیو یا ایروبیک هم می نامند، ورزشی است که در آن، خون حاوی اکسیژن توسط قلب پمپاژ می شود تا این اکسیژن به تمام عضلات در حال فعالیت برسد. چند نمونه از ورزش های هوازی عبارتند از: پیاده روی، دستگاه های ورزشی هوازی (کاردیو)، دویدن، رکاب زدن، شنا کردن، اسکی صحرایی و کیک بوکسینگ، البته ورزش های هوازی بسیار دیگری هم وجود دارند. این ورزش ها نه تنها باعث تناسب اندام می شوند، بلکه مزایای زیادی برای سلامتی روحی و جسمی دارد. ورزش هوازی به جلوگیری و کاهش احتمال ابتلا به برخی از سرطان ها، افسردگی، دیابت، پوکی استخوان و بیماری های قلبی عروقی کمک می کند. به غیر از دارو و رژیم غذایی، ورزش یکی از سه روش اصلی درمان دیابت می باشد (۱۲). مطالعات نشان داده اند که حتی یک جلسه ورزش استقامتی و یا مقاومتی می تواند حساسیت انسولینی و یا تحمل گلوکز خوراکی را بهبود بخشد (۸۰).



شکل ۲-۴ فعالیت استقامتی

۱-۳-۲-۲ تاثیرات تمرین استقامتی بر کبد

انجام فعالیت هوازی و به دنبال آن افزایش مصرف اکسیژن، باعث پراکندگی گونه های مختلف اکسیژن و مولکول ها در بدن می شود. تولید گونه های اکسیژن فعال، سبب بروز استرس اکسایشی شده و با ایجاد اختلال در موازنه اکسیدانت^۱ ها و آنتی اکسیدانت^۲ ها، اثرات مخربی را در سلول ها به وجود می آورد و این در حالی است که آنزیم های آنتی اکسیدانی سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتیون پر اکسیداز (GPX) و کاتالاز (CAT) به عنوان عامل های مداخله گر، برای جلوگیری از بروز واکنش های زنجیره ای رادیکال های آزاد، وارد عمل شده و در تعدیل فشار اکسایشی نقش مؤثری ایفا می کنند. اگرچه، فعالیت های ورزشی از یک سو با افزایش فشار اکسایشی، احتمال تشکیل رادیکال های آزاد مضر را افزایش می دهند، اما از سوی دیگر با القای آنزیم های ضد اکسایشی، باعث کاهش رادیکال های آزاد نیز می شوند (۸۱).

فشار اکسایشی به شرایطی گفته می شود که در آن افزایش تشکیل رادیکال های آزاد بر ظرفیت آنتی اکسیدانی موجود به دلیل کاهش تولید آنتی اکسیدان ها یا افزایش تولید بیش از حد رادیکال های آزاد غلبه می کند و در توسعه دیابت و عوارض آن دخیل است (۱۴). تمرین استقامتی مداوم، دفاع آنتی اکسیدانی را بهبود می بخشد و پراکسیداسیون لیپیدی را نیز در موش های سالم، کاهش می دهد (۸۲). همسو با این نتایج، یافته های تحقیقی، گروهی که ورزش استقامتی انجام داده بودند، فعالیت آنتی اکسیدانی بالاتر و

¹ Oxidant

² Antioxidant

شاخص پراکسیداسیون لیپیدی پایین تر را در کبد موش های صحرایی دیابتی نشان داد (۱۴). بر پایه نتایج علمی، رادیکال های آزادی که طی فعالیت جسمانی تولید شده اند به عنوان یک هورمسیس^۱ ۱۳ عمل کرده و بعضی از ترکیب های مهم سیستم دفاع آنتی اکسیدانی درون زا مانند SOD و GPx را برای غلبه بر ROS فعال می سازند، به عبارت دیگر ورزش متوسط غیروامانده ساز می تواند به عنوان بهترین آنتی اکسیدان در برابر فشار اکسایشی عمل کند و پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش می دهد (۸۳).

۲-۲-۴ عوارض داروهای صناعی

داروهای صناعی با تمام کارایی های قابل توجه ای که دارند، اثرات نامطلوب بسیاری نیز به همراه دارند (۸۴). به طور مثال کهیر، پدیده ریباند یا سوموگی، لیپوهیپراتروفی، هیپوگلیسمی، هیپرگلیسمی، لیپوآتروفی، تورم، خارش، قرمزی، گرمی در محل تزریق، آنافیلاکسی^۲ از عوارضی است که پس از تزریق انسولین ممکن است ایجاد شود و عوارض نظیر استفراغ، سردرد، درد شکمی، سرگیجه، اسهال، تهوع، هیپوگلیسمی و عفونت دستگاه تنفس فوقانی برای متفورمین^۳ ذکر شده است (۸۵).

۲-۳ پیشینه تحقیق

فربا نجفی و همکاران (۱۳۹۶)، اثرات ضد دیابتی و حفاظت کبدی عصاره الکلی گیاه استویا در موش های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه یافته های گروه استویا توانست قند خون را نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کاهش دهد ($p < 0.05$). سطوح افزایش یافته آنزیم های آلانین آمینوترانسفراز و آلکالین فسفاتاز و حجم تام کبد، سینوزوئیدها و هپاتوسیت ها پس از درمان با دوز بالای عصاره استویا ربادیانا نسبت به گروه های کنترل منفی و گلی بنکلامید^۴ کاهش معنی داری را نشان داد ($p < 0.05$). عصاره الکلی گیاه استویا ربادیانا، مخصوصا با دوز بالا، می تواند در جلوگیری از تغییرات

¹ Hormesis

² Anaphylaxis

³ Metformin

⁴ Glibenclamide

آنزیم های نشانگر کبد (ALP و ALT،AST) و همچنین در تنظیم قند خون مؤثر واقع گردد و این عصاره می تواند ساختار کبد را بهبود بخشد و از تخریب بافت آن در بیماری دیابت پیشگیری نماید(۸).

Assaei Raheleh و همکاران (۲۰۱۶) ، اثر هیپوگلیسمی عصاره آبی استویا در پانکراس موش های صحرایی دیابتی بررسی شده است. داروهای سنتی با اثرات ضد دیابتی مکمل های مناسبی برای درمان دیابت محسوب می شوند در میان گیاهان دارویی استویا ربادیانا ه دلیل طعم شیرین و اثر مفید آن در تنظیم گلوکز مشهور است. در این تحقیق عصاره آبی استویا میزان FBS ، تری گلیسیرید ، MDA ، ALT ، AST و فعالیت کاتالاز عادی را در موش های تحت درمان در مقایسه با موش های دیابتی کاهش داد ($p < 0.05$). علاوه بر این ، استویا به طرز شگفت آوری سطح PPAR γ و mRNA انسولین را در موش های صحرایی افزایش داد ($p < 0.05$). همچنین، استویا آسیب هیستوپاتولوژیک موش های صحرایی دیابتی را جبران کرد. گیاه استویا ربادیانا باعث کاهش میزان آنزیم های ALT و AST در دیابت به وجود آمده توسط القای استرپتوزوتوسین می شود. طبق نتایج این تحقیق استویا روی بافت لوزالمعده عمل می کند تا سطح انسولین را بالا ببرد و از طریق مکانیسم وابسته به PPAR γ و خواص آنتی اکسیدانی استویا ، اثرات مفید ضد قند خون را اعمال می کند. (۸۶).

اکبرزاده و همکاران (۱۳۹۴)، هدف این مطالعه بررسی تأثیر گیاه استویا بر میزان سرمی هورمون های واسپین و پروتئین شبه آنژیوپوپیتین - ۳ در موش هایی است که با استرپتوزوسین دیابتی شده اند. در این مطالعه میانگین شاخص مقاومت انسولینی، سطح سرمی آنزیم الکالین فسفاتاز، میزان تری گلیسیرید و گلوکز سرم در گروه های دریافت کننده عصاره کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل دیابتی داشت ($p < 0.05$). اما وزن موش ها ، واسپین، میزان بتا، پروتئین شبه آنژیوپوپیتین - ۳ در تمام گروه های تیمار با گروه کنترل دیابتی تفاوت معنی داری نداشت. با مصرف دوزهای مختلف عصاره گیاه استویا در بافت پانکراس و کبد تغییر خاصی حاصل نشد. بنابراین مصرف خوراکی عصاره استویا از طریق کاهش مقاومت انسولینی، تری گلیسیرید و میزان سرمی گلوکز می تواند در کاهش قند و چربی خون مؤثر باشد و از طرفی با کاهش مقادیر آنزیم الکالین فسفاتاز اثر محافظتی بر بافت کبد می تواند داشته باشد(۲۲).

BO و همکاران (۲۰۱۳)، یافته ها نشان دهنده قدرت بالای آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی گیاه استویا در دوز بالا است. مهمترین ترکیب آنتی اکسیدانی و ضد التهابی موجود در قسمت تلخ گیاه استویا، Austroinulin است. در این مطالعات نشان داده شد که Austroinulin تولید نیتریک اکسید و سیتوکین های پیش التهابی (نظیر اینترلوکین-۶) را مهار میکند و از این طریق مانع از التهاب در موضع میگردد (۸۷).

Shivanna N و همکاران (۲۰۱۳)، در مطالعه ای که انجام شد ۸۰ رت تحت آزمایش قرار گرفتند. نتایجی که به دست آمد حاکی از کاهش گلوکز خون و آنزیم های کبدی و افزایش میزان انسولین در حیوانات تحت آزمایش با عصاره کامل استویا و عصاره پلی فنولی استویا بود. استویا همچنین باعث کاهش غلظت MDN در کبد و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی از طریق آنزیم های آنتی اکسیدانی می گردد. تحمل گلوکز و حساسیت نسبت به انسولین در حیوانات مصرف کننده استویا افزایش یافته بود. از طرفی با وجود شواهدی مبنی بر اثرات مخرب استرپتوزوسین بر عملکرد کلیوی و کبدی موش ها، این عوارض مخرب در حیوانات تحت درمان با عصاره استویا و گروه مصرف کننده عصاره پلی فنولی استویا به صورت معناداری کمتر بود (۱۸).

صادقی پور و همکاران (۱۳۹۷)، در پژوهشی به روش تجربی به بررسی تأثیر چهار هفته تمرین استقامتی بر تغییرهای سطوح سرمی بتاتروفین و بافت پانکراس رت های بالینی پرداخته اند. غلظت سرمی بتاتروفین در گروه کنترل دیابتی به طور معناداری کاهش یافت. سطوح بتاتروفین گروه تمرین استقامتی افزایش معناداری نداشت. تمرین استقامتی تغییر معناداری در مقاومت به انسولین و عملکرد سلول های بتا ایجاد نکرد. در گروه تمرین استقامتی میانگین تعداد و اندازه جزایر لانگرهانس و تعداد سلول های بتا بالاتر از گروه دیابتی بود و میزان آسیب های بافتی کمتر بود. پژوهشگران اینگونه نتیجه گرفتند که تمرین استقامتی هر چند نتوانست افزایش معناداری در سطوح بتاتروفین ایجاد کند، با این حال تأثیر مثبتی بر بافت پانکراس نمونه های دیابتی داشت (۸۸).

استاماتاکی و همکاران (۲۰۲۰)، طی آزمایش ۱۲ هفته ای تأثیر مصرف روزانه استویا بر هموستاز گلوکز، وزن بدن و انرژی بزرگسالان سالم را مورد بررسی قرار داده اند. نتایج نشان داد که تفاوت معناداری در پاسخ

گلوکز یا انسولین وجود ندارد. تأثیر اصلی بر روی وزن بود، چرا که گروه دریافت کننده استویا وزن خود را در مقابل گروه شاهد حفظ کرد. همچنین مصرف انرژی بین هفته اول تا دوازده در گروه استویا به طور قابل توجهی کاهش یافت، اما در گروه کنترل هیچ تغییری مشاهده نشد. در نتیجه مصرف روزانه استویا در افراد سالم باعث ایجاد گلیسمی نمیشود، اما میتواند به حفظ وزن کمک کند (۸۹).

مریم سترگی و همکاران (۱۳۹۶)، مصرف خوراکی عصاره استویا سطح آنتی اکسیدان های بدن را افزایش می دهد. در این مطالعه مصرف خوراکی عصاره استویا بر عوارض عصبی و کبدی ناشی از سمیت حاد و مزمن استامینوفن در موش های کوچک بررسی شد. استامینوفن سطح ALT و AST سرمی موش ها را به طور معنی دار ($p < .01$) افزایش داد. عصاره استویا به صورت وابسته به دوز، این فاکتورهای سرمی را کاهش داد. پیش درمانی با هر دو دوز استویا سبب کاهش شدت علائم بافتی نکروز کبدی ناشی از تجویز مزمن استامینوفن شد. و نتایج نشان داد که مصرف خوراکی عصاره استویا می تواند مانع علائم سمیت عصبی و کبدی ناشی از استامینوفن شد (۹۰).

تنگستانی و همکاران (۱۳۹۱)، هدف از این تحقیق بررسی تأثیر عصاره ی برگ گیاه استویا بر میزان سرمی ویسفاتین، ANGPTL3 (Angiopoietin-like Protein3) و پروفایل های لیپیدی و قندی در موش های صحرایی است که با استرپتوزوسین دیابتی شده اند می باشد. در تمام گروه های تیمار میانگین سطح سرمی گلوکز ناشتا کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل دیابتی داشت اما میزان ویسفاتین، انسولین ناشتا و ANGPTL3 در تمام گروه ها اختلاف معنادار نداشت. میزان شاخص مقاومت انسولینی در گروه های دریافت کننده عصاره کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل دیابت داشت میانگین شاخص عملکرد پانکراس فقط در گروه دیابتی کاهش معناداری را در مقایسه با گروه کنترل بکر داشت. میزان تری گلیسیرید در گروه های دریافت کننده عصاره به مقدار ۵۰۰ و ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل دیابت داشت. ضمناً میزان سرمی آنزیم ALP در گروه های دریافت کننده عصاره به مقدار ۵۰۰ و ۷۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن همانند گروه کنترل دیابت افزایش معناداری در مقایسه با گروه کنترل بکر داشت. نتایج نشان می دهد که مصرف خوراکی استویا باعث کاهش تری

گلیسیرید خون و گلوکز از طریق کاهش مقاومت انسولینی در رت های دیابتی می شود، اما با توجه به بالا بودن مقادیر آنزیم ALP در گروه های دریافت کننده عصاره به مقدار ۵۰۰ و ۷۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن می تواند باعث آسیب کبدی شود. بنابراین علاوه بر فواید درمانی که این گیاه در کنترل گلوکز افراد دیابتی دارد بایستی در مصرف آن جوانب احتیاط را رعایت کرد (۱۷).

عبدالوهاب و همکاران (۲۰۱۷)، در این پژوهش به بررسی اثرات تطبیقی اسپارتام و گیاه استویا بر عملکرد کبدی-کلیوی موش های دیابتی از جنبه بیوشیمیایی و بافت شناسی پرداخته اند. در نهایت چنین نتیجه گیری شد که اسپارتام^۱ در مقایسه با استویا بیشتر باعث کاهش قند خون می شود، اما استویا اثرات محافظتی بر عملکرد کبدی و کلیوی داشته و ممکن است از نظر درمانی به عنوان عامل محافظ کبدی-کلیوی برای مبتلایان به دیابت شیرین مفید باشد (۹۱).

صحرا پور و همکاران (۱۳۹۲)، در این مطالعه به بررسی تاثیر گیاه استویا بر میزان سرمی آمنتین در موش های دیابتی شده با استرپتوزوسین پرداخته شده است. در پایان کاهش قابل ملاحظه ای در قند خون، سطح سرمی تری گلیسیرید، آمنتین، اندکس مقاومت انسولین و آلکالین فسفاتاز در گروه سوم و چهارم در مقایسه با گروه دوم دیده شد. در گروه پنجم تغییری نسبت به دیگر گروه ها در پارامترهای اندازه گیری شده یافت نشد. غلظت انسولین، شاخص فعالیت سلول های بتا و کلسترول تفاوت قابل ملاحظه ای در بین گروه های مورد مطالعه نداشت. در بیوپسی پانکراس هیچ تغییری در سلول های بتای پانکراس در گروه های مورد مطالعه یافت نشد. در بررسی هیستوپاتولوژیک کبد شواهدی که نشان دهنده تخریب بافت کبد، ناشی از دریافت استویا باشد یافت نشد. نتایج نشان داد که تجویز گیاه استویا به طور غیر مستقیم از طریق افزایش حساسیت به انسولین و کاهش گلوکز خون، باعث کاهش سطح آمنتین سرم می شود. گیاه استویا در کاهش سطح تری گلیسیرید سرم موثر است و اثر حفاظت کننده روی کبد نیز دارد (۱۸).

احمد و همکاران (۲۰۱۸)، در پژوهشی به بررسی خاصیت ضد دیابتی عصاره آبی برگ گیاه استویا بر روی موش های صحرایی آلبینو دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین پرداخته اند. نتایج نشان داد که عصاره آبی

¹ Aspartame

استویا با کاهش مصرف خوراک و افزایش وزن بدن، مدیریت کالری و کنترل وزن را بهبود می بخشد. همچنین مصرف عصاره استویا منجر به کاهش معنادار سطح گلوکز تصادفی خون، قند ناشتا و هموگلوبین شده در حالیکه انسولین و سطح گلیکوژن کبد به طور قابل توجهی در موش های دیابتی در طول دوره در مقایسه با موش های گروه کنترل بهبود یافت. طبق نتیجه گیری پژوهشگران مقدار مایع موجود در گیاه استویا اثرات ضد دیابتی در موش های صحرایی آلبینو دارد و بنابراین می تواند نوید درمانی برای مدیریت دیابت و عوارض مربوط به آن باشد (۹۲).

زننگه و همکاران (۱۳۹۷)، گیاه استویا اخیرا به عنوان یک عامل ضد التهاب، آنتی اکسیدانت و ضد میکروب شناخته شده است. در مطالعه حاضر، خصوصیات ضد دیابتی و حفاظت کبدی عصاره آبی بخش شیرین گیاه استویا ربادیانا در موش های سوری نر دیابتی بررسی شد. طبق یافته ها سطوح گلوکز خون و آنزیم های ALT و ALP در گروه های تیمار شده با عصاره استویا ربادیانا نسبت به گروه کنترل مثبت کاهش معنی داری داشت. حجم کبد، سینهوزوئید ها، هیپاتوسیت ها، سرخرگ کبدی و سیاهرگ مرکزی پس از درمان با دوز بالای عصاره استویا نسبت به گروه کنترل مثبت کاهش معناداری داشت. بنابراین از این مطالعه چنین نتایجی به دست آمد که عصاره شیرین گیاه استویا می تواند با تنظیم سطح سرمی گلوکز و آنزیم های کبدی در موش های دیابتی از تخریب بافت کبد پیشگیری نماید (۹۳).

آنی و همکاران (۱۳۸۱)، به بررسی اثر شبه انسولینی و انادیل سولفات بر فعالیت آنزیم گلوکوکیناز کبد رت های دیابتی پرداخته اند. بعد از انجام آزمایشات غلظت گلوکز خون تعیین گردید، و فعالیت آنزیم گلوکوکیناز کبدی محاسبه شد. در مدل های حیوانی دیابتی شده، سطح انسولین خون ۸۳٪ کاهش و میزان گلوکز تا بیش از ۴ برابر افزایش یافت. در مقابل غلظت گلوکز خون رت های دیابتی که محلول و انادیل سولفات را مصرف نموده اند، با غلظت گلوکز خون رت های گروه شاهد تفاوت معنی داری نداشت. از طرف دیگر مصرف محلول و انادیل سولفات تغییر قابل ملاحظه ای را در غلظت انسولین خون این گروه ایجاد نکرد. اگرچه فعالیت گلوکوکیناز کبد حیوانات دیابتی ناچیز بود، ولی درمان با محلول و انادیل سولفات سبب بازگشت فعالیت تا حد ۶۷/۶٪ مقدار آن در گروه شاهد شده است. مصرف این محلول توسط گروه شاهد

تحت درمان با وانادیل سولفات سبب تغییر معنی دار غلظت گلوکز خون و فعالیت گلوکوکیناز کبد در مقایسه با گروه شاهد نشده است. با این حال مصرف محلول وانادیل سولفات در گروه اخیر سبب کاهش قابل ملاحظه سطح انسولین (۵۸٪) شده است. طبق نتایج بدست آمده از پژوهش، این مطالعه نشان دهنده آن است که وانادیل سولفات قادر است اثرات انسولین را در شرایط *in vivo* تقلید نماید و سبب کاهش گلوکز خون و برگشت فعالیت گلوکوکیناز کبدی رت های دیابتی گردد، بدین ترتیب یکی از مکانیسم هایی که به وسیله آن یون وانادیل باعث کاهش گلوکز خون می گردد اثر آن بر بافت کبدی می باشد (۳۱).

محمدی و همکاران (۱۳۸۶)، به بررسی آثار ترمیمی وانادیوم بر سلول های بتای پانکراس درموش های صحرایی که مبتلا به دیابت نسبتاً شدید قندی شده اند، پرداخته اند. میزان قند خون در گروه های اول و دوم بدون حضور انسولین در انتهای آزمایش بدون تغییر ماند. در حالی که در گروه سوم، مصرف وانادیوم پس از دو ماه توانست میزان قند خون را کاهش دهد. در پایان دوره، مقایسه نتایج بافت شناسی پانکراس گروه دریافت کننده ی وانادیوم با دو گروه دیابتی تفاوت معناداری نشان داد به طوری که در این گروه جزایر لانگرهانس از نظر تعداد و اندازه افزایش قابل ملاحظه ای داشتند و افزایش حجم و تعداد سلول های بتا تأییدی بر این دارد که وانادیوم دارای آثار ترمیمی در پانکراس می باشد. بنابر نتایج به دست آمده می توان گفت ترکیبات وانادیوم علاوه بر این که آثار ضد دیابتی دارد، از طریق تحریک گیرنده های انسولینی، با توجه به شدت دیابت اثر بهبود بخشی هم در ترمیم سلول های بتای پانکراس که توسط استرپتوزوتوسین در موش های صحرایی تخریب شده، دارد (۳۵).

امینی و همکاران (۱۳۹۴)، در مطالعه ای به بررسی اثر سولفات روی و وانادیوم به طور همزمان بر سطح قند خون موش های صحرایی که با استرپتوزوتوسین دیابتی شده اند، پرداختند. میزان قند خون در گروه کنترل دیابتی در طی مدت زمان آزمایش بدون تغییر ماند. در گروه دریافت کننده محلول ترکیبی و گروه سوم و چهارم نیز قندخون کاهش یافت. طبق نتایج به دست آمده سولفات وانادیم و سولفات روی هر کدام به تنهایی باعث کاهش قند خون می شوند و مصرف خوراکی همزمان این دو ماده اثر قوی تری در کاهش قند خون دارد (۷۴).

دهقان و همکاران (۱۳۹۶)، در این مطالعه به بررسی اثرات تروفیکی وانادیوم بر روی یاخته های بتای موش های صحرایی که توسط STZ دیابتی شده و مشاهده برای تسکین دراز مدت دیابت شیرین پرداختند. آن ها نشان دادند، مصرف مداوم وانادیوم با تولید یاخته های جدید بتای لوزالمعده موش های دیابتی شده علائم دیابت قندی را هم در هنگام درمان و هم بعد از قطع مصرف وانادیوم تخفیف داده و در مواردی کاملاً درمان می نماید در حالی که یکسال در مان با انسولین، اثرات تروفیکی روی یاخته های بتای تخریب شده نداشته و هیچ گونه اثر بهبودی بخشی در کاهش قند خون بعد از تزریق انسولین به دنبال ندارد. از نتایج به دست آمده چنین استنباط می شود که مصرف دراز مدت ترکیبات وانادیوم، یاخته های بتای لوزالمعده را در موش های صحرایی دیابتیک وابسته به انسولین را بازسازی نموده و با بهبود اعمال ترشحی آن ها، موجب تخفیف و احتمالاً درمان قطعی دیات قندی می شوند (۹۴).

احمدی و همکاران (۱۳۸۸)، تحقیقی که به منظور بررسی فراساختار سلول های بتای پانکراس در موش های صحرایی که توسط استرپتوزوتوسین دیابتی شده اند و توسط وانادیل سولفات معالجه شده اند، انجام گرفت. نشان دادند که وانادیل سولفات باعث بهبود علایم دیابت مانند کاهش قند پلاسما و آب مصرفی در موش های دیابتی می شود. در وضعیت آب مصرفی و قند پلاسما در موش های گروه شم تغییری دیده نشد. در میکروسکوپ الکترونی، بررسی فرا ساختار سلول های بتای پانکراس موش های دیابتی معالجه شده بیانگر شبکه اندوپلاسمی خشن توسعه یافته، افزایش گرانول های سیتوپلاسمی نابالغ، سلول های سالم با توزیع کروماتین^۱ طبیعی و نداشتن هیچ نوع علامتی دال بر آسیب سلولی بود. در گروه مداخله، انفیلتراسیون لنفوسیتی^۲ در جزایر لانگرهانس مشاهده نگردید. در جزایر گروه دیابت کنترل انفیلتراسیون لنفوسیتی و در سلول های بتا، علائم مرگ سلولی نظیر نکروز، سیتوپلاسم واکوئل^۳ و پیکنوزیس^۴ هسته دیده شد. تغییر خاصی جز افزایش گرانول های سیتوپلاسمی در گروه شم معالجه شده دیده نشد. با توجه به نتایجی که از این مطالعه به دست آمده است، بهبود علایم دیابت در موش های صحرایی که توسط استرپتوزوتوسین

¹Chromatin

² Lymphocyte infiltration

³ Cytoplasm vacuole

⁴ Nuclear pycnosis

دیابتی شده‌اند در اثر معالجه با وانادیل سولفات با حفظ فراساختار سلول های بتای پانکراس همراه بوده است (۹۵).

Misra و همکاران (۲۰۱۱)، پژوهشی با عنوان فعالیت ضد دیابتی عصاره برگ های گیاه استویا در موش های دیابتی ناشی از آلوکسان انجام داده اند. نتایج نشان داد که عصاره برگ استویا با تأخیر اما مقدار قابل توجهی گلوکز خون را بدون ایجاد شرایط افت قند خون پس از درمان همراه با کاهش وزن بدن، پایین آورده است (۹۶).

اشتیاقی و همکاران (۱۳۷۹) همچنین در پژوهش خود به بررسی اثر متابولیک سولفات وانادیل در بیماران دیابتی نوع ۲ پرداخته اند. در گروه مونوتراپی کاهش BMI مشاهده شد. کنترل گلیسمیک در عرض شش هفته و دو ساعت بعد از غذا نشان دهنده کاهش قندخون ناشتا به میزان ۱۷ درصد بوده است. مصرف دارو به مدت ۴ ماه با کاهشی به میزان ۲۷ درصد همراه بوده است. بهبود قابل ملاحظه در HbA1c، پتانسیل این دارو را در کاهش عوارض دیابت نشان می دهد. در نتیجه درمان با سولفات وانادیل در بیماران دیابتیک موجب بهبود قابل ملاحظه ای در کنترل گلیسمیک می گردد (۷۹).

دهقان و همکاران (۱۳۸۱)، در مطالعه ای به بررسی اثرات سولفات وانادیل بر روی هومئوستاز^۱ گلوکز در موش های صحرایی با دیابت وخیم پرداختند. نتایج نشان داد وانادیل نرموگلیسمی^۲ را در موش های صحرایی دیابتی که میزان انسولین در آن ها پایین است، ایجاد نمی کند، اما حساسیت بافت های محیطی را به انسولین افزایش می دهد (۹۷).

هدایتی و همکاران (۱۳۹۷) در مطالعه ای به بررسی اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و متوسط همراه با مصرف آلوئه ورا بر سطوح سرمی کمرین، انسولین و گلوکز در موش های صحرایی که با استرپتوزوتوسین دیابتی شده‌اند، پرداختند. سطوح کمرین و انسولین به روش الایزا اندازه گیری و داده ها با آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند. طبق یافته ها سطوح کمرین در گروه MIT در

¹ Homeostasis

² Normoglycemia

مقایسه با گروه دیابتی و HIT کاهش معنی داری داشت . افزایش معنی داری در سطوح انسولین گروه HIT در مقایسه با سایر گروه ها مشاهده شد. همچنین افزایش انسولین در گروه آلوئه ورا نیز در مقایسه با گروه دیابتی و MIT معنی دار بود، اما تغییرات گلوکز از نظر آماری معنی دار نبود. بنابراین به نظر می رسد، اثر ترکیبی تمرینات ورزشی و مکمل آلوئه ورا بر بهبود دیابت مؤثر باشد و احتمالاً این تأثیر به واسطه کاهش سطوح کمرین یا افزایش انسولین اعمال می شود(۹۸).

عالویی و همکاران (۱۳۹۵) در مطالعه ای تاثیر مصرف عصاره برگ های بابونه و تمرین استقامتی بر سطح مالون دی آلدئید کبدی و فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز موش های دیابتی شده از طریق القا استرپتوزوتوسین عنوان کردند که ترکیب مکمل آنتی اکسیدانی (بابونه) و تمرین هوازی با کاهش مالون دی آلدئید و افزایش آنزیم آنتی اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز باعث کاهش فشار اکسایشی در کبد حیوانات دیابتی توسط استرپتوزوتوسین می شود(۱۴).

پیری و همکاران (۱۳۹۱)، اثر عصاره آبی زعفران و ۲ هفته تمرین هوازی بر غلظت آنتی اکسیدان های غیرآنزیمی کبدی در موش های صحرایی را بررسی کردند که توسط استرپتوزوتوسین دیابتی شده بودند و نتیجه گرفتند که ترکیب ۲ هفته فعالیت هوازی و مصرف عصاره زعفران روش مناسبی برای تقویت سیستم آنتی اکسیدانی غیرآنزیمی کبدی در موش های دیابتی است(۹۹).

جوسکان و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که تمرین ورزشی که به طور منظم انجام شود و با شدت متوسط باشد می تواند با کاستن از فشار اکسایشی و همچنین حفظ یکپارچگی سلو لهای β پانکراس اثری درمانی و یا محافظتی روی دیابت داشته باشد(۲۷).

علیجانی عیدی (۱۳۸۰) در مطالعه ای به بررسی نقش فعالیت های ورزشی در کنترل و پیشگیری بیماری دیابت پرداخته است و نتایج نشان داده است که انتخاب شیوه زندگی که متکی بر انجام فعالیت های ورزشی برنامه ریزی شده باشد، هم می تواند از شدت عوارض وابسته به دیابت نوع اول و دوم بکاهد و هم می تواند هزینه های مراقبت های پزشکی را کم کرده و کیفیت زندگی را برای بیماران دیابتی بهبود بخشد(۱۰۰).

ناظم و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه ای با عنوان آثار مفید ترکیب مصرف عصاره رزماری به همراه ۸ هفته تمرین استقامتی روی آنزیم های آنتی اکسیدانی و پراکسیداسیون لیپیدی خون موش های دیابتی نوع ۱ که با استرپتوزوتوسین دیابتی شده اند و به این نتیجه رسیدند که ترکیب مصرف مکمل آنتی اکسیدانی (عصاره رزماری) و تمرین هوازی در مقایسه با گروه هایی که هر کدام از مداخله گر ها به تنهایی اعمال شدند، باعث کاهش بیشتر در فشار اکسایشی می شود (۱۰۱).

هوانلو و همکاران (۱۳۹۰) در تحقیقی اثر تمرین استقامتی در دوره های مختلف زمانی بر تغییر فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی کبد موش های صحرایی را بررسی کردند. یافته ها نشان دادند که ۶، ۹، ۱۲ هفته تمرین استقامتی، تأثیری بر میزان آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز نداشتند. ۶ و ۹ هفته تمرین استقامتی نیز تأثیری بر میزان آنزیم های کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز نداشتند، اما ۱۲ هفته تمرین استقامتی، میزان این دو آنزیم را در گروه های تجربی به طور معنی داری کاهش داد، بنابراین چنین نتیجه گیری شد که تمرین استقامتی تا ۹ هفته نمی تواند باعث ایجاد سازگاری سیستم آنتی اکسیدانی آنزیمی کبدی شود، اما میزان بیشتر هفته های تمرینی می تواند میزان فعالیت آنزیم ها را کاهش دهد (۸۱).

محمد رمی و همکاران (۱۳۹۹)، در تحقیقی به بررسی تاثیر تمرین استقامتی بر سطوح پروتئین های Pannexin-1 و NLRP-1 هیپوکمپ در موش های صحرایی دیابتی پرداختند. یافته ها اثرات کاهش هیپرگلیسمی ناشی از فعالیت استقامتی و اثر آن بر کاهش بیان پروتئین های Pannexin-1 و NLRP-1 را تایید کرد، بنابراین فعالیت بدنی، نقش مهمی را به واسطه کاهش بیان این پروتئین ها در بهبود اختلالات عصبی در بیماران دیابتی نوع ۱ دارد (۱۰۲).

حمیدی و همکاران (۱۳۹۷) در تحقیقی با عنوان اثر شش هفته تمرین هوازی فزاینده به همراه مصرف ویتامین D3 بر سطح عامل رشد عصبی در هیپوکامپ موش های دیابتی شده با استرپتوزوسین، نشان دادند که سطح NGF در گروه کنترل دیابت نسبت به کنترل کاهش معناداری یافته است. از سوی دیگر در گروه دیابت + تمرین + ویتامین در مقایسه با گروه دیابت افزایش معناداری مشاهده شده است. همچنین در گروه

دیابت+ ویتامین نسبت به گروه دیابت+ تمرین+ ویتامین افزایش معناداری به وجود آمده است. اما در گروه دیابت+ تمرین نسبت به گروه دیابت+ تمرین+ ویتامین اختلاف معناداری مشاهده نشده است (۱۰۳).

۲-۴ خلاصه و نتیجه گیری

با نگاهی به پیشینه تحقیقات انجام شده می توان این گونه نتیجه گیری کرد که استویا می تواند با تنظیم سطوح سرمی گلوکز و همچنین آنزیم های کبدی از تخریب بافت کبد در موش های دیابتی پیشگیری نماید و تأثیر مثبتی بر کاهش آسیب های ناشی از دیابت داشته باشد. همچنین گیاه استویا اثرات ضد دیابتی در موش ها داشته و می تواند نوید درمانی برای مدیریت دیابت و عوارض مربوط به آن در بیماران مبتلا به دیابت باشد.

همچنین مطالعات متعددی تاثیرات فعالیت استقامتی و ورزش را بر بهبود دیابت، کاهش فشار اکسایشی کبد، تقویت سیستم آنتی اکسیدانی کبد و اثر درمانی و یا محافظتی بر روی دیابت را تایید نموده اند. مصرف مکمل واندیوم نیز در بیشتر مطالعات نشان دهنده آن بود که واندیوم علاوه بر آثار ضد دیابتی ، از طریق کاهش قند خون می تواند موجب ترمیم سلول های بتای پانکراس گردد و همچنین می تواند باعث کاهش قند خون گردد و از این طریق آسیب های ناشی از قندخون را کاهش دهد.

فصل ۳: روش تحقیق

۳-۱ مقدمه

در این فصل، ابتدا به بیان نوع روش پژوهش، توصیف نمونه ها و جامعه آماری پژوهش می پردازیم. سپس در ادامه توضیحاتی درمورد متغیرهای اندازه گیری شده، روش اجرای تحقیق، وسایل و ابزارهای مورد استفاده در این پژوهش، روش و ابزار جمع آوری اطلاعات، مراحل اجرای آزمون ها، روش های آماری و در آخر نحوه مصرف مکمل ها و اجرای برنامه تمرینی شرح داده خواهد شد.

۳-۲ نوع پژوهش

این پژوهش یک مطالعه تجربی- آزمایشگاهی بود، که در آن این امکان وجود دارد که عوامل تاثیرگذار بر نتایج تحقیق کنترل شود. از هفت گروه پنج تایی نمونه گیری بافت کبد، پس از مداخله متغیرهای مستقل انجام شد، و تغییرات مورفولوژیکی در بافت کبد آن ها مطالعه و سپس مورد مقایسه قرار گرفت. در این تحقیق کلیه اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله شرایط نگه داری مناسب، در دسترس بودن آب و غذا و عدم اجبار در تمرینات مد نظر قرار گرفت.

۳-۳ جامعه مورد مطالعه

نمونه های پژوهش حاضر را ۳۵ رت آزمایشگاهی تشکیل دادند. موش ها در سن ۸-۶ هفته با میانگین وزنی 180 ± 10 از انسیتو پاستور خریداری شدند. در محیط آزمایشگاهی رت ها به مدت ۴ هفته با غذای پرچیره (۷۰ میلی گرم/ کیلوگرم) تغذیه شدند. وزن رت ها بعد از ۴ هفته به ۲۴۰ تا ۲۵۰ رسید سپس به طور تصادفی و بر اساس وزن بدن آن ها به ۷ گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

۱) گروه کنترل سالم

۲) گروه کنترل دیابتی نوع ۱

۳) گروه دیابتی نوع ۱ + وانادیوم

۴) گروه دیابتی نوع ۱ + تمرین استقامتی

۵) گروه دیابتی نوع ۱ + وانادیوم + تمرین استقامتی

۶) گروه دیابتی نوع ۱ + استویا

۷) گروه دیابتی نوع ۱ + استویا + تمرین استقامتی

۳-۳-۱ متغیرهای تحقیق

۳-۳-۱-۱ متغیرهای مستقل

در این تحقیق مکمل استویا ، وانا دیوم ، استویا+ فعالیت استقامتی، وانا دیوم+ فعالیت استقامتی و تمرینات استقامتی متغیرهای مستقل بودند.

۳-۳-۱-۲ متغیرهای وابسته

وزن موش ها، سلول هپاتوسیت، ورید مرکز لوبولی، فضای سینوزوئیدی و التهاب و پرخونی متغیرهای وابسته بودند.

۳-۴ معرفی ابزار جمع آوری داده ها

در پژوهش حاضر از ابزار و دستگاه های زیر مورد استفاده قرار گرفت.

۱. دستگاه نوارگردان ویژه جوندگان ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان

۲. رطوبت سنج و دماسنج دیجیتال ساخت مدل AZ ۸۷۲۱ شرکت پارس الکتریک ایران

۳. کروномتر دیجیتال کیواند کیو ساخت چین با دقت ۰/۰۱ ثانیه جهت ثبت زمان

۴. ترازوی دیجیتالی ساخت کمپانی سارتاریاس آلمان و با حساسیت ۰/۰۰۱ گرم

۵. ابزارهای لازم جهت گرفتن نمونه های خونی و بافتی (زایلایزین، لوله آزمایش، کتامین، پنس، یخ خشک،

دیسیکاتور تیغ و دسته پیستوری، سرنگ ۱۰ سی سی، سرنگ های انسولینی، پایه لوله، پارافیل، قیچی،

سمپلیر و سر سمپلیر ساخت آلمان، میکروتیوپ شماره ۲ و...

۶. تردمیل ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان و مخصوص جوندگان

۷. وانا دیوم سولفات محصول مرک آلمان

۳-۵ روش اجرای آزمایش

۳-۵-۱ محیط انجام آزمایش

آزمودنی ها در طی مراحل پژوهش در گروه های مختلف در قفس های استاندارد، پلی کربنات شفاف به ابعاد ۳۰*۱۵*۱۵ سانتی متر ساخت شرکت صنایع رازی قرار گرفتند و در هر قفس ۲ رت با دمای محیط ۲ $\pm$ ۲۰ درجه سانتی گراد و رطوبت ۵ $\pm$ ۵۰ درصد به همراه تهویه مناسب و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ نگهداری شدند.

۳-۵-۲ تغذیه آزمودنی ها

غذای مورد نیاز آنها که از شرکت خوراک دام مینو صباح به صورت پلت تهیه شد و آب مورد نیاز آن ها نیز در بطری ۵۰۰ میلی لیتری، ویژه حیوانات آزمایشگاهی به صورت آزاد در اختیار آنان قرار گرفت. و جیره غذایی رت ها در جدول زیر نشان داده شده است.

جدول ۳-۱ تغذیه آزمودنی ها

ترکیب	مقدار در ۱۰۰ گرم جیره غذایی	مقدار در یک رت صد گرمی	کالری دریافتی درروز (کیلوکالری)
کربوهیدرات	۵۸٪	۲۹,۷۵	۱۴۸,۷۵
چربی	۲۸٪	۹,۸	۸۸,۲
پروتئین	۱۴٪	۴,۹	۲۴,۵
مجموع	۱۰۰٪	۴۴,۴۵	۲۶۱,۴۵

۳-۵-۳ برنامه تمرینی و نحوه اجرای آن

تمرینات استقامتی به مدت هشت هفته، بر روی تردمیل جوندگان (پنج باند، ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان) در آزمایشگاه حیوانات اجرا گردید. تمرینات شامل پنج روز در هفته بود، که به صورت فزاینده با

سرعت ۱۵ متر/دقیقه و مدت ۲۰ دقیقه آغاز شد و در هفته هشتم به سرعت ۳۰ متر/دقیقه و مدت ۳۵ دقیقه رسید (جدول ۱) (۱۰۴). به منظور تحریک موش های صحرایی برای دویدن، از محرک صوتی (مانند ضربه زدن به دیواره نوار گردان) استفاده شد؛ در جلسات اول از محرک صوتی همراه با محرک الکتریکی با ولتاژ کم، استفاده شد، در سایر جلسات به منظور رعایت نکات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی، پس از شرطی نمودن موش های صحرایی به همراه بودن دو محرک، فقط از محرک صوتی استفاده شد. در صورتی که حیوان سه بار به بخش شوک تردمیل وارد شده و شوک را به دویدن ترجیح می داد، تمرین حیوان در این مرحله به پایان می رسید (۱۴).

جدول ۳-۲ برنامه فعالیت استقامتی

زمان	آشناسازی ۵ روزه (هفته ۱)	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵	هفته ۶	هفته ۷	هفته ۸
سرعت [m/min]	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰	۳۰
مدت [min]	۲۰	۲۰	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰	۳۵	۳۵

۳-۵-۴ نحوه دیابتی کردن رت ها

آزمودنی ها قبل از تزریق محلول استرپتوزوتوسین، به مدت ۱۸ ساعت ناشتا بودند و مصرف آب بلامانع بود. از محلول بافری سیترات با اسیدیته ۴/۵ و غلظت ۲۰ میلی مولار استفاده شد. مقدار استرپتوزوتوسین تزریقی ۵۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان که به صورت تزریق درون صفاقی انجام شد. بعد از ۷۲ ساعت قند خون اندازه گیری شد و رت هایی که میزان قند خون آن ها بیشتر از ۳۰۰ mg/dl م بود دیابتی نوع ۱ در نظر گرفته شدند (۲۲).

۳-۵-۵ نحوه مصرف وانادیوم

عصاره وانادیوم سولفات (محصول مرک آلمان) با دوز یک میلی گرم در میلی لیتر، در آب مصرفی حیوانات محلول شده و آزادانه در اختیار آن ها قرار گرفت (۳۵).

۳-۵-۶ نحوه مصرف استویا

بخش های هوایی (شامل ساقه و برگ) گیاه استویا در آب مقطر حل شد، و در دمای چهل درجه سانتی گراد همراه با لرزش آهسته انکوبه شدند. بخش های محلول در آب با دور ۶۰۰۰ و به مدت ده دقیقه سانتریفیوژ شدند. قسمت های غیر محلول دور ریخته شد و بخش هایی که بر روی آب شناور شدند از طریق دستگاه تقطیر در خلا چرخان تغلیظ شده و برای استفاده پودر شدند، و بصورت روزانه با دوز ۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم با آب مصرفی موش ها محلول شد، و آزادانه در اختیار آن ها قرار گرفت (۲۲).

۳-۵-۷ نحوه نمونه گیری و اندازه گیری متغیرهای وابسته تحقیق

اندازه گیری وزن موش ها: در شروع، پس از خوراندن غذای پرجیره، و در پایان دوره، قبل از اینکه موش ها کشته شوند و نمونه برداری انجام شود، حیوانات به طور دقیق با ترازوی دیجیتالی که حساسیت تا دو رقم اعشار دارد وزن شده و اعدادی به دست آمدند بر حسب گرم ثبت شدند.

تغییرات هیستوپاتولوژی: در انتهای مطالعه، حیوانات به مدت ۱۲-۱۰ ساعت ناشتا نگه داشته شدند، بعد از آن وزن رت ها اندازه گیری شد و در پایان بیهوش شدند. بیهوشی از طریق تزریق درون صفاقی کتامین (شصت میلی گرم/کیلوگرم) و زایلوزین (پنج میلی گرم/کیلوگرم) با نسبت پنج به دو انجام شد. پس از بیهوشی بلافاصله بافت کبد برداشته شد. نمونه ها پس از این که جداسازی شدند در فرمالین ۱۰ درصد ثابت شدند و سپس برای انجام بافت شناسی آماده شدند. نمونه ها به مدت ۴۸ ساعت در محلول نگه داری شدند. پس از گذشت ۲۴ ساعت فرمالین تازه با فرمالین قبلی جایگزین شد. پس از تثبیت، با الکل آبگیری شد و با پارافین قالب گیری انجام شد. سپس، توسط میکروتوم مقاطع با ضخامت ۵ میکرون به صورت نمونه گیری

تصادفی و با فواصل یکنواخت و منظم تهیه شد. مقاطع میکروسکوپی انتخاب شده، پس از رنگ آمیزی ائوزین و همتوکسیلین توسط میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت و عکس برداری انجام شد.

۳-۶ روش های آماری و تجزیه و تحلیل

به منظور مقایسه وزن، ابتدا نرمال بودن داده ها به کمک آزمون کلموگروف-اسمیرنف^۱ انجام شد. و مقایسه میانگین های گروهی، توسط آزمون تحلیل واریانس یک طرفه^۲ و مقایسه دو به دو گروه ها به وسیله آزمون تعقیبی توکی^۳ انجام شد.

^۱ Kolmogorov-Smirnov

^۲ One-way analysis of variance (Anova)

^۳ Tukey post hoc test

فصل ۴: تجزیه و تحلیل یافته‌های تحقیق

۱-۴ مقدمه

در این فصل، اطلاعات به دست آمده با استفاده از روش های آمار تحلیلی و توصیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته شد. ابتدا اطلاعات توصیفی در مورد مشخصات آزمودنی ها و در انتها به آزمون فرضیه ها پرداخته می شود. اطلاعات جمع آوری شده نیز در قالب جدول ها و نمودارهای براساس محاسبات آماری و همچنین اهداف کلی و اختصاصی، داده ها تجزیه و تحلیل می شود.

۲-۴ یافته های توصیفی

یافته های توصیفی پژوهش در قالب تفسیر بافت شناسی نمونه های بدست آمده از بافت کبد در آزمودنی ها ارائه شده اند نمونه ها در ۷ گروه ؛ کنترل، دیابت، ورزش، مصرف وانادیوم، مصرف وانادیوم+ورزش، مصرف استویا، مصرف استویا+ ورزش قرار گرفتند. تعداد آزمودنی ها ۳۰ رت و مدت مطالعه هشت هفته در نظر گرفته شده است. متغیر های پژوهش، تغییرات کیفی سلول های هیپاتوسیت، ورید مرکز لوبولی، فضای سینوزوئیدی ، التهاب و پرخونی ،وزن و گلوکز خون قبل و بعد تزریق STZ می باشد. آمار توصیفی متغیر ها به تفکیک در شکل ها و جداول نشان داده شده است.

۱-۲-۴ بررسی میزان گلوکز

۷۲ ساعت پس از القای دیابت، قندخون اندازه گیری شد و موش هایی که قند خون آن ها بیشتر از ۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر بود دیابتی نوع ۱ در نظر گرفته شدند.

جدول ۱-۴ مقایسه گلوکز قبل و بعد از تزریق STZ

داده ها	گروه کنترل	پس از القای دیابت
	۱۱۷	۴۹۲
	۱۲۵	۵۸۳
	۱۱۵	۴۲۳
	۱۰۹	۵۵۹
	۱۲۰	۵۱۳

۴۸۷		گلوکز
۵۶۳		
۴۷۸		
۴۸۹		
۵۰۵		
۴۹۵		
۵۲۳		
۴۱۷		
۵۵۱		
۴۰۲		
۴۹۶		
۴۷۸		
۴۹۹		
۴۲۳		
۵۲۶		
۵۰۱		
۵۰۰		
۴۹۱		
۵۲۵		
۳۹۸		
۵۸۰		
۴۹۸		
۴۹۲,۰۷	۱۱۷,۲	میانگین
۵۰,۲۳	۵,۹۳	انحراف استاندارد

۲-۲-۴ مقایسه وضعیت میانگین وزن رت های نر ویستار گروه های

مورد بررسی

به منظور مقایسه وزن، ابتدا برای اثبات نرمال بودن داده ها از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. به منظور مقایسه میانگین های گروهی نیز، از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و برای مقایسه دو به دو گروه ها هم از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

۱-۲-۲-۴ آزمون کلموگروف-اسمیرنوف

جدول ۲-۴ نتایج آزمون کلموگروف-اسمیرنوف برای متغیرهای وزن (سطح معناداری $p>0.05$)

متغیر	گروه ها	شاخص آزمون	درجه آزادی	P
وزن	کنترل	۰,۲۴۱	۳۴	۰,۴۴
	دیابتی	۰,۱۴۴	۳۴	۰,۹۸
	وانادیوم	۰,۱۷۵	۳۴	۰,۹۲
	وانادیوم+ورزش	۰,۱۶۷	۳۴	۰,۹۴
	استویا	۰,۲۰۱	۳۴	۰,۷۶
	استویا+ورزش	۰,۱۷۹	۳۴	۰,۸۹
	ورزش	۰,۱۷۹	۳۴	۰,۸۹

برای بررسی نرمال بودن داده ها ما فرض صفر مبتنی براینکه توزیع داده ها نرمال است در سطح خطای ۰.۵/.

تست می کنیم. برای آزمون نرمالیت فرض های آماری به صورت زیر تنظیم می شود:

H_0 : توزیع داده های مربوط به متغیر وزن نرمال است.

H_1 : توزیع داده های مربوط به متغیر وزن نرمال نیست.

بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده در جدول ۲-۴ (آزمون کلموگروف-اسمیرنوف)، P به دست آمده

بزرگتر از ۰,۰۵ است، بنابراین دلیلی برای رد فرض صفر مبتنی بر اینکه داده نرمال است، وجود ندارد. به

عبارت دیگر توزیع داده ها نرمال است.

۲-۲-۲-۴ آزمون واریانس یک طرفه (ANOVA)

از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای مقایسه میانگین های گروهی استفاده می شود.

جدول ۳-۴ وزن پس از هشت هفته در گروه های کنترل و تجربی

(میانگین $\pm$ انحراف استاندارد) $p < 0.05$ و معنی داری در مقایسه با گروه کنترل ($p = 0.001$)

متغیر	گروه ها	میانگین	انحراف استاندارد	Df	F	P
وزن	کنترل	۲۹۴,۲۰	۲۴,۳۱	۶	۴۵۰,۷۰	۰,۰۰۱
	دیابتی	۱۳۸,۸۰	۵۹,۹۴			
	وانادیوم	۱۷۳,۲۰	۴۵,۸۲			
	وانادیوم+ورزش	۱۷۸,۰۰	۳۷,۴۰			
	استویا	۱۶۲,۲۰	۴۹,۰۳			
	استویا+ورزش	۱۶۸,۲۰	۴۳,۴۸			
	ورزش	۱۶۴,۴۰	۴۵,۱۹			

با توجه به جدول ۳-۴ و سطح معناداری (0.001) که از مقدار بحرانی آن یعنی 0.05 کوچکتر است، می توان با ۹۵ درصد اطمینان بیان کرد که بین وزن گروه های مورد بررسی تفاوت معناداری وجود داشته است.

۳-۲-۲-۴ آزمون تعقیبی توکی

در ادامه برای درک معنادار بودن تغییر وزن هر یک از گروه ها با گروه کنترل، وزن رت های نر ویستار مورد آزمایش به صورت دو به دو با گروه کنترل بوسیله آزمون تعقیبی توکی مقایسه شده است.

جدول ۴-۴ مقایسه وزن گروه ها با گروه کنترل

گروه ها	میانگین	اختلاف میانگین ها	P
کنترل	۲۹۴,۲۰	۱۵۵,۴۰	۰,۰۰۱
دیابتی	۱۳۸,۸۰		
کنترل	۲۹۴,۲۰	۱۲۱,۰۰	۰,۰۰۱
وانادیوم	۱۷۳,۲۰		
کنترل	۲۹۴,۲۰	۱۱۶,۲۰	۰,۰۰۱
وانادیوم+ورزش	۱۷۸,۰۰		
کنترل	۲۹۴,۲۰	۱۳۲,۰۰	۰,۰۰۱
استویا	۱۶۲,۲۰		
کنترل	۲۹۴,۲۰	۱۲۶,۰۰	۰,۰۰۱
استویا+ ورزش	۱۶۸,۲۰		
کنترل	۲۹۴,۲۰	۱۲۹,۸۰	۰,۰۰۱
ورزش	۱۶۴,۴۰		
دیابتی	۱۳۸,۸۰	-۱۵۵,۴۰	۰,۰۰۱
کنترل	۲۹۴,۲۰		
دیابتی	۱۳۸,۸۰	-۳۴,۴۰	۰,۰۰۱
وانادیوم	۱۷۳,۲۰		
دیابتی	۱۳۸,۸۰	-۳۹,۲۰	۰,۰۰۱
وانادیوم+ورزش	۱۷۸,۰۰		
دیابتی	۱۳۸,۸۰	-۲۳,۴۰	۰,۰۰۱

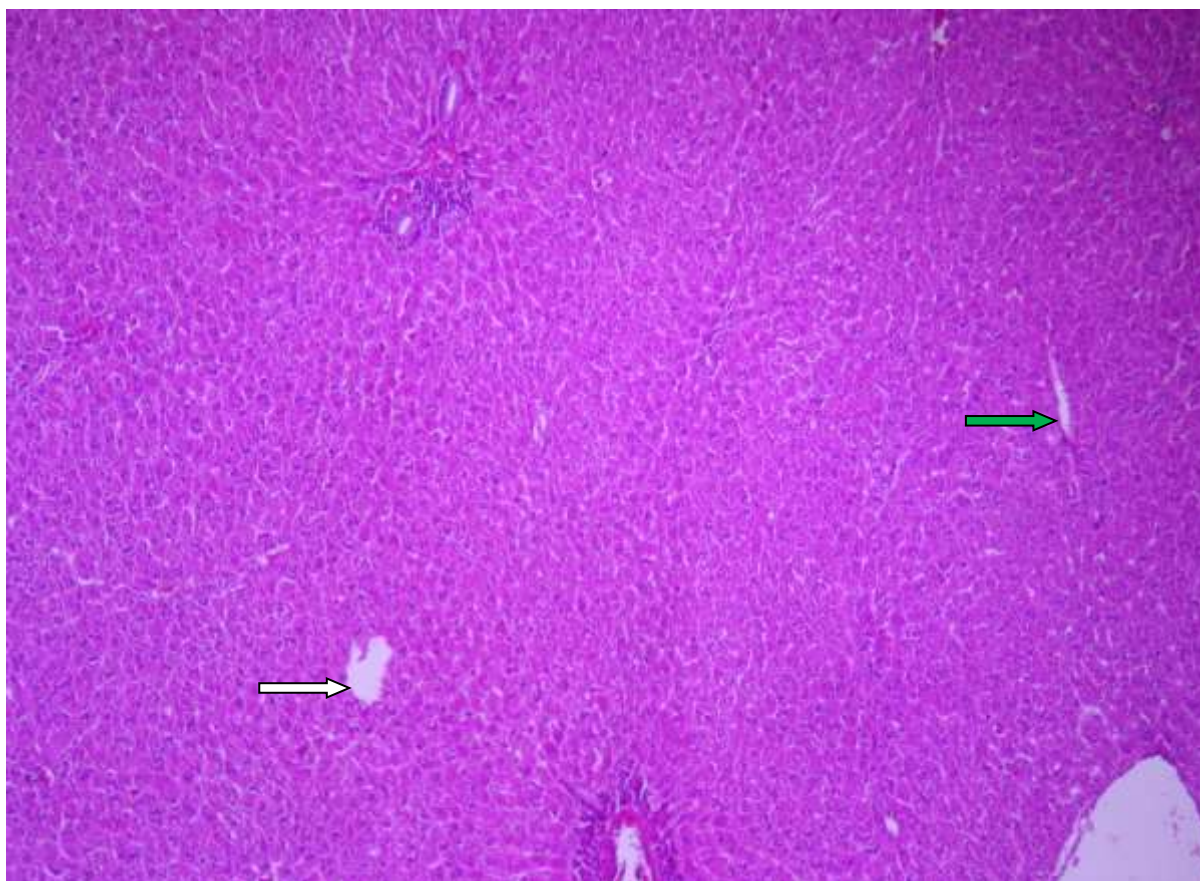
		۱۶۲,۲۰	استویا
۰,۰۰۱	-۲۹,۴۰	۱۳۸,۸۰	دیابتی
		۱۶۸,۲۰	استویا+ ورزش
۰,۰۰۱	-۲۵,۶۰	۱۳۸,۸۰	دیابتی
		۱۶۴,۴۰	ورزش
۰,۰۴	۶,۰۰	۱۶۸,۲۰	استویا+ ورزش
		۱۶۲,۲۰	استویا
۰,۰۱	۴,۸۰	۱۷۸,۰۰	وانادیوم+ورزش
		۱۷۳,۲۰	وانادیوم

داده های مندرج در جدول ۴-۴ به خوبی نشان می دهد که با توجه به سطوح معناداری بدست آمده یعنی ۰,۰۰۱ که از مقدار بحرانی آن یعنی ۰,۰۵ کوچکتر است، در تمامی موارد گروه های مورد آزمایش تفاوت معناداری از نظر وزن با گروه کنترل و گروه دیابت و همچنین تفاوت معنادار در گروه های مکمل با مکمل همراه با ورزش داشته اند. بنابراین مصرف وانادیوم به تنهایی، وانادیوم بعلاوه ورزش، استفاده استویا، استویا با ورزش و حتی ورزش به تنهایی موجبات کاهش معنادار وزن در مقایسه با گروه کنترل در رت های نر ویستار مورد بررسی شده است. و همچنین مصرف وانادیوم به تنهایی در مقایسه با وانادیوم+ورزش و مصرف استویا به تنهایی در مقایسه با استویا+ ورزش نیز موجب کاهش معنادار وزن شده است. و در تمامی گروه ها در مقایسه با گروه دیابتی افزایش معنادار وزن را موجب شده است.

۳-۴ تفسیر بافت شناسی نمونه های بدست آمده از بافت کبد

گروه کنترل:

در نمونه های گروه کنترل بافت کبد با ساختار منظم و انسجام کامل همراه با ستون های منظم از سلول های هپاتوسیستی که در اطراف وریدهای مرکز لوبولی^۱ قرار دارند. مشخصات وریدهای مرکز لوبولی (فلش سفید) و فضای سینوزوئیدی^۲ (فلش سبز) که در بین دستجات سلولی و خود سلول ها قرار دارند، طبیعی گزارش می شود. سلول های هپاتوسیت (فلش زرد) با هسته روشن و سیتوپلاسم اسیدوفیل^۳ قابل رویت بوده، و بین فضاهای سینوزوئیدی سلول های کوپفر^۴ (فلش سیاه) که ماکروفاژ^۵ کبدی به حساب می آیند، با هسته های تیره و کشیده همراه با تعداد و پراکندگی مناسب قابل رویت می باشند (شکل ۴-۱ و ۴-۲).



شکل ۴-۱ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه کنترل. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین×۱۰۰)

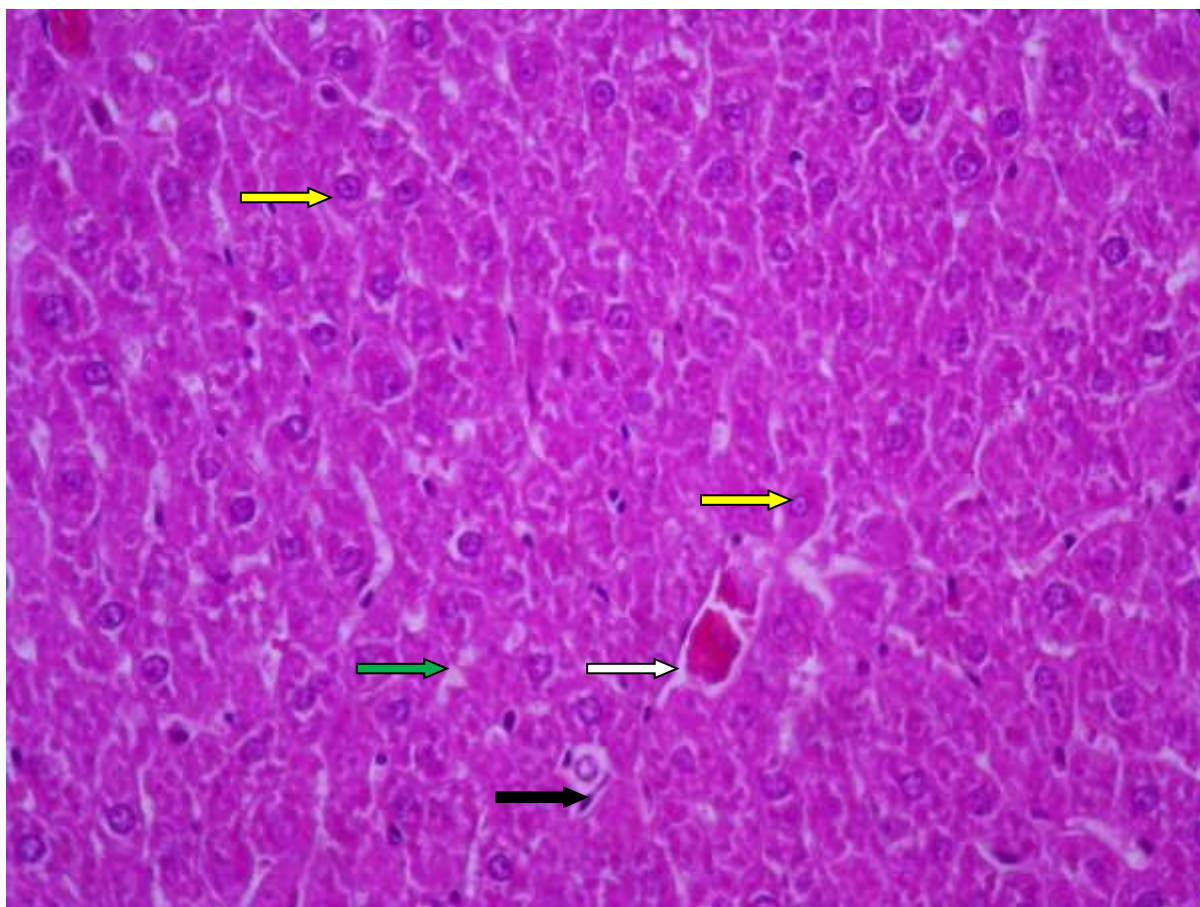
^۱Lobular center veins

^۲Sinusoidal space

^۳Acidophilic cytoplasm

^۴Kupffer cells

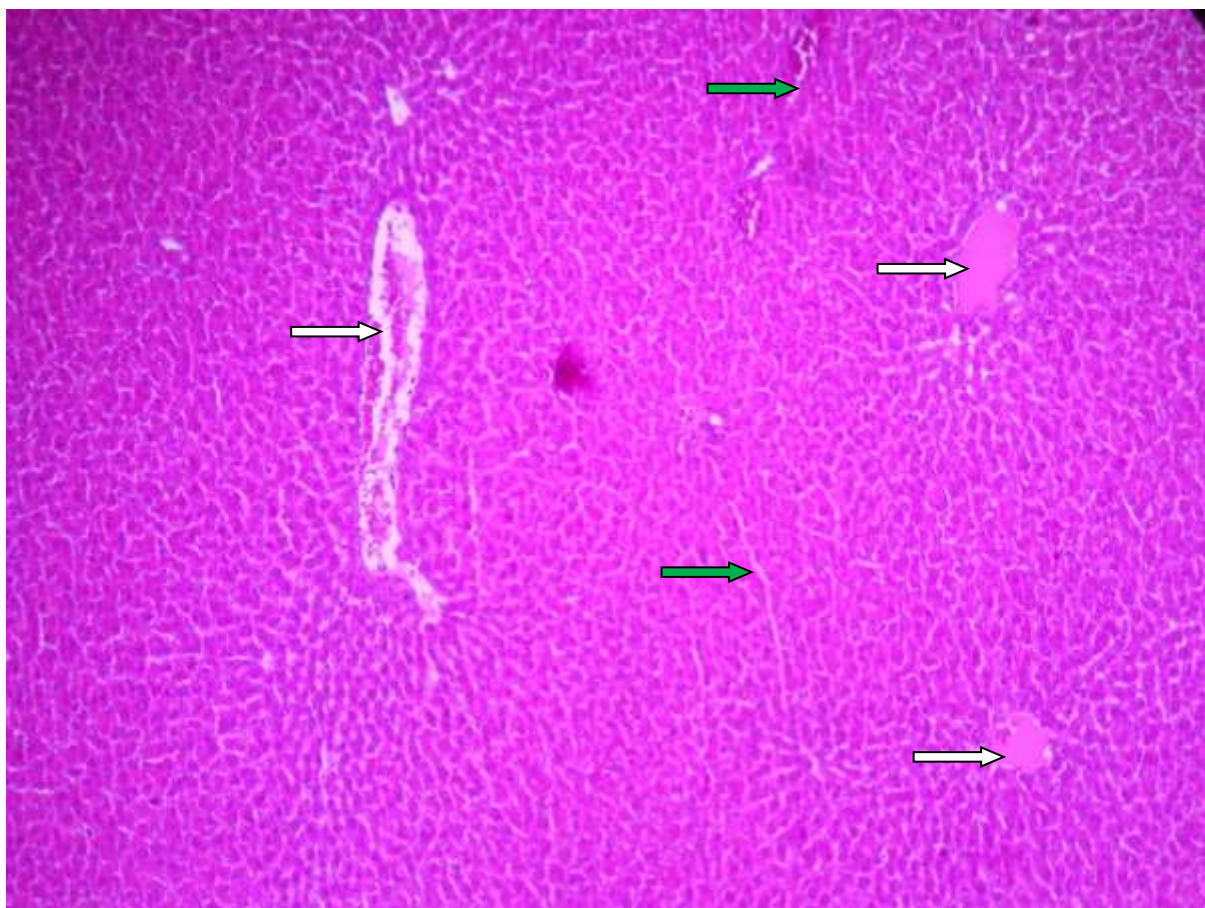
^۵Macrophage



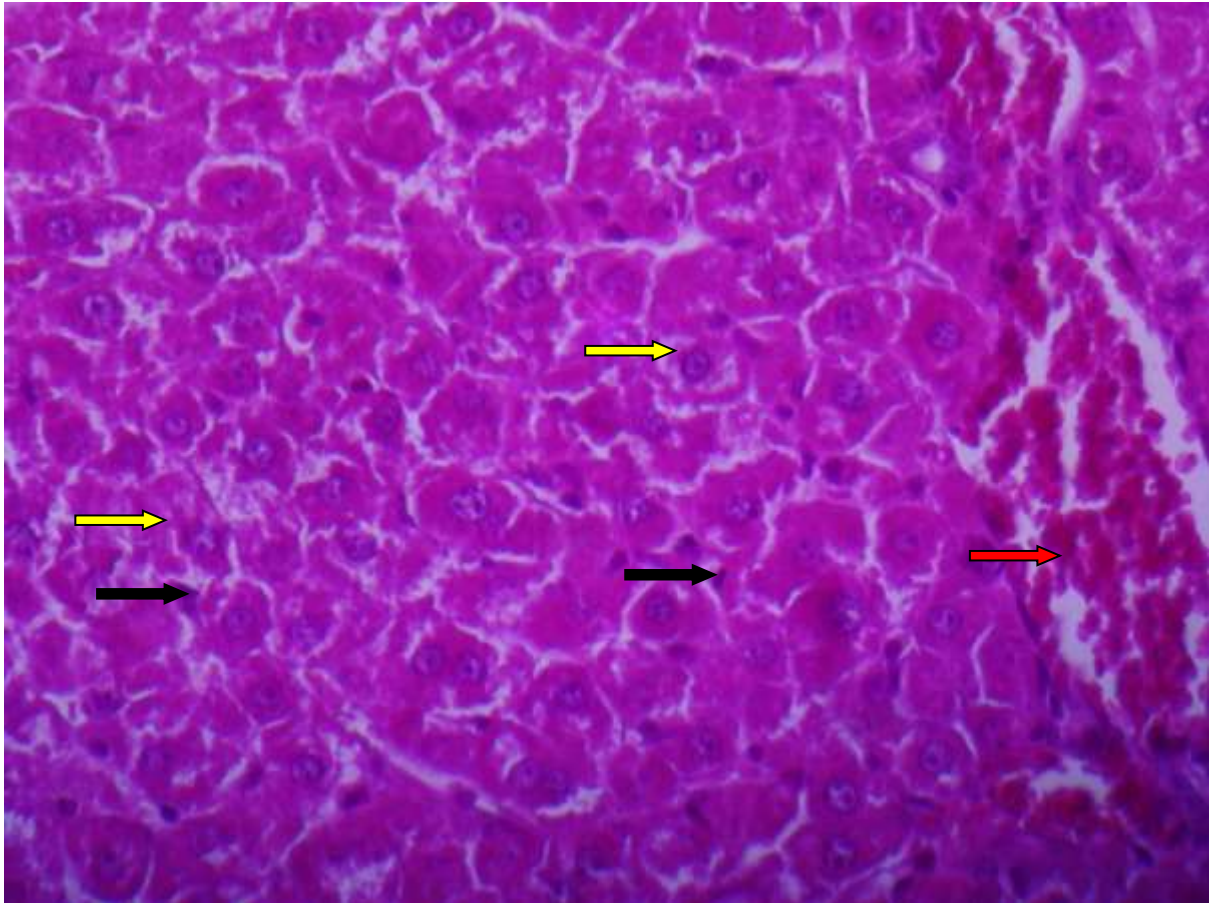
شکل ۴-۲ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه کنترل. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

گروه دیابت:

در نمونه های گروه دیابتی بافت کبد همراه با درجاتی از تغییر در نواحی مختلف می باشد، به طوریکه وریدهای مرکز لوبولی (فلش سفید)، با انباشتگی خونی و اتساع دیده شده، و فضاهای سینوزوئیدی (فلش سبز) نیز دارای اتساع و وجود خون و سلول های روند التهاب می باشند. هپاتوسیت ها (فلش زرد) درجاتی از تغییرات واکوئولار و دژنراتیو را نشان می دهند. تعداد سلول های کوپفر (فلش سیاه) زیاد، و میزانی از خون بصورت منتشر در نواحی مختلف بافت کبد دیده می شود (شکل ۴-۳ و ۴-۴).



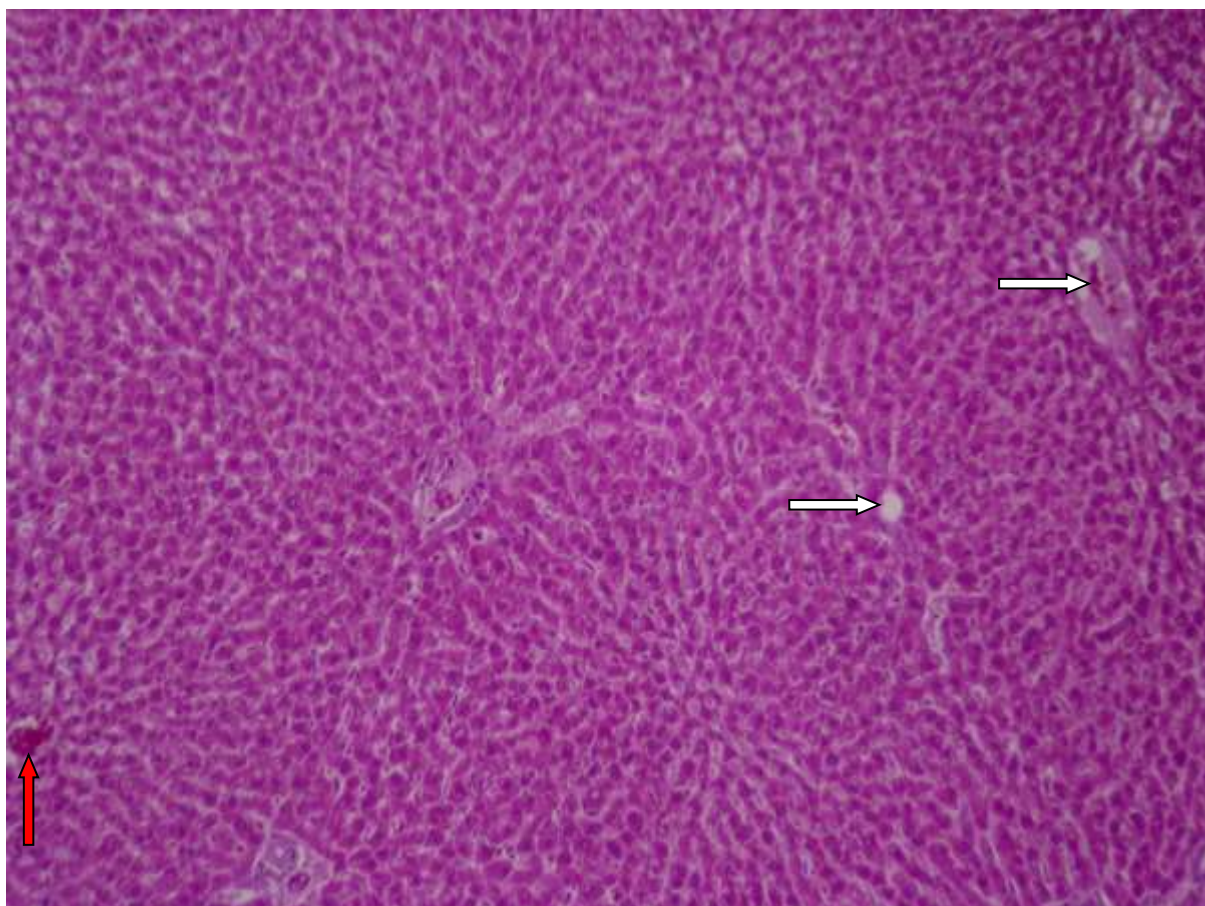
شکل ۳-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه دیابت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$)



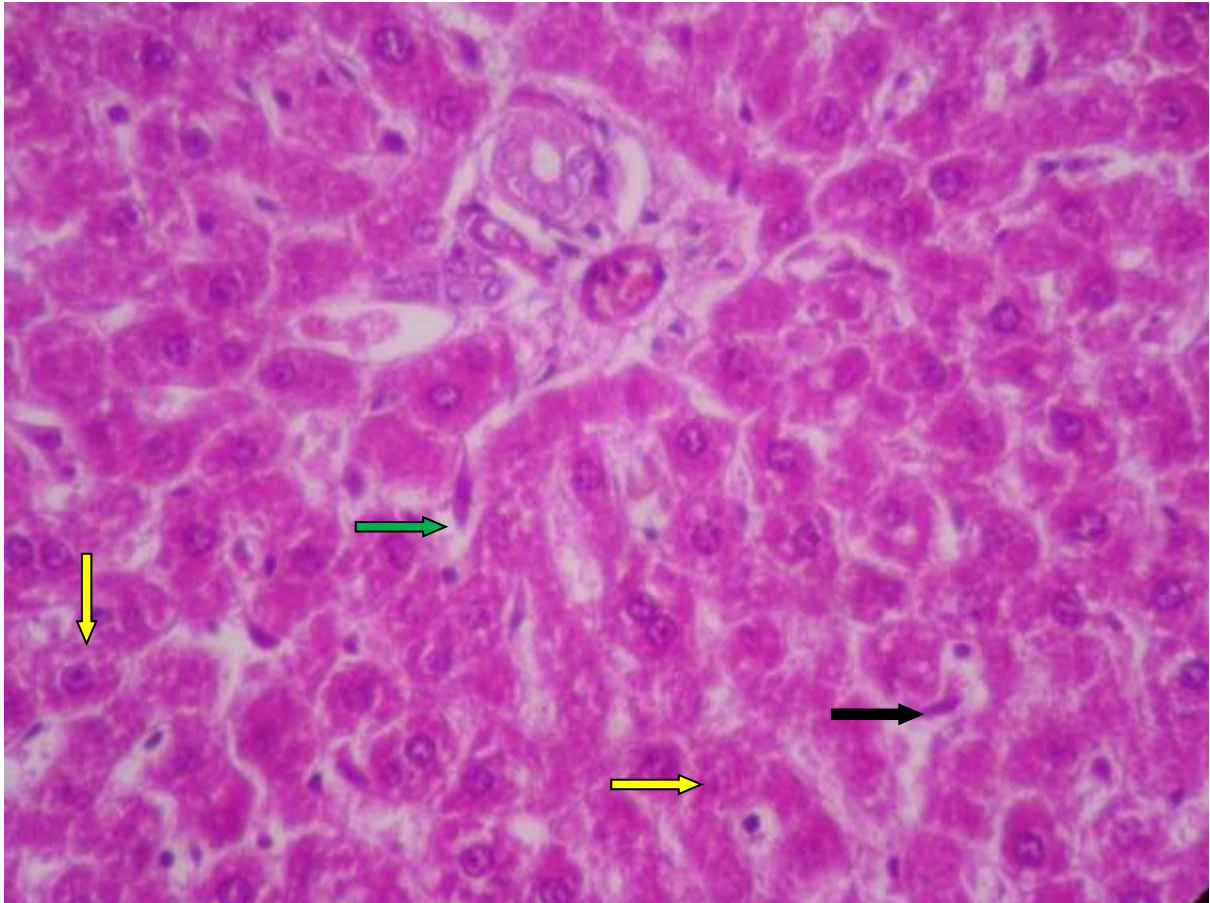
شکل ۴-۴ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه دیابت. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

گروه ورزش:

در نمونه های گروه تمرین استقامتی تنها اندکی پرخونی (فلش قرمز) در برخی نواحی بافت کبد را نشان می دهد. وریدهای مرکز لوبولی (فلش سفید) در برخی نواحی با اندکی اتساع همراه بوده، اما فضای سینوزوئیدی (فلش سبز) و تعدا سلول های کوپفر (فلش سیاه) نرمال است. تعداد اندکی از سلول های هپاتوسیت نیز درجاتی از تغییرات واکوئلار و سیتوپلاسمی را نمایان ساخته اند (فلش زرد) (شکل ۴-۵ و ۴-۶).



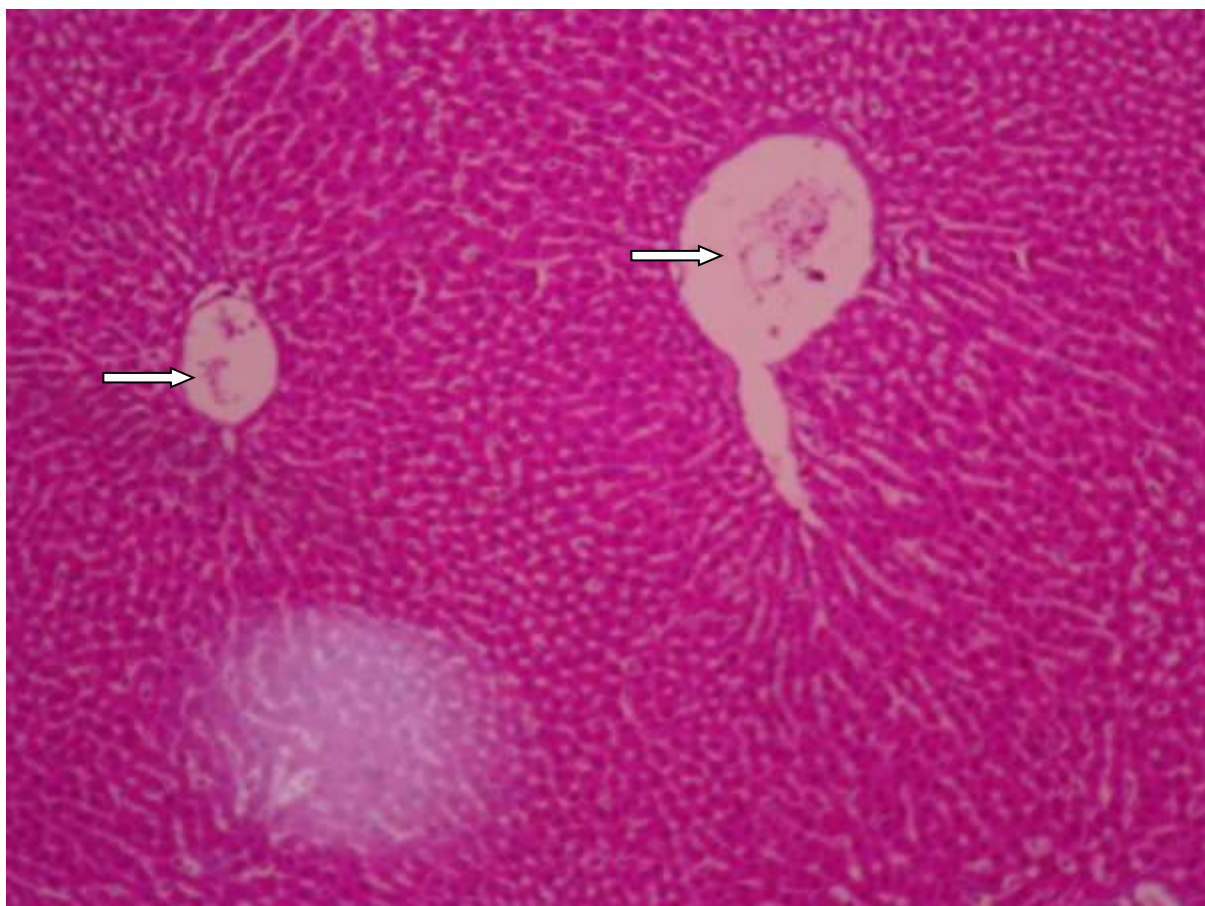
شکل ۴-۵ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$)



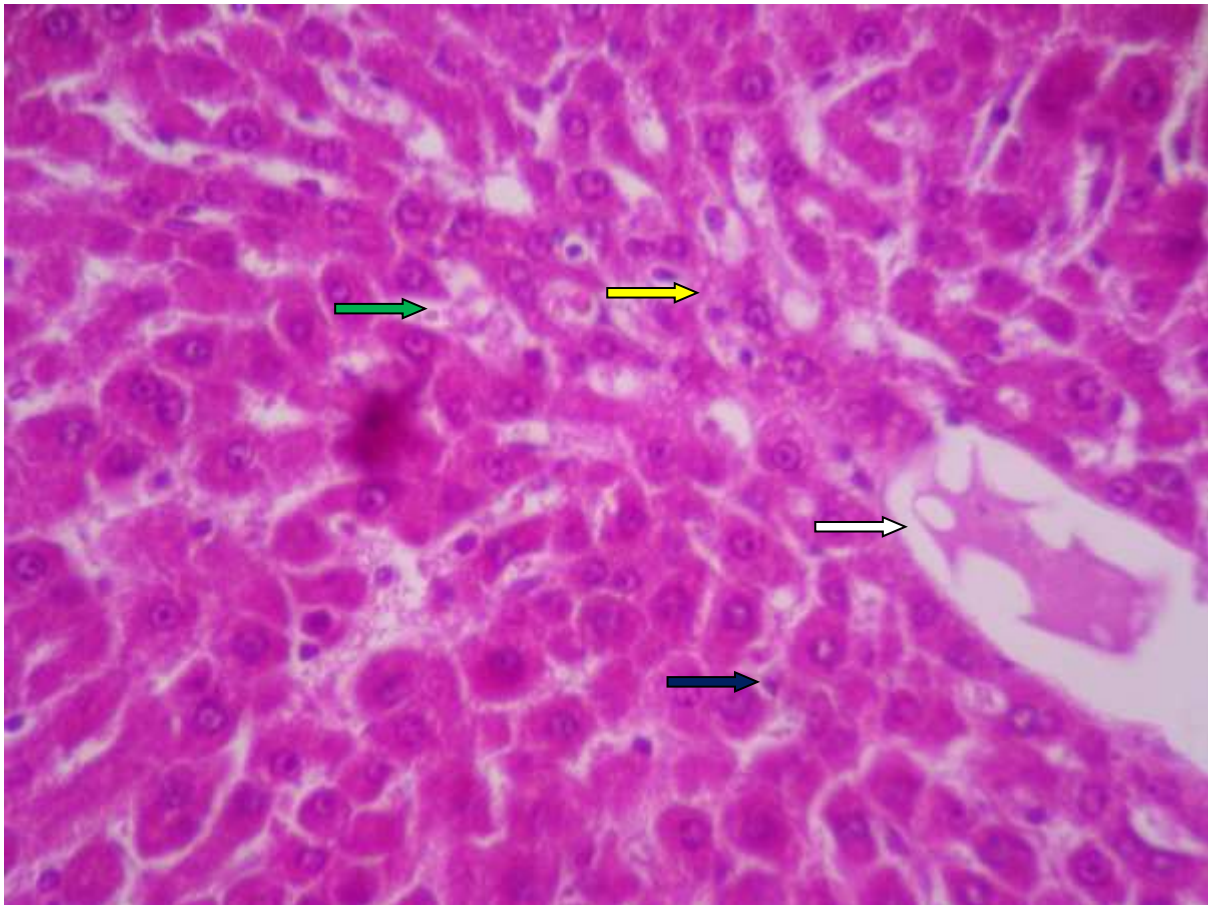
شکل ۴-۶ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

گروه وانادیوم:

در نمونه های کبد گروه وانادیوم، وریدهای مرکز لوبولی (فلش سفید) دارای افزایش اندازه و تجمع خونی و سلولی می باشند. مشخصات فضای سینوزوئیدی (فلش سبز) با اندکی اتساع همراه بوده، و سلول های کوپفر (فلش سیاه) نیز با تعداد مناسب و شکل نرمال دیده می شوند. همچنین تعدادی از هپاتوسیت (فلش زرد) اندکی تغییرات واکوئلار را نشان می دهند (شکل ۴-۷ و ۴-۸).



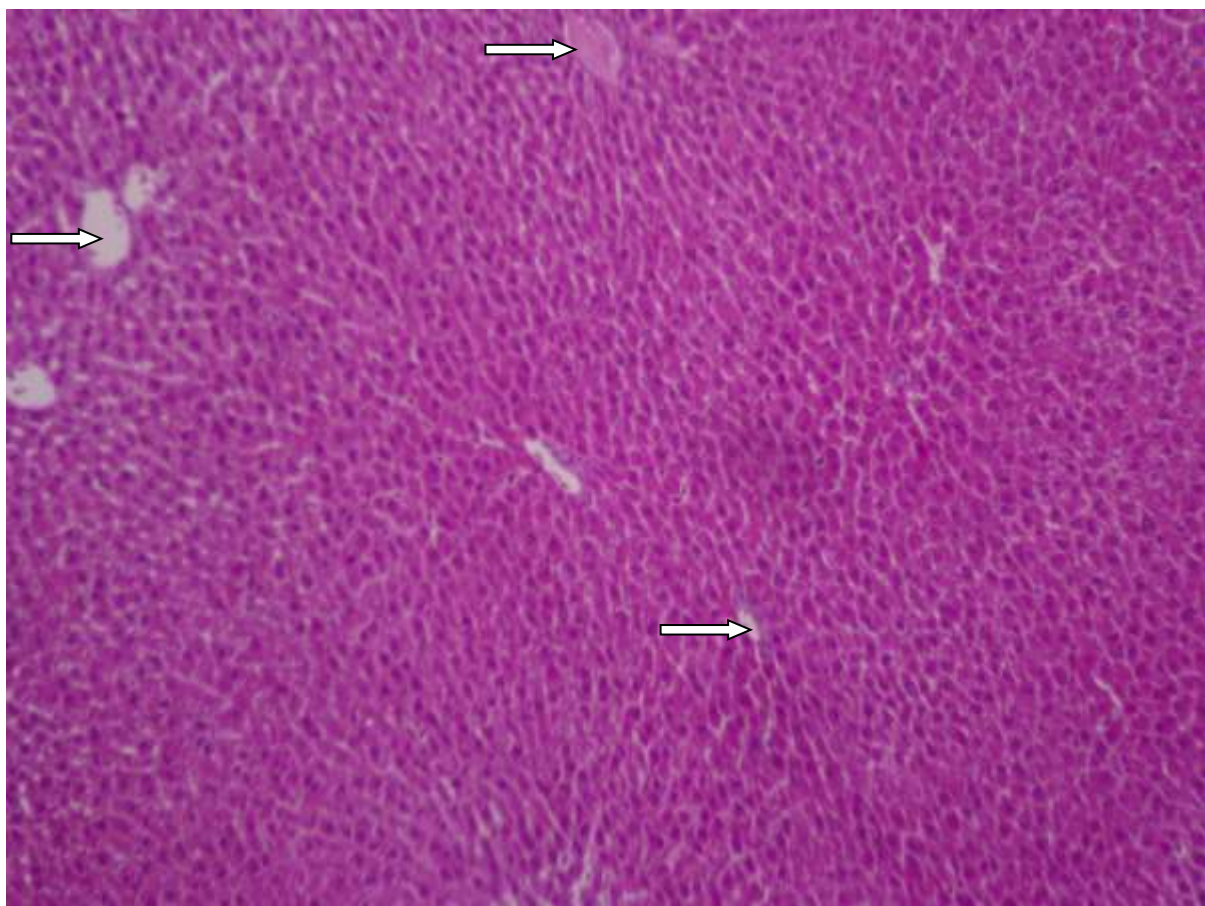
شکل ۴-۷ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه وانادیوم. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$)



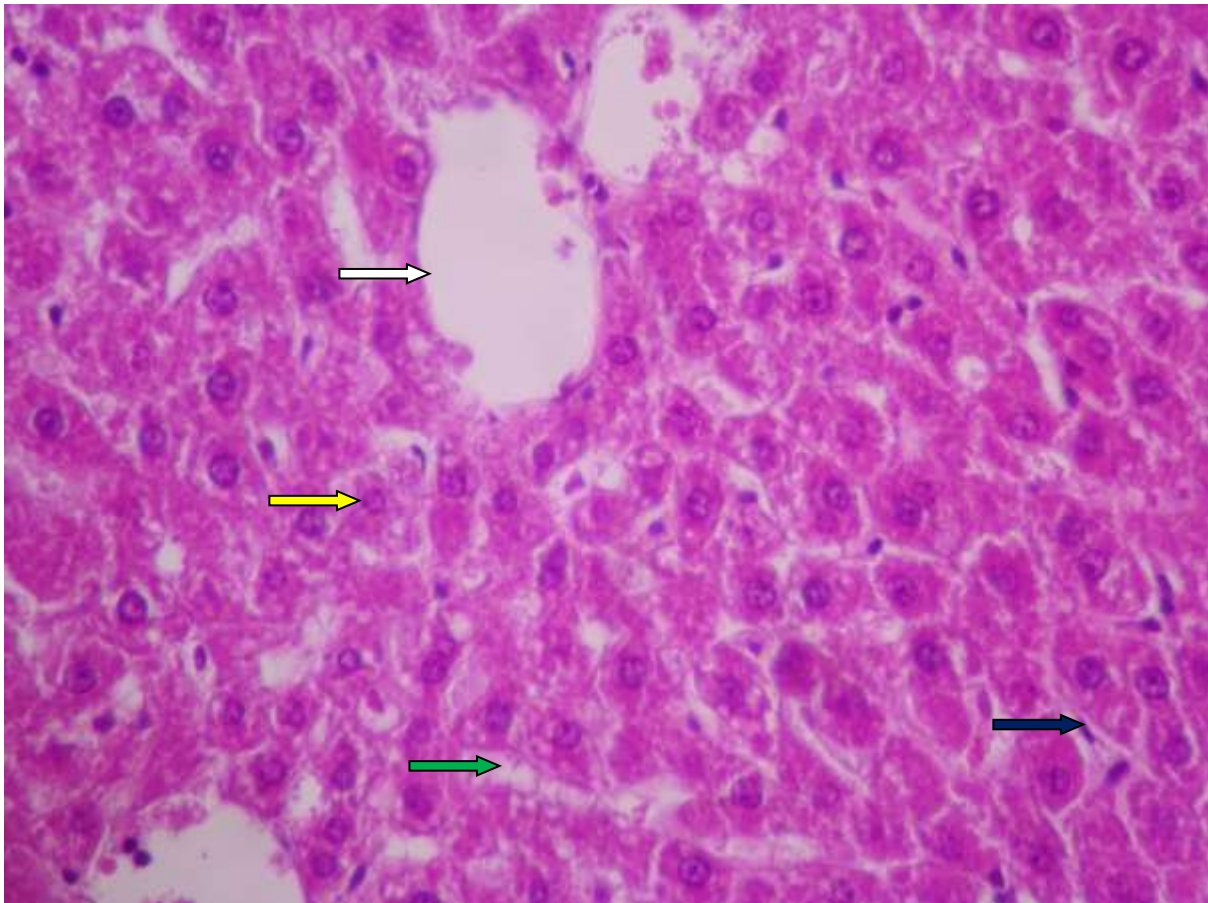
شکل ۴-۸ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه وانادیوم. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

گروه وانادیوم و ورزش:

در نمونه های بافت کبد گروه وانادیوم و فعالیت استقامتی، کبد دارای وریدهای مرکز لوبولی (فلش سفید) با اندازه های یکنواخت و مناسب، همراه با پراکندگی نرمال هستند. در برخی از سلول های هیپاتوسیت (فلش زرد) اندکی تغییرات واکوئولار دیده شده، و مشخصات فضای سینوزوئیدی (فلش سبز) مناسب و تعداد و شکل سلول های کوپفر (فلش سیاه) نیز نرمال است (شکل ۴-۹ و ۴-۱۰).



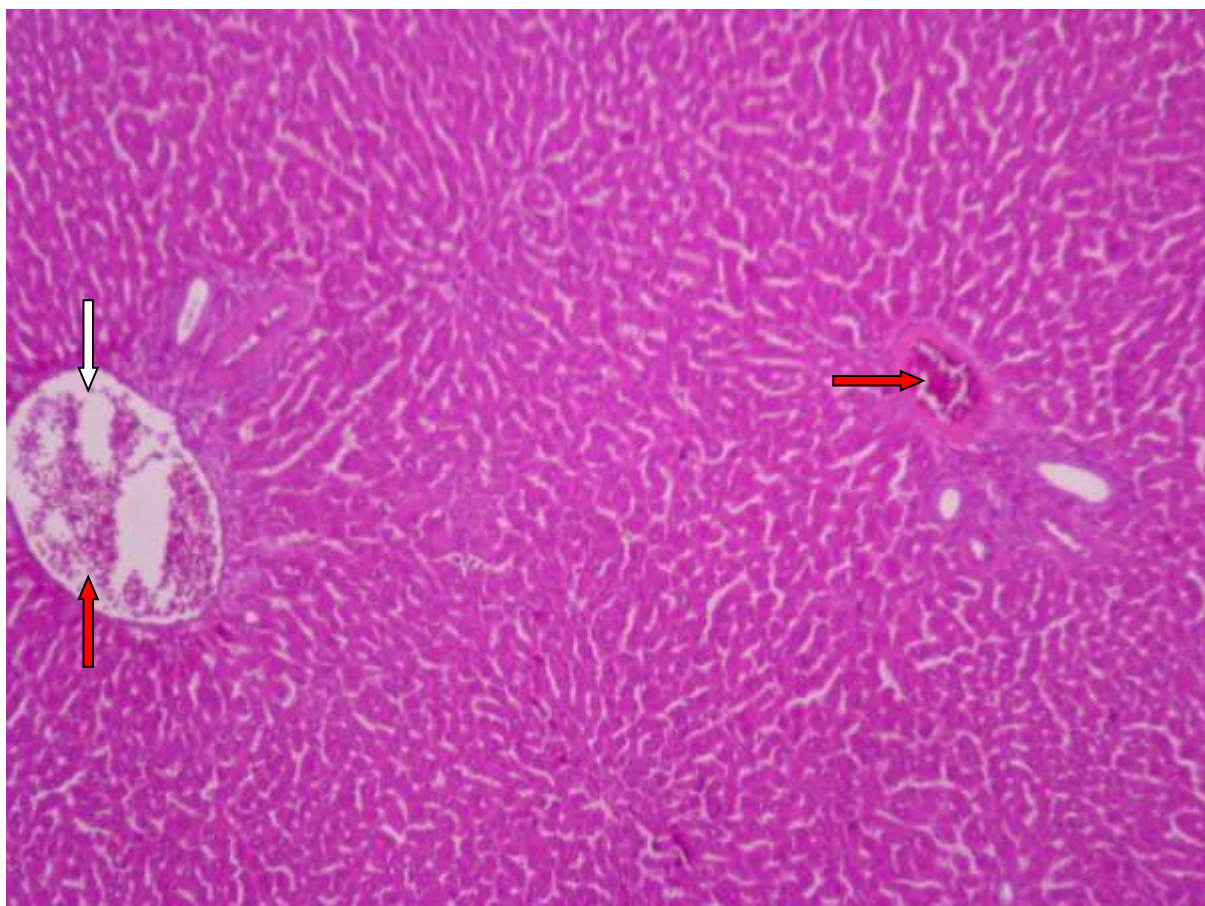
شکل ۴-۹ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه وانادیوم و ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین $\times 100$)



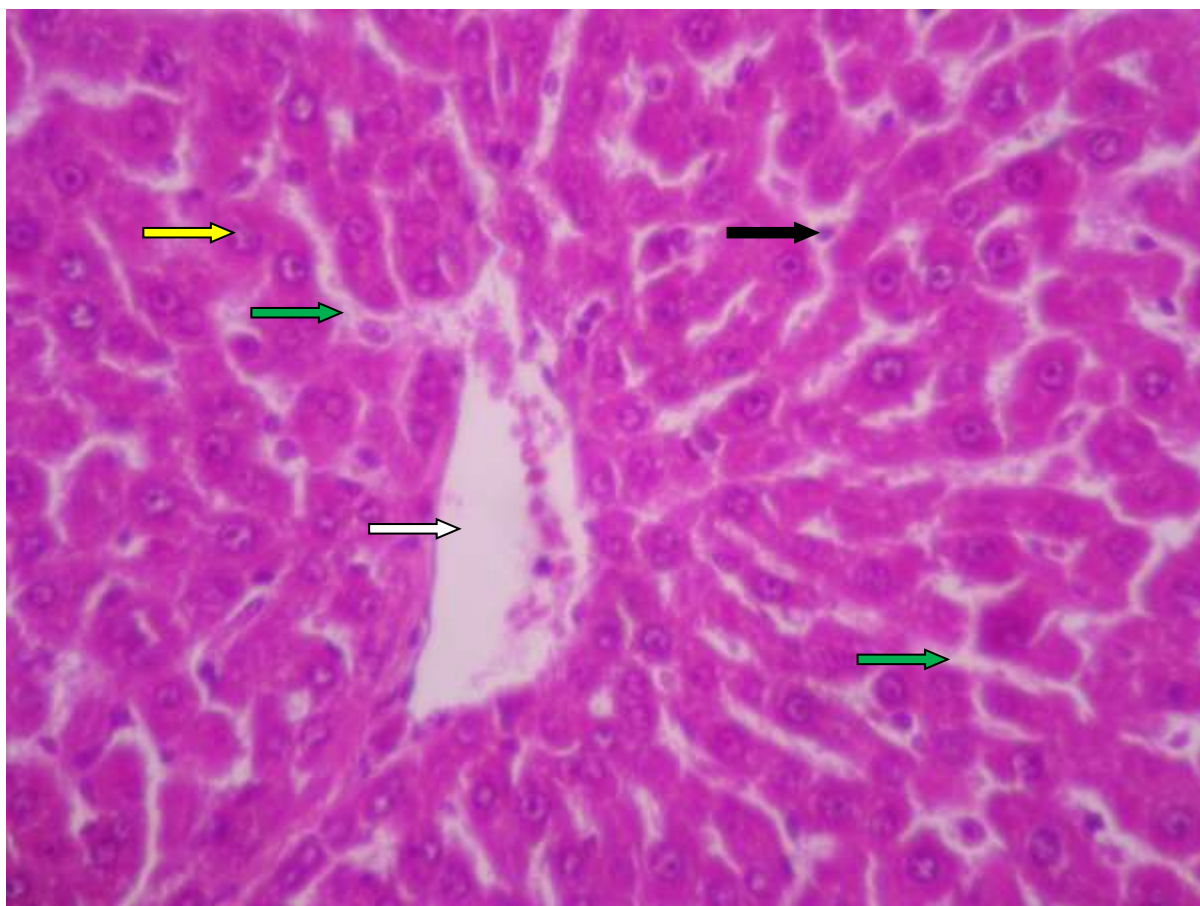
شکل ۴-۱۰ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه وانادیوم و ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

گروه استویا:

نمونه های بافت کبد گروه استویا، دارای وریدهای مرکز لوبولی (فلش سفید) با اندازه های متفاوت و بزرگ شدگی و احتباس خونی می باشد (فلش قرمز). هپاتوسیت ها (فلش زرد) و سلول های کوپفر (فلش سیاه) مشخصات طبیعی داشتند، اما در برخی نواحی فضای سینوزوئیدی اندکی اتساع (فلش سبز) را نشان می دهد (شکل ۴-۱۱ و ۴-۱۲).



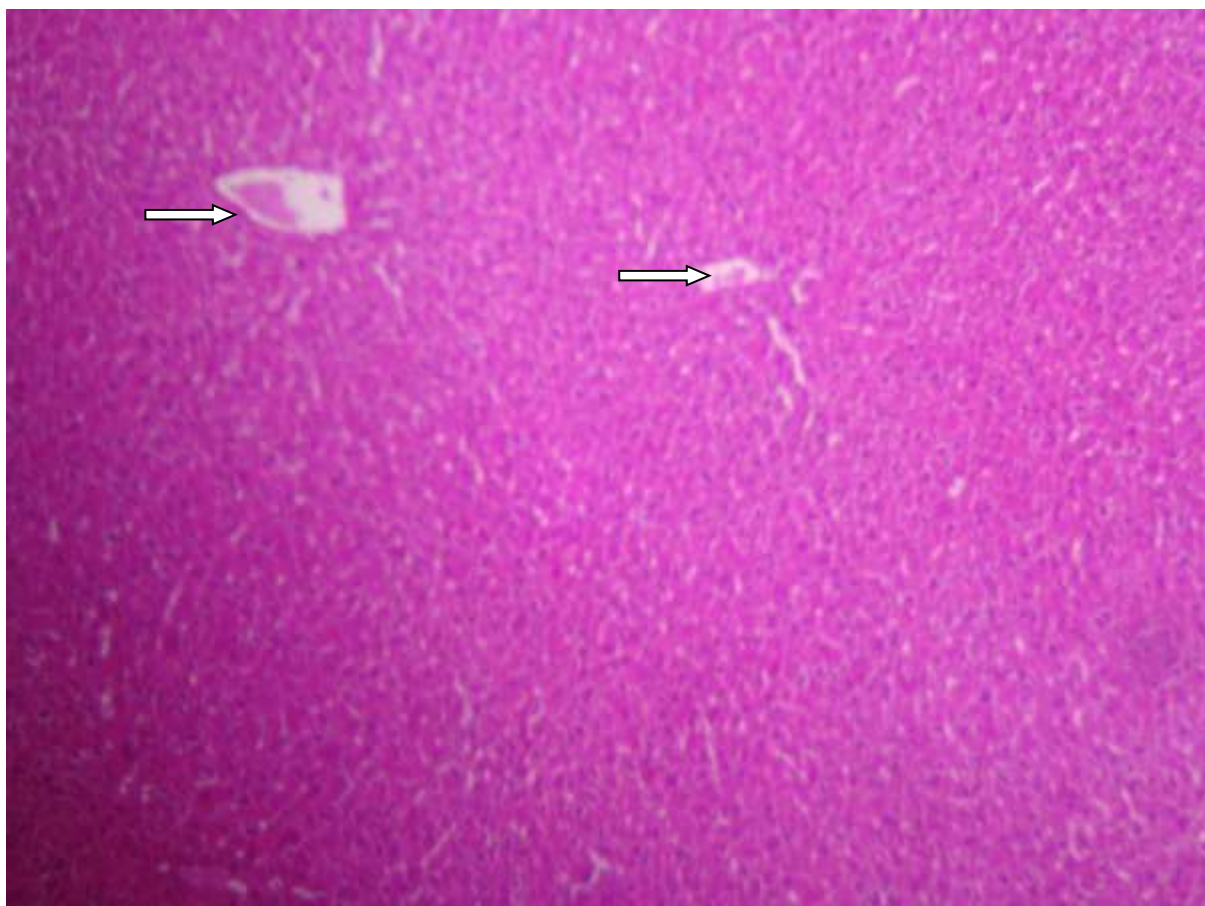
شکل ۴-۱۱ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه استویا. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$)



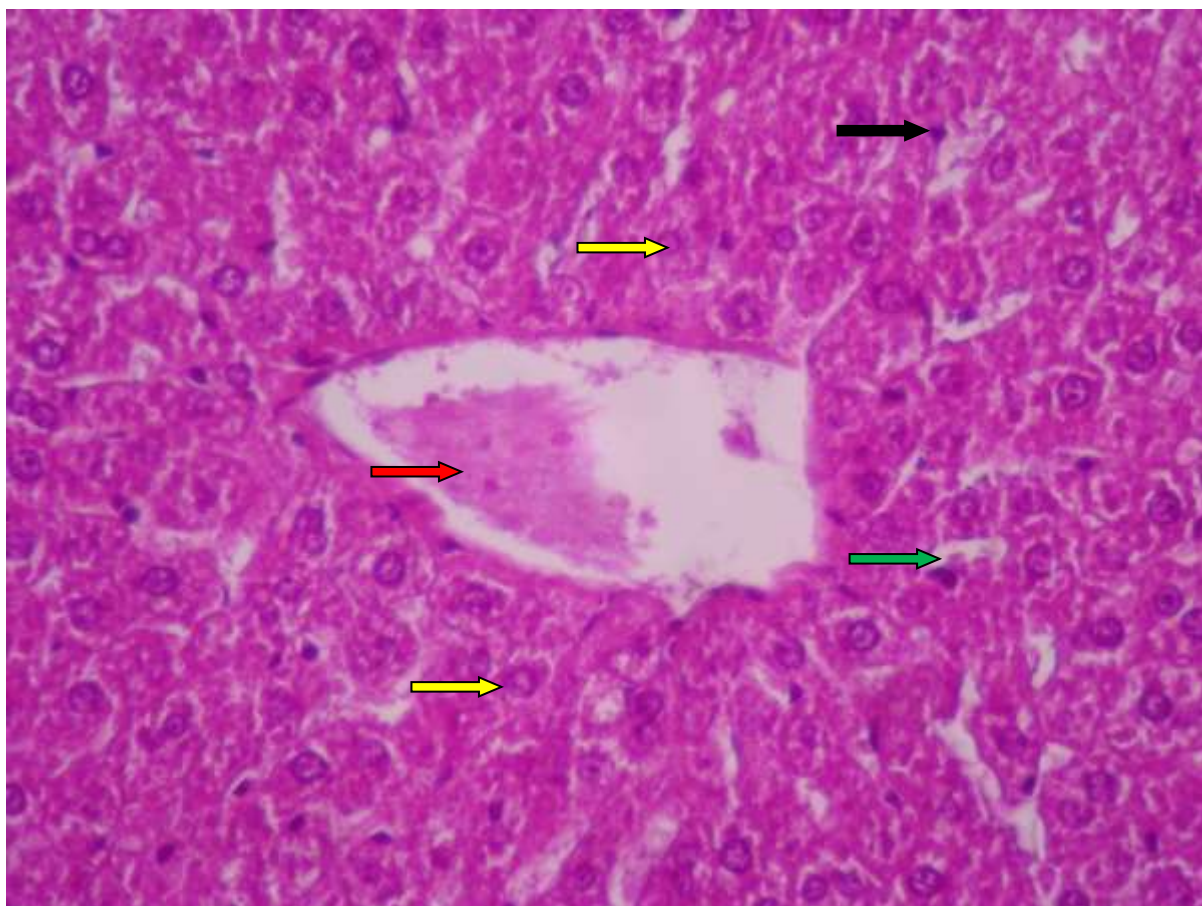
شکل ۴-۱۲ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه استویا. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

گروه استویا و فعالیت استقامتی:

در نمونه های بافت کبد گروه استویا و فعالیت استقامتی در مقایسه با گروه کنترل، اتساع در برخی از وریدهای مرکز لوبوبی (فلش سفید) بیشتر دیده می شود، که در برخی موارد نیز با تجمع مقداری مایع (فلش قرمز) همراه است. فضای سینوزوئیدی (فلش سبز) و سلول های کوپفر دارای شکل و تعداد مناسبی هستند (فلش سیاه). سلول های کبدی (فلش زرد) نیز با مشخصات سلولی طبیعی و سیتوپلاسم و هسته نرمال مشاهده می شوند (شکل ۴-۱۳ و ۴-۱۴).



شکل ۴-۱۳ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه استویا و ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$)



شکل ۴-۱۴ مقطع بافت شناسی کبد موش گروه استویا و ورزش. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین×۴۰۰)

۴-۴ آزمون فرضیه های پژوهش

در این بخش به تجزیه و تحلیل داده های به دست آمده برای آزمون فرضیه های پژوهش پرداخته شده است. لازم به ذکر است که در این بخش تغییرات مشاهده شده بین صفر تا ۳ درجه بندی شده است. عدد صفر نشانگر عدم مشاهده تغییر، عدد ۱ نشان دهنده تغییرات خفیف (۳۳ درصد)، عدد ۲ نشان دهنده تغییرات متوسط (۶۶ درصد)، و عدد ۳ بیانگر تغییرات شدید (۹۹ درصد) می باشند.

فرضیه اول: دیابت نوع ۱ بر بافت کبد رت های نر ویستار موثر است.

جدول ۴-۵ مقایسه بافت کبد گروه کنترل و گروه دیابت

گروه	سلول های هپاتوسیت	ورید مرکز لوبولی	فضای سینوزوئیدی	التهاب و پر خونی
کنترل	۰	۰	۰	۰
دیابت	۲	۲	۲	۱

داده های درج شده در جدول ۴-۵ نشان می دهد که گروه کنترل هیچ تغییری در فرآیند آزمایش نداشته است و در تمام فاکتورها عدد صفر را به خود اختصاص داده است که نشان دهنده هیچگونه تغییری نیست. در گروه دیابت، دیابتی کردن رت های نر ویستار باعث تغییر در تمام فاکتورها شده است ، اما با توجه به درجات به دست آمده میزان تاثیر دیابت بر سلول های هپاتوسیت ، ورید مرکز لوبولی و فضای سینوزوئیدی متوسط و بر التهاب و پر خونی خفیف بوده است.

فرضیه دوم: فعالیت استقامتی بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی موثر است.

جدول ۴-۶ مقایسه بافت کبد گروه دیابت با گروه فعالیت استقامتی

گروه	سلول های هپاتوسیت	ورید مرکز لوبولی	فضای سینوزوئیدی	التهاب و پر خونی
دیابت	۲	۲	۲	۱
فعالیت استقامتی	۱	۱	۰	۱

با توجه به داده های به دست آمده در جدول ۴-۶ ورزش توانسته بر روی بافت کبد تاثیر گذار باشد و سلول های هپاتوسیت و ورید مرکز لوبولی را از ۲ به ۱ برساند و فضای سینوزوئیدی را از ۲ به صفر برساند. در نتیجه میتوان گفت در گروه اول و دوم اثری را که دیابت بر این دو گروه داشته بهبود بخشیده و در گروه سوم ورزش تاثیرات دیابت را به طور کامل ترمیم نموده است ولی بر التهاب و پر خونی تاثیری نداشته است.

فرضیه سوم: وناادیوم بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی موثر است.

جدول ۷-۴ مقایسه بافت کبد گروه دیابت و گروه وناادیوم

گروه	سلول های هیپاتوسیت	ورید مرکز لوبولی	فضای سینوزوئیدی	التهاب و پرخونی
دیابت	۲	۲	۲	۱
وناادیوم	۱	۱	۰	۱

همانگونه که داده های مندرج در جدول ۷-۴ نشان می دهد، وناادیوم توانسته است در سه گروه اول تغییراتی ایجاد کند، در دو گروه اول یعنی سلول هیپاتوسیتی و ورید مرکز لوبولی عدد ۲ را به ۱ تبدیل نموده و در گروه سوم عدد را از ۲ به صفر تبدیل نماید . بنابراین وناادیوم در سه گروه اول توانسته تاثیرات دیابت را بهبود بخشد ولی بر التهاب و پرخونی تاثیری نداشته است.

فرضیه چهارم: وناادیوم و فعالیت استقامتی بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی موثر است.

جدول ۸-۴ مقایسه بافت کبد گروه دیابت با گروه وناادیوم+ فعالیت استقامتی

گروه	سلول های هیپاتوسیت	ورید مرکز لوبولی	فضای سینوزوئیدی	التهاب و پرخونی
دیابت	۲	۲	۲	۱
وناادیوم و فعالیت استقامتی	۱	۰	۰	۰

با توجه به داده های درج شده در جدول ۸-۴ می توان دریافت که مصرف وناادیوم و انجام فعالیت استقامتی به طور همزمان توانسته در تمام گروه ها تغییرات بسزایی را ایجاد کند. در زمینه سلول های هیپاتوسیت توانسته عدد ۲ را به ۱ تبدیل کند و در گروه دوم و سوم عدد ۲ را به صفر و در زمینه التهاب و پرخونی عدد ۱ را به صفر تبدیل نموده و وضعیت بافت کبد را در تمامی گروه ها بهبود بخشد.

فرضیه پنجم: استویا بر یافت کبد رت های نر ویستار دیابتی موثر است.

جدول ۹-۴ مقایسه بافت کبد گروه دیابت با گروه استویا

گروه	سلول های هپاتوسیت	ورید مرکز لوبولی	فضای سینوزوئیدی	التهاب و پرخونی
دیابت	۲	۲	۲	۱
استویا	۰	۲	۰	۱

با توجه به داده های جدول ۹-۴ مصرف گیاه استویا فقط بر سلول های هپاتوسیت و فضای سینوزوئیدی موثر بوده است و توانسته است آن را بهبود بخشد ولی بر ورید مرکز لوبولی و التهاب و پرخونی تاثیری نداشته است.

فرضیه ششم: استویا و فعالیت استقامتی بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی موثر است.

جدول ۱۰-۴ مقایسه بافت کبد گروه دیابت با گروه استویا+ فعالیت استقامتی

گروه	سلول های هپاتوسیت	ورید مرکز لوبولی	فضای سینوزوئیدی	التهاب و پرخونی
دیابت	۲	۲	۲	۱
استویا و فعالیت استقامتی	۰	۱	۰	۱

همانطور که در جدول ۱۰-۴ آمده است مصرف همزمان استویا و انجام فعالیت استقامتی در تمامی فاکتورها به جز التهاب و پرخونی موثر بوده است و توانسته است سلول های هپاتوسیت و فضای سینوزوئیدی را با دو درجه و ورید مرکز لوبولی را با ۱ درجه در رت های نر دیابتی تغییر دهد و به وضعیت بهتری برساند .

فصل ۵: خلاصه، نتیجه گیری و پیشنهادها

۵-۱ خلاصه

هدف اصلی از انجام این پژوهش، بررسی تاثیر وانادیوم، استویا و فعالیت استقامتی بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی نوع ۱ بوده است. در همین راستا ۶ فرضیه در نظر گرفته شده است:

- ۱- دیابت نوع ۱ بر بافت کبد رت های نر ویستار موثر است.
 - ۲- فعالیت های استقامتی بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی نوع ۱ موثر است.
 - ۳- وانادیوم بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی نوع ۱ موثر است.
 - ۴- وانادیوم و فعالیت های استقامتی بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی نوع ۱ موثر است.
 - ۵- استویا بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی نوع ۱ موثر است.
 - ۶- استویا و فعالیت های استقامتی بر بافت کبد رت های نر ویستار دیابتی نوع ۱ موثر است.
- در این پژوهش، روش تحقیق براساس ماهیت موضوع از نوع تجربی-آزمایشگاهی بوده است. نمونه های مورد آزمایش در این تحقیق رت های ویستار در سن ۶ تا ۸ هفته بودند و در محیط آزمایشگاه مورد مطالعه قرار گرفتند. در این پژوهش برای تجزیه و تحلیل داده های مربوط به وزن از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و برای مقایسه دو به دو گروه ها با گروه کنترل از آزمون تعقیبی توکی استفاده شده است.

۵-۲ بحث و بررسی

مطالعه ی حاضر نشان داد که پس از القای دیابت نوع ۱ از طریق تزریق STZ ، کاهش معناداری در مقادیر وزن موش ها در مقایسه با گروه کنترل ایجاد شد، به این صورت که پس از اجرای هشت هفته فعالیت استقامتی، و مصرف مکمل های وانادیوم و استویا به تنهایی و همراه با ورزش، کاهش معناداری در وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل سالم، و افزایش غیرمعناداری در مقایسه با گروه دیابتی مشاهده شد.

مصرف مکمل وانادیوم همراه با اجرای فعالیت استقامتی موجب کاهش معنی دار وزن بدن گردید. و نیز دریافت استویا همراه با اجرای فعالیت ورزشی در مقایسه با گروه استویا، تاثیر معنی داری بر وزن بدن داشت.

اجرای فعالیت استقامتی و دریافت همزمان استویا در مقایسه با گروهی که تنها استویا را مصرف نمودند منجر به کاهش معنی دار وزن بدن شد. دیابت قندی نوع ۱ در انسان موجب کاهش شدید سطح انسولین پلاسما می شود و معمولاً به دلیل تخریب سلول های بتای پانکراس در پاسخ به واکنش های خود ایمنی شکل می گیرد. و این نوع دیابت در حیوانات آزمایشگاهی از طریق تزریق استرپتوزوتوسین به صورت تجربی ایجاد می شود که قادر به قطعه قطعه کردن DNA است و باعث تخریب سلول های بتای پانکراس می باشد (۳۵). در بیماران دیابتی نوع ۱ به دلیل اینکه انسولین تولید نمی شود، بدن در ساخت و ذخیره بافت چربی دچار مشکل می شود و در نتیجه باعث کاهش تدریجی وزن در فرد می شود (۱۰۵).

هم چنین در مطالعات متعددی مشاهده شد که موش هایی که دارای ژن غیرفعال گیرنده ی انسولین در مغز هستند، دارای اضافه وزن زیاد و عدم تحمل گلوکز بوده، و به انسولین نیز مقاوم هستند (۱۰۶). در راستای این موضوع، مشاهده شد که پس از القای دیابت، در وزن بدن موش ها کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل سالم رخ داد. در همین راستا، یافته های مطالعه کاظمی و همکاران (۱۳۹۶) نشان داد که در طول چهار هفته القای دیابت، کاهش وزن بدن و سطح انسولین پلاسمای ناشتا در مقایسه با گروه سالم مشاهده شد، اما به لحاظ آماری معنادار نبود، در حالی که سطح گلوکز خون ناشتا و غیرناشتای گروه دیابتی نسبت به گروه غیردیابتی افزایش معناداری یافت (۱۰۷). نتایج مطالعات زیادی بیان داشتند که هورمون انسولین در جهت تعادل وزنی نقش مهمی را در بدن ایفا می کند. انسولین به عنوان یک هورمون آنابولیک است؛ بنابراین می تواند علاوه بر گلیکوژنز، سنتز پروتئین را نیز افزایش دهد. مهار لیپولیز در بدن یکی دیگر از فعالیت های انسولین است. از طرفی، انسولین هورمونی سازنده است و می تواند بیشتر مسیرهای سنتز را فعال کند؛ از همین جهت نیز ذخیره سازی چربی را می تواند سرعت بخشد، که همه ی این عوامل باعث حفظ تعادل در وزن بدن می گردد (۱۰۵). همسو با این یافته ها، در پژوهش حاضر مشاهده شد که اجرای هشت هفته فعالیت استقامتی همراه و بدون مصرف مکمل های استویا و وانادیوم، موجب افزایش وزن بدن در مقایسه با گروه دیابتی شدند، هر چند این نتایج به لحاظ آماری معنادار نبودند، اما به نظر می رسد که القای این متغیرهای مستقل، بر تنظیمات تولید انسولین و نیز سطوح گلوکز خون موثر بوده اند. بر خلاف

این نتایج، مطالعه کاظمی نشان داد که پس از چهار هفته تمرین، بین وزن بدن و میزان غذای دریافتی سه گروه (غیردیابتی، دیابتی، و تمرین) تفاوت غیر معناداری وجود دارد، که ممکن است به دلیل کافی نبودن دوره تمرینی باشد، زیرا عنوان شده است که فعالیت ورزشی می تواند منجر به کاهش چربی زیرجلدی و احشایی و افزایش توده بدون چربی گردد (۱۰۷).

در رابطه با مقادیر وزن بدن در گروه های مصرف کننده ی استویا مشاهده شد که هشت هفته مصرف استویا همراه با اجرای فعالیت بدنی، موجب کاهش وزن بدن در مقایسه با گروه استویای تنها شد. امروزه استفاده از شیرین کننده های طبیعی همچون گیاه استویا، خصوصا برای افراد مبتلا به دیابت اهمیت زیادی پیدا کرده است. تحقیقات نشان داده اند که استویزوئید (دی ترین گلیکوزید موجود در گیاه استویا)، محرک ترشح انسولین از سلول های بتای پانکراس موش است، و دارای اثرات ضد هیپرگلیسمی در حیوانات دیابتی شده می باشد. به نظر می رسد که مصرف خوراکی استویزوئید منجر به افزایش حساسیت انسولینی در موش های صحرایی مقاوم به انسولین شده، و موجب افزایش مصرف گلوکز در سلول های بافت عضله، و کاهش گلوکونئوزنز کبدی می گردد (۲۲). براساس پژوهش نجفی و همکاران (۱۳۹۶) نیز نتایج نشان داد که مصرف عصاره الکلی استویا توانست به طور معناداری قند خون را نسبت به گروه کنترل منفی کاهش دهد. همچنین سطوح آنزیم های آمینوترانسفراز، آلانین و آلکالین فسفاتاز را که افزایش یافته و حجم تام کبد، سینوزوئیدها و هیپاتوسیت ها پس از درمان با دوز بالای عصاره استویا ربادیانا نسبت به گروه های کنترل منفی و گلی بنکلامید کاهش معنی داری نشان داد (۸). بنابراین با توجه به نقش فعالیت ورزشی و انسولین بر سنتز گلیکوژن و جایگزینی بافت بدون چربی، می توان عنوان کرد که مصرف هشت هفته ای استویا همزمان با اجرای تمرینات ورزشی، بر بهبود سلول های پانکراس و تولید مقادیر انسولین موثر بوده، و توانسته است که توده ی بدن را بهبود بخشد.

در گروهی که به مدت هشت هفته مصرف وانادیوم و اجرای تمرین استقامتی داشتند، در مقایسه با گروه وانادیوم کاهش معنی دار وزن مشاهده شد. یکی دیگر از ترکیبات جدید برای درمان دیابت، وانادیوم می

باشد که در تحقیقات مختلف اثرات مفید آن به اثبات رسیده است (۷۴). نتایج مطالعه ی اشتیاقی و همکاران (۱۳۷۹) عنوان داشت که سه تا چهار ماه مصرف سولفات ونا دیوم در بیماران دیابتی نوع ۲، موجب کاهش شاخص توده بدن، و نیز قند خون ناشتا می گردد (۷۹). خواص شبه انسولینی ونا دیوم شامل تحریک انتقال هگزوز در آدیپوسیت و عضله اسکلتی رت، تحریک لیپولیز، ممانعت از لیپوژنز، تحریک اکسیداسیون گلوکز و تحریک گلیکوژن سنتتاز در آدیپوسیت های رت است (۱۰۸). اثرات ونا دیوم به صورت کاهش مصرف غذا و یا افزایش حساسیت محیطی به انسولین است (۷۹). یوئن و همکاران (۱۹۹۷)، مطالعه ی دقیقی را در زمینه اثرات ونا دیوم بر رژیم غذایی موش های صحرایی انجام دادند، و مشاهده کردند که بهبود متابولیک فقط در موش های درمان با ونا دیوم رخ داد (۱۰۹). محمدی و همکاران (۱۳۸۶)، نیز در مطالعه ای نشان دادند که ترکیبات ونا دیوم علاوه بر این که آثار ضد دیابتی دارد از طریق تحریک گیرنده های انسولینی نیز، با توجه به شدت دیابت اثر بهبود بخشی هم می تواند در ترمیم سلول های بتای پانکراس که توسط استرپتوزوتوسین در موش های صحرایی تخریب شده داشته باشد. در حیوانات مبتلا به دیابت نوع ۱ و وابسته به انسولین، طی مدت شش ماه درمان، افزایش انسولین مشاهده نشد، اما ونا دیوم توانست از طریق تحریک گیرنده های انسولینی محیطی، نیاز به انسولین تزریقی را تا حدود هشتاد درصد نسبت به گروه درمان نشده با ونا دیوم کاهش دهد. در واقع، ونا دیوم قادر است حساسیت سلول های بتای پانکراس را به سطح قند خون حفظ نماید، با وجود افزایش حساسیت گیرنده های محیطی به انسولین با کاهش ترشح انسولین در حضور خود، سطح انسولین خون را پایین آورد و با این عمل سطوح قند خون را در حد طبیعی نگه دارد (۳۵).

نتایج تجزیه و تحلیل داده ها و آزمون فرضیه اول پژوهش نشان داد که گروه کنترل هیچ تغییری در فرآیند آزمایش نداشته است و در تمام فاکتورها عدد صفر را به خود اختصاص داده است که نشان دهنده هیچگونه تغییری نیست. در گروه دیابت، دیابتی کردن رت های نر ویستار باعث تغییر در تمام فاکتورها شده است ، اما با توجه به درجات به دست آمده میزان تاثیر دیابت بر سلول های هیپاتوسیت ، ورید مرکز لوبولی و فضای سینوزوئیدی متوسط و بر التهاب و پرخونی خفیف بوده است.

همچنین نتایج نشان دهنده آن بود که فعالیت استقامتی توانسته بر روی بافت کبد تاثیر گذار باشد و در سلول های هپاتوسیت و ورید مرکز لوبولی تغییرات خفیف و در فضای سینوزوئیدی تغییرات متوسطی ایجاد نماید. در نتیجه میتوان گفت در گروه اول و دوم اثری را که دیابت بر این دو گروه داشته بهبود بخشیده و در گروه سوم یعنی فضای سینوزوئیدی، ورزش توانسته تاثیرات دیابت را به طور کامل ترمیم نماید، ولی بر التهاب و پرخونی تاثیری نداشته است. یافته های پژوهش حاضر تا حدود زیادی با یافته ها و نتایج پژوهش های هدایتی و همکاران (۱۳۹۷)، عالویی و همکاران (۱۳۹۵)، پیری و همکاران (۱۳۹۱)، جوسکان و همکاران (۲۰۰۴)، ناظم و همکاران (۲۰۱۵)، هوانلو و همکاران (۱۳۹۰) مطابقت داشته و هم سو است چرا که آن ها نیز در پژوهش های خود تاثیرات فعالیت استقامتی و ورزش را بر بهبود دیابت، کاهش فشار اکسایش در کبد، تقویت سیستم آنتی اکسیدانی غیرآنزیمی کبد، اثر درمانی و یا محافظتی بر روی دیابت را تایید نموده اند.

از سوی دیگر نتایج تجزیه و تحلیل داده های حاصل از آزمایش های مربوط به استفاده از وانادیوم نشان داد که، وانادیوم توانسته است در سلول هپاتوسیتی و ورید مرکز لوبولی تغییرات خفیف و در فضای سینوزوئیدی تغییرات متوسطی را ایجاد نماید. بنابراین وانادیوم در سه فاکتور اول توانسته تاثیرات دیابت را بهبود بخشد ولی بر التهاب و پرخونی تاثیری نداشته است. در این راستا یافته های مطالعات زیر با پژوهش فوق همسو بوده که مختصرا بیان می شود. نتایج پژوهش آنی و همکاران (۱۳۸۱) بیانگر آن بوده که یکی از مکانیسم هایی که به وسیله آن یون وانادیل باعث کاهش گلوکز خون می گردد اثر آن بر بافت کبدی است. همچنین یافته های پژوهش محمدی و همکاران (۱۳۸۶) نشان دهنده آن بوده که وانادیوم علاوه بر آثار ضد دیابتی، از طریق کاهش قند خون موجب ترمیم سلول های بتای پانکراس می گردد. از سوی دیگر نتایج تحقیقات امینی و همکاران (۱۳۹۴) نشان دهنده آن بوده که استفاده از وانادیوم می تواند باعث کاهش قندخون گردد و از این طریق آسیب های ناشی از قند خون را کاهش دهد. از طرفی دهقان و همکاران (۱۳۸۱) در پژوهش خود چنین نتیجه گیری کردند که مصرف وانادیوم علائم دیابت قندی را هنگام درمان و هم بعد از قطع مصرف وانادیوم تخفیف داده و در مواردی کاملا درمان می نماید. پژوهش اشتیاقی و همکاران (۱۳۷۹) نشان

داد که مصرف سولفات وانادیوم موجب کاهش عوارض ناشی از دیابت می گردد. نتایج پژوهش احمدی و همکاران (۱۳۸۸) نیز نشان داد مصرف وانادیوم موجب بهبود علائم دیابت می شود. در پژوهش دهقان و همکاران (۱۳۸۱) نشان داده شد که سولفات وانادیل حساسیت بافت های محیطی را به انسولین افزایش می دهد.

براساس یافته ها و آزمون فرضیه چهارم پژوهش می توان چنین دریافت که ترکیب وانادیوم و فعالیت استقامتی توانسته در تمام گروه ها تغییرات بسزایی را ایجاد کند. در زمینه سلول های هیپاتوسیت توانسته تغییرات خفیف ، در مرکز لوبولی و فضای سینوزوئیدی تغییرات متوسط و در زمینه التهاب و پرخونی نیز تغییرات خفیفی ایجاد نماید و وضعیت بافت کبد را در تمامی گروه ها بهبود بخشد.

طبق یافته ها و نتایج حاصل از آزمایش های مربوط به مصرف استویا ، نشان داد که مصرف گیاه استویا فقط بر سلول های هیپاتوسیت و فضای سینوزوئیدی موثر بوده است و توانسته است آن را بهبود بخشد ولی بر ورید مرکز لوبولی و التهاب و پرخونی تاثیری نداشته است. در این راستا نتایج و یافته های پژوهش نجفی و همکاران (۱۳۹۶) نشان داد استویا ساختار کبد را بهبود می بخشد و از تخریب بافت آن در بیماری دیابت پیشگیری می کند. پژوهش Assaei Raheleh و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد استویا خاصیت ضد اکسیدانی و اثرات مفید ضد قند خون را اعمال می کند. از سوی دیگر تحقیقات اکبر زاده و همکاران (۱۳۹۴) و عبدالوهاب و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که مصرف استویا اثر محافظتی بر بافت کبد دارد. تحقیقات BO و همکاران (۲۰۱۳) نشان دهنده قدرت بالای آنتی اکسیدانی و ضد التهابی گیاه استویا است. نتایج پژوهش Shivanna N و همکاران (۲۰۱۳) حاکی از کاهش گلوکز خون و آنزیم های کبدی و افزایش میزان انسولین بود. نتایج تحقیقات سترگی و همکاران (۱۳۹۶) نشان داد مصرف خوراکی عصاره گیاه استویا سطح آنتی اکسیدان های بدن را افزایش می دهد. نتایج پژوهش تنگستانی و همکاران (۱۳۹۱) نشان دهنده وجود فواید درمانی گیاه استویا در کنترل گلوکز افراد دیابتی بود. در این راستا پژوهش های صحرا پور و همکاران (۱۳۹۲)، زنگنه و همکاران (۱۳۹۷) نیز اثرات حفاظت کنندگی گیاه استویا بر روی کبد را تایید می نماید. پژوهش احمد و همکاران نیز نشان داد که مصرف گیاه استویا موجب درمان دیابت می شود.

براساس یافته ها و آزمون فرضیه ششم پژوهش می توان گفت مصرف همزمان استویا (مکمل آنتی اکسیدانی) و انجام فعالیت استقامتی در تمامی فاکتورها به جز التهاب و پرخونی موثر بوده است و توانسته است سلول های هیپاتوسیت و فضای سینوزوئیدی را با دو درجه و ورید مرکز لوبولی را با ۱ درجه در رت های نر دیابتی تغییر دهد و به وضعیت بهتری برساند . در این راستا پژوهش های هدایتی و همکاران (۱۳۹۷) تاثیرات تمرینات تناوبی با مصرف آلوه ورا (مکمل آنتی اکسیدانی) ، عالویی و همکاران (۱۳۹۵) تاثیر مصرف عصاره برگ های بابونه (مکمل آنتی اکسیدانی) و تمرین استقامتی، پیری و همکاران (۱۳۹۱) اثر عصاره آبی زعفران (مکمل آنتی اکسیدانی) و تمرین هوازی ، ناظم و همکاران (۲۰۱۵) تمرین استقامتی به همراه مصرف عصاره رزماری (مکمل آنتی اکسیدانی) که تمامی این تحقیقات نشان دهنده کاهش فشار اکسایشی در کبد و تقویت سیستم آنتی اکسیدانی بوده است .

بر اساس تفسیر هیستوپاتولوژی در گروهی که استرپتوزوسین تزریق شده بود (گروه دیابتی) تخریبات متوسطی در هیپاتوسیت ها، ورید مرکزی و لوبولی، و فضای سینوزوئیدی، همراه با التهاب و پرخونی خفیف مشاهده شد، به طوری که اجرای هشت هفته فعالیت استقامتی، و مصرف گیاه وانادیوم و نیز درمان همزمان آن ها موجب بهبود وضعیت سلول، ورید، و فضای سینوزوئیدی گردید. وضعیت التهاب و پرخونی خفیف در گروه دیابتی، با مصرف هشت هفته ای وانادیوم همراه با اجرای فعالیت استقامتی بهبود یافت؛ به طوری که ورزش و وانادیوم هر کدام به تنهایی بر وضعیت التهاب و پرخونی بافت کبد موثر نبودند.

مصرف استویا به تنهایی و همراه با ورزش استقامتی، تخریبات متوسط هیپاتوسیت ها و فضای سینوزوئیدی را تا ۲ درجه بهبود بخشید، و استویا همراه با ورزش، تخریب ورید لوبولی و مرکزی را تا یک درجه بهبود داد، اما هیچ یک از مصرف استویا با و بدون ورزش، بر بهبود التهاب و پرخونی هیپاتوسیت ها موثر واقع نشدند.

بر اساس یافته های زیادی عنوان شده است که تزریق STZ به همراه جریان خون وارد کبد شده، و سبب ایجاد آسیب اندوتلیوم و ریزش آن به داخل عروق و سینوزوئیدها می شود. این امر موجب انسداد جریان خون آن ها شده و در این زمان، گلبول های قرمز ناحیه مرکز لوبولی را پر می کند. گلبول هایی که به فضای

دیس رانده شده ، با تحريك تكثير سلول های ستاره ای، باعث می شود شكل بافت تغییر كند، و در نتیجه باعث فیبروز شاخه انتهایی سیاهرگی می شوند، كه این امر موجب انسداد وسیع تر جریان خون بافتی آن ناحیه می شود. هم چنین در گروه دیابتی شده، كانون های آماسی یا التهاب، آسیب مهم دیگری است كه مشاهده می گردد. تجمع چربی، آب، پروتئين و یا دارو، در داخل بافت كبد و یا اطراف عروق سبب تخریب ساختمان لوپولی شده و موجب نكروز آن ناحیه می گردد. پس از ایجاد نكروز، سلول های التهابی در آن ناحیه تجمع می یابند و باعث می شود كلاژن در زیر اندوتلیوم سیاه رگ های مركزی و فضای دور سینوزوئیدی ترشح شود، كه در ادامه به بافت كبد نیز تراوش می كند. سپس، رشته های كلاژن به هم متصل شده، و هیپاتیت بینابینی ایجاد می شود. در این هنگام، پارانشیم كبد با بافت هم بند جایگزین شده، و باعث ایجاد فیبروز می گردد. وجود التهاب در يك ناحیه، نشان دهنده ی نكروز و تخریب بافت كبد در آن محل می باشد.

از دیگر نتایج پژوهش حاضر به ضایعات دژنراتیو سلولی می توان اشاره كرد كه در بخش مركزی هپاتوسیت های گروه دیابتی شده دیده شد. ضایعات دژنراسیون با تورم متوسط سلول های كبدی مشخص می گردد، كه برگشت پذیر می باشد. سیتوپلاسم نامنظم بوده، و به صورت فضاهای بزرگ و روشن دیده می شود. این فضاها رقیق شدن سیتوپلاسم و از بین رفتن مواد و اندامك های سیتوپلاسمی را نشان می دهند. دژنراسیون اسیدوفیلیکی يك مرحله قبل از مرگ برنامه ریزی شده سلول یا آپوپتوز است.

نتایج مطالعات نشان داده اند كه التهاب نشان دهنده مكان نكروز و مرگ سلولی می باشد، در حالی كه دژنراسیون موقتی بوده و معمولاً برگشت پذیر است. ممكن است كه اجرای تمرین استقامتی به تنهایی و همراه با مصرف وانا دیوم و استویا، با افزایش خون رسانی به كبد، اندكی از نكروز و مرگ سلولی كبد جلوگیری كرده یا حداقل آن را به تعویق انداخته باشد (۱۱۰). هم چنین عنوان شده است كه اجرای فعالیت بدنی می تواند عوامل التهابی مانند $TNF\alpha$ و مقادیر ROS را كاهش داده و سطوح آنتی اكسیدانی را افزایش دهد (۱۰۲)، كه در گروه وانا دیوم+ ورزش كاهش التهاب و پرخونی هپاتوسیت های كبد نیز رخ داد. از جنبه ی دیگری می توان عنوان داشت كه مصرف وانا دیوم به تنهایی با بهبود وضعیت متابوليك در كبد، و

تنظیم ترشح سطوح انسولین (۷۹)، ممکن است بر کاهش دژنراسیون سلول، ورید و فضای سینوزوئیدی موثر شده باشد. مصرف هشت هفته استویا تنها بر بهبود یک درجه ای سلول های کبد موثر بود، اما هم زمان با اجرای ورزش استقامتی، وضعیت ورید لوبولی و مرکزی و نیز فضای سینوزوئیدی را بهبود داده که می توان به تاثیرات قوی تر ورزش بر ارتقای تخریب بافت کبد اشاره داشت.

در مجموع با توجه به تاثیرات مثبت استویا و وانادیوم بر تنظیم و تثبیت مقادیر انسولین و گلوکز، پیشنهاد می شود که با بهره مندی از مصرف این نوع مکمل ها، از اختلال عملکرد ناشی از آثار بیماری دیابت بر کبد بکاهند، و همراه با مصرف آن ها از تمرینات استقامتی بیشتری با پروتکل های متنوع بهره بگیرند. از آن جا که استفاده از استویا و وانادیوم بر کاهش اثرات منفی بیماری دیابت بر بافت کبد، اطلاعات کمتری در دسترس است، و مستندات کافی در خصوص مناسب ترین دوز مصرف این مکمل ها در جهت بهبود شاخص های مرتبط با آسیب های کبدی وجود ندارد، لذا پیشنهاد می شود که در تحقیقات بعدی اثر دوزهای مختلف آن به طور همزمان مورد بررسی قرار گیرد. هم چنین استفاده از پارامترهای مختلف تمرین استقامتی نیز می تواند اطلاعات دقیق تری در خصوص اثر تمرین بر این متغیرها حاصل نماید.

۵-۳ پیشنهادها

۵-۳-۱ پیشنهادهای مبتنی بر نتایج تحقیق

با توجه به آزمون فرضیه های پژوهش و بررسی نتایج بدست آمده، چنین پیشنهادهایی را می توان ارائه داد:

۱. برای درمان دیابت و اثرات مخرب آن بر بخش های مختلف بدن می توان از ورزش های استقامتی

استفاده نمود.

۲. می توان برای درمان دیابت و اثرات ناشی از آن از استویا به عنوان شیرین کننده استفاده کرد.

۳. می توان از وانادیوم برای درمان دیابت و کاهش اثرات ناشی از آن استفاده نمود و اثرات دیابت را

در بدن به ویژه بافت کبد کاهش داد.

۵-۳-۲ پیشنهادها برای محققان دیگر

بر اساس نتایجی که از این پژوهش به دست آمده و ملاحظات که پژوهشگر در خلال انجام این پژوهش با آن

روبرو شده است، برای پژوهش های آینده موارد زیر پیشنهاد می شود:

۱. انجام پژوهشی در زمینه تأثیر استویا بر کاهش قند خون در نمونه های انسانی.
۲. انجام پژوهشی در زمینه تأثیر استفاده از استویا در کاهش قند خون و اثرات تخریبی آن بر هر یک از اندام بدن از جمله عضله ، پانکراس و غیره.
۳. انجام این پژوهش در نمونه هایی با تعداد بیشتر و در بازه های زمانی طولانی تر برای رسیدن به نتایج بهتر و دقیق تر.

فصل ٤: منابع و مأخذ

منابع و مأخذ

1. Shoback, edited by David G. Gardner, Dolores. (2011), Chapter 17. "Greenspan's basic & clinical endocrinology" (9th ed). New York: McGraw-Hill Medical. pp: 35-8.
2. Androli T, Carpenter C, Griggs R, Benjamin I. (2007), Diseases of the Liver and Biliary System. In: "Cecil's Essentials of Medicine" (7th ed). USA: WB Saunders Company. Pp:23.
۳. خدادادی لاله، جعفری هانیه، فرخی علی، پیروز مهدی، بهاروند حسین. (۱۳۸۵) "از تکوین پانکراس تا درمان دیابت ملیتوس" فصلنامه پزشکی یاخته، سال هشتم، شماره ۲، صفحات ۱۵۲-۱۲۴.
4. Lernmark A. (1999), "Type 1 Diabetes", Clinical Chemistry 45:8 (B)1331-1338.
5. Garg A. (1996), "Insulin resistance in the pathogenesis of dislipidemia , Diabetes", 19(4):387-389.
۶. صادقی حمید محمد ، منصورآبادی امیرحسین ، رضوانی محمدابراهیم ، اسمعیلی دهج منصور، شمس علی. (۱۳۹۳) "مروری بر اثرات فلاونوئید ها بر دیابت" فصلنامه پرستاری دیابت دانشکده پرستاری و مامایی زابل، دوره ۲-شماره ۴.
7. Jung M, Park M, Lee CH, Kang YH, Kang ES, Kim SK. (2006), "Antidiabetic agents from medicinal plants" Curr Med Chem, 13(10):1203-1218.
۸. نجفی فریبا، گودرزی نادر، زنگنه محمدمهدی، زنگنه اکرم، حق نظری لیدا. (۱۳۹۶) "اثرات ضددیابتی و حفاظت کبدی عصاره الکلی قسمت تلخ گیاه استویا ربادیانا (Stevia rebaudiana) در موش سوری نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین" مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دوره ۱۶ ، شماره ۶.
9. Bricar S.M, Hrnquin J.C. (1995), "The role of vanadium in the management of diabetes, TiPS", 16:265-270.
- 10 Nriga J.O, ED. (1995), "Vanadium in cnviroment". In: Adv. Enviro. Sience technoal. Jhone Wiley and Sonse Inc, New York, Vol 30 and 31, 1-25.
11. Cohen N, Halberstam M. (1995), "Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus", J. Clin. Invest, 95:2501-2509.

۱۲. ریاحی فاطمه، ریاحی سیمین، یاری بیگی حبیب. (۱۳۹۵) "دیابت و نقش ورزش در کنترل آن؛ یک مطالعه مروری سیستماتیک" مجله پژوهش سلامت؛ دوره یک؛ شماره یک؛ صفحات ۱۲۱-۱۱۳.
13. Kochhar A, Dhindsa S, Sachdeva R. (2008), "Effect of Stevia Leaf (*Stevia rebaudiana*) Powder Supplementation and Nutrition Counselling on Anthropometric Parameters and Gain in Knowledge of the Subjects". 2: 107-13.
۱۴. عالویی امیر، زهساز فرزاد، پوزش رقیه. (۱۳۹۵) "تأثیر ورزش استقامتی همراه با مصرف محلول عصاره برگ های گیاه بابونه بر فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و سطح مالون دی آلدئید کبدی موش های صحرایی دیابتی نوع ۱" فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دوره ۴۰، شماره ۴، صفحات ۱۷۱-۱۶۵.
15. Francés DE, Ingaramo PI, Ronco MT, Carnovale CE. (2013), "Diabetes, an inflammatory process: Oxidative Stress and TNF-alpha involved in hepatic complication. Biomedical Science and Engineering" 6, 645-653.
16. Evelson P, Susemihl C, Villarreal I, Llesuy S, Rodríguez R, Peredo H, et al. (2005), "Hepatic morphological changes and oxidative stress in chronic streptozotocind diabetic rats" Ann Hepatol. 4: 20-115.
۱۷. تنگستانی حدیث، ۱۳۹۱، "تأثیر عصاره ی برگ گیاه استویا بر میزان سرمی ویسفاتین، Angiopoietin-like Protein ۳ (ANGPTL3) و پروفایل های لیپیدی و قندی در موش های صحرایی دیابتی"، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر.
۱۸. صحراپور اعظم. (۱۳۹۲) "بررسی اثر گیاه استویا بر میزان سرمی امنیتن در رت های دیابتی شده با STZ" پایان نامه دوره دکتری حرفه ای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر.
19. Hagh-Nazari L, Goodarzi N, Zangeneh MM, Zangeneh A, Tahvilian R, Moradi R. (2017), "Stereological study of kidney in streptozotocin-induced diabetic mice treated with ethanolic extract of *Stevia rebaudiana* (bitter fraction)" Comp Clin Path. 26(2):455-463.
20. Zangeneh MM, Najafi F, Moradi R, Tahvilian R, Haghazari L, Zangeneh A. (2016), "Evaluation of the in vitro antibacterial activities of alcoholic extract of *Stevia rebaudiana* against *Escherichia coli* O157: H7 (ATCC No. 25922). AJPAMC. 4(3):131- 136.

۲۱. زنگنه محمد مهدی، گودرزی نادر، زنگنه اکرم، نجفی فریبا، تحویلیان رضا. (۱۳۹۶) " اثرات هیپوگلیسمیک و حفاظت کلیوی عصاره آبی گیاه استویا ربادیانا (قسمت شیرین) در موش سوری دیابتی شده با استرپتوزوتوسین " مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، دوره هفدهم، شماره ۴.

۲۲. اکبرزاده صمد، بارگاهی افشار، رهبرعلیرضا، دانشی عادل، نجف پوربوشهری سعید، پورخلیلی خلیل، جعفری سید مجتبی، حاجیان نجمه، نعیمی بهروز، فرزادی نیا پرویز. (۱۳۹۲) " تاثیر عصاره آبی گیاه استویا (*Stevia rebaudiana*) بر میزان سرمی واسپین و پروتئین شبه آنژیوپوتین نوع ۳ در موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین " دوماهنامه طب جنوب، سال هجدهم، شماره ۲، صفحات ۲۴۹-۲۳۹.

23. Neustadt J, Pieczenik SR. (2008), "Medication-induced mitochondrial damage and disease" Mol Nutr Food Res; 52: 780-8.

24. American Diabetes Association (1998): clinical practice recommendations. Diabete Care; 21: S1-95.

25. Sen CK, Packer L. (2000), "Thiol homeostasis and supplements in physical exercise" Am J Clin Nutr. 72(2): 653S-69S.

26. Ghanbari-Niaki A, Hossein pour F, Fathi R, Daneshpouri M, Akhavan Niaki H, Zarkesh M, et al. (2011), "Effect of 8 Weeks Endurance Training With Two Different Durations on Plasma HDL-Ghrelin in Male Rats". Iran J Endocrinol Metabol 15;13(3):309-14.

27. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. (2004), "Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas". Tohoku J Exp Med. 203(3): 145-54.

28. Lotfi MH, Saadati H, Afzali M. (2013), "Prevalence of diabetes in people aged ≥ 30 years" the results of screen-ing program of Yazd Province, Iran, in 2012. Journal of research in health sciences.14(1):88-92.

29. Cox JH, Cortright RN, Dohm GL, Houmard JA. (1999), "Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity" Journal of Applied Physiology.86(6):2019-25.

۳۰. Young, D.R. et al. (1995), "The importance of physical fitness for the reduction of coronary artery disease risks factors" Sport Med. 19: 303-310.

۳۱. آنی محسن، مصری پور منوچهر، هراتی مهدی. (۱۳۸۱) "بررسی اثر شبه انسولینی وانادیل سولفات بر فعالیت آنزیم گلوکوکیناز کبد رت های دیابتی" مجله علوم پایه پزشکی ایران، جلد ۵، شماره ۳.

32. Shechter Y, Shisheva A. (1993), "Vanadium Salts and the Future Treatment of Diabetes" Endeavour;17:27-31.

33. Verma S, Cam M, McNeill J. (1998), "Nutritional Factors That Can Favorably Influence the Glucose/Insulin System: Vanadium" J Am College Nutr;17:11- 18.

۳۴. افخمی اردکانی محمد، کریمی مهدی، محمدی سیدمحمد، اخوان سپهری محسن، شجری احمد، نورانی فروغ السادات. (۱۳۸۷) "ارزیابی اثر مکمل متوانادات سدیم بر گلوکز و لیپید مبتلایان دیابت نوع ۲، مراجعه کننده به مرکز تحقیقات دیابت استان یزد در تابستان ۱۳۸۶" مجله دانشگاه علوم پزشکی قم، دوره دوم، شماره ۱.

۳۵. محمدی محمدتقی، مصباح سید فخرالدین، دهقان غلام عباس. (۱۳۸۶) "آثار ترمیمی وانادیوم بر سلول های بتای پانکراس درموش صحرایی مبتلا به دیابت نسبتاً شدید قندی تجربی" مجله ی غدد درو نریز و متابولیسم ایران، دوره ی نهم، شماره ی ۲، صفحه های ۲۱۶-۱۳۳.

۳۶. ایمن شهیدی محسن، حسین زاده حسین. (۱۳۸۱) "مدل های حیوانی دیابت" مجله دیابت و لیپید ایران، دوره ۲، شماره ۱، ۱-۱۰.

۳۷. سماواتی شریف محمدعلی، سیاوشی حمید. (۱۳۹۴)، "فیزیولوژی تمرین"، تهران: انتشارات پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی.

۳۸. وثوقی کرکزلو نازیلا، ابوطالبی دریاسری قاسم، فراهانی بهناز، محمدنژاد اسمعیل، سجادی اعظم. (۱۳۹۱) "بررسی توان خودمراقبتی بیماران مبتلا به دیابت" فصلنامه علمی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. دوره هشتم، شماره ۴، صفحات ۱۹۷-۲۰۴.

39. Jordan DN, Jordan J. (2010), "Self-care behaviors of Filipino American adult with type 2 diabetes mellitus". Journal of Diabetes and Its Complication. ۲۴(۴): ۵۸-۲۵۰.

۴۰. عرفانی مجد نعیم ، موتمن ناهید ، مروتی حسن و نجف زاده حسین. (۱۳۹۱) " بررسی اثرات تجویز عصاره هیدروالکلی ریشه گزنه بر ساختار هیستومورفومتریک عصب سیاتیک موش صحرایی متعاقب دیابت تجربی " مجله دامپزشکی ایران، دوره هشتم، شماره ۴.

۴۱. سرشار نرگس، چمن زاری حمید. "بررسی عوارض دیابت در بیماران مراجعه کننده به کلینیک دیابت شهرستان گناباد" مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد.

۴۲. علیجانی عیدی. (۱۳۸۰) "نقش فعالیت های ورزشی در کنترل و پیشگیری بیماری دیابت" فصلنامه المپیک، سال نهم، شماره ۲۱ (پیاپی ۱۹).

43. Best and Taylors. (1990), "Physiological basis of medical practice" 12th ed.

۴۴. صادقی نرگس ،متقی مینو ،قلجایی فرشته ،نارویی فرشته ،میناب هادی.(۱۳۹۲) "ویتامین D و دیابت نوع ۱" فصلنامه علمی دانشکده پرستاری و مامایی زابل، دوره ۱، شماره ۱.

45. Anna E.Long,Polly J.Bingley. (2009), "The epidemiology of childhood diabetes". Paediatrics and Child Health ;19(7):304-308.

46. Bonen, N. (1995), "Benefits of exercise for type2 diabetetics", Can. J. Appl. Physiology, 20: 261-279.

47. Rui A. and Ghos M. (2003), "Resiniferatoxin and Tactile Allodynia Induce Paradoxical Sensitivities in Rat: Mechanism of Action". Journal of Neuroscience, 23(7): 2911-19.

48. Hsu WT, Tsai LY, Lin SK, Hsiao JK, Chen BH. (2006), "Effects of diabetes duration and glycemic control on free radicals in children with type 1 diabetes mellitus". Ann Clin Lab Sci.; 36(2): 174-8.

49. Robertson RP. (2004), "Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes". J Biol Chem.; 279:(۴۱) 42351-4.

50. Mahboob M, Rahman MF, Groover P. (2005), "Serum lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients". Singapore Med J; 46(7): 322-4.

51. Cioanca O, Miron A, Aprotosoia AC, Hancianu M, Trifan A, Stanescu U. (2009), "Contributions to the comparative study of the antioxidant potential of some extracts obtained from chamomile flowers". Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.113(4):1274-9.

52. Asghari S, Naderi GH, Bashardoost N, Etminan Z. (2011), "The study of antioxidant potential of 91hamaemelum nobile extract on liver cell of rats". Journal of Herbal Drugs.1: 69-76.

۵۳. چهاردولی مهدی، محمودی مهدی، حاجیزاده محمدرضا، خرم‌دلازاد حسین، خوشدل علیرضا، میرزایی محمدرضا. (۱۳۹۳) " اثر عصاره هیدرو الکلی آلوئه‌ورا برقند خون، انسولین سرمی و آنزیم های کلیدی مسیرهای متابولیسمی گلیکولیز و گلوکونئوز در سلولهای کبدی موشهای صحرایی دیابتی نوع ۱". مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دوره سیزدهم، شماره ۸.

54. Mathe D. (1995), "Dyslipidemia and diabetes: animal models. Diabetes and Metabolism "(Paris); 21: 106-11.

55. Laws, A and Reavon, G, M. (1991), "Physical activity of glucose tolerance and diabetes in older adults", Ann. Behav. Med 13: 125-132.

۵۶. گائینی عباسعلی. (۱۳۷۷) "ورزش و دیابت غیر وابسته به انسولین"، فصلنامه المپیک شماره های ۱ و ۳، صفحات ۱۹-۲۵.

57. Klip, A. et al. (1990), "Glucose transport and glucose transpoters in musels and thier metabolic regulation". Diabetes care.13: 228-243.

58. Biyani MK, Banavalikar MM, Suthar AC, Shahani S, Sivakami S, Vidri J. (2003), "Antihyperglycemic effects of three extracts from momoridaca charantia". Journal of Ethnopharmacology; 88: 107-11.

۵۹. یاهوئی سیده مهناز ، صدوقی سید دامون ، رهباریان راهله. (۱۳۹۵)، " اثر عصاره آبی گیاه چرخه (Launaea acanthodes) بر سطح آنزیم ها و هیستوپاتولوژی کبد در موش های صحرایی نر دیابتی نوع ۱"، مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دوره پانزدهم، صفحات ۸۷۴-۸۶۱.

60. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. (2012), "Evaluation of Elevated Liver Enzymes". Clin Liver Dis; 16(2): 183-98.

61. Koyuturk M, Tunalı S, Bolkent S, Yanardag R. (2005), "Effects of vanadyl sulfate on liver of streptozotocin induced diabetic rats". Biol Trace Elem Res; 104(3): 233-47.

62. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. (2016), "Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications". J Diabetes Complications; 30(4): 738-45.

۶۳. امامی مقدم افسانه، صحرانورد گرگری امینه. (۱۳۹۹)، "تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل کلرلا بر شاخص های آنتی اکسیدانی کلیه موش های صحرایی نر دیابتی شده" فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری، شماره پیاپی ۴۹، جلد ۱۳، شماره ۲، صفحات ۱۱-۱.

۶۴. خاکساری حداد محمد، شعبانی محمد، حیدری محمودرضا. (۱۳۸۶) "اثر مصرف خوراکی گیاه بولاغ اوتی (*Nasturtium officinale*) در کنترل قند و چربی در موش های صحرایی دیابتی"، مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دوره ششم، شماره ۴، صفحات ۲۵۴-۲۴۵.

65. Schewe T, Steffen Y, Sies H. (2008), "How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper". Arch Biochem Biophys. 476(2): 102-6.

66. Li W-G, Zhang X-Y, Wu Y-J, Tian X. (2001), "Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds". Acta Pharmacol Sin. 22(12): 1117-20.

67. Zargari A. (1985), "Pharmaceutical botanic" [Farsi]. 4th ed. First volume, Tehran University Publication. 198-201.

68. Kharraei MH. (1995), "Knowing the diabetes" [Farsi]. 1st ed Mashhad Ferdosi University Publication. 21-3.

69. Khaksari M. (2000), "Effect of nutrients containing bean and chicory on blood glucose of diabetic rats" [Farsi]. Kpwsar Medical Journal. 6(1): 1-8.

۷۰. عقیقی شاهوردی مهدی، امید حشمت. (۱۳۹۵)، "تأثیر هورمون پرایمینگ و هیدروپرایمینگ بر جوانه زنی بذر استویا (*Stevia rebaudiana* Bertoni) تحت تنش شوری". علوم و تحقیقات بذر ایران، سال سوم، شماره دوم.

۷۱. مجیدیان پرستو، گرامی مهیار، قربانپور اکرم، علی پور زینت. (۱۳۹۹)، "مطالعه برخی از پاسخ های مورفولوژیکی گیاه استویا (*Stevia rebaudiana* Bertoni) به اثرات القاگر کیتوزان در شرایط شوری".

پژوهشنامه اصلاح گیاهان زراعی، سال دوازدهم، شماره ۳۳.

۷۲. زارعی مهسا، دژستان سارا، بهنامیان مهدی. (۱۳۹۶) " ریزازدیادی گیاه دارویی استویا (Stevia rebaudiana) از طریق پرآوری رأس شاخه"، مهندسی ژنتیک و ایمنی زیستی، دوره ششم، شماره ۲، صفحات ۲۴۵-۲۵۶.

73. Zangeneh MM, Najafi F, Tahvilian R, Salmani S, Haghazari L, Zangeneh A, et al. (2017), "Ethnomedicinal Plants: In vitro antibacterial effects of ethanolic extract of *Stevia rebaudiana*". Int J Ayu Pharm Chem. 6(1): 251-259.

۷۴. امینی علی، پرتو پریا، یوسفوند نامدار. (۱۳۹۴)، " تاثیر مصرف خوراکی همزمان سولفات روی و وانادیوم بر سطح قند خون موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین"، مجله دانشگاه علوم پزشکی فسا، سال پنجم، شماره ۴.

75. Huang M, Wu Y, Wang N, Wang Z, Yang X, Zhao P. (2014), "Is the hypoglycemic action of vanadium compounds related to the suppression of feeding? Biological Trace Element Research".15 (3): 242-248.

76. Bolkent S, Yanardag R, Tunali S. (2005), "Protective effect of vanadyl sulfate on the pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats". Diabetes Research and Clinical Practice. 70:103-109.

77. Seker N, Li J, Shecher Y. (1996), "Vanadium salts as insulin: mechanism of action, a scientific and therapeutic tool in diabetes mellitus research". Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 31(5-6)339-59.

78. Mortazavi P9. Aghaei Meybodi M, Poosty I, Hoseiny S .(2014), "Histopathologic study of pancreas in streptozotocin- Induced diabetic rats treated with ethanolic extract of portulaca oleracea (purslane)", Journal of comparative Pathobiology .11(3):1389-1396.

۷۹. اشتیاقی رادینا، عمرانی غلامحسین، دهقانی غلامعباس. (۱۳۷۹)، "بررسی اثرات متابولیک سولفات وانادیل بر بیماران دیابتیک نوع ۲"، مجله غدد درون ریز و متابولیسم ایران، سال دوم، شماره ۴، صفحات ۲۱۵-۲۱۹.

80. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, et al. (2005), "The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and

muscle function of people with type2 diabetes mellitus". Archives of physical medicine and rehabilitation. 86(8):1527-33.

۸۱. هوانلو فریبرز، هدایتی مهدی، ابراهیمی مریم، عابد نظری حسین. (۱۳۹۰)، "تأثیر تمرین استقامتی در دوره های مختلف زمانی بر تغییر فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی کبد موش صحرایی"، مجله پژوهشی دانشکده پزشکی، دوره ۳۵، شماره ۱، صفحات ۱۴-۱۹.

82. Varashree BS, Gopalakrishna Bhat P. (2011), "Correlation of lipid peroxidation with glycated haemoglobin levels in diabetes mellitus". OJHAS; 10:1e4.

83. Gul M, Laaksonen DE, Atalay M, Vider L, Hänninen O. (2002), "Effects of endurance training on tissue glutathione homeostasis and lipid peroxidation in streptozotocininduced diabetic rats". Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports; 12, 163–170.

۸۴. شهابی نژاد مریم، رحمانی محدرضا، خاکساری حداد محمد، سپهری غلامرضا، محمودی مهدی، کریم قاسمی اسماعیل. (۱۳۸۶)، "بررسی اثر عصاره ریشه شیرین بیان بر میزان قند خون در موش های دیابتی ناشی از تزریق استرپتوزوسین"، مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دوره ششم، شماره ۴، صفحات ۲۴۴-۲۳۷.

85. Roger T. (2005), "Malseed, Springhouse Nurses Drug Guide". 6th edT Phiiladelphia, Lippincott Williams wilkins.

86. Assaei R, Mokarram P, Dastghaib S, Darbandi S Darbandi M, Zal F, et al. (2016), "Hypoglycemic Effect of Aquatic Extract of Stevia in Pancreas of Diabetic Rats: PPAR γ -dependent Regulation or Antioxidant Potential". Avicenna J Med Biotechnol; 8(2): 65–74.

87. Cho BO, Ryu HW, So Y, Cho JK, Woo HS, Jim CH Seo Kl, Park JC, Jeong IY. (2013), "Anti-inflammatory effect of austroinulin and 6-O-acetyl austroinulin from Stevia rebaudiana in lipopolysaccharide-stimulated", RAW264.7 macrophages. Food Chem Toxicol; 62:638-44.

۸۸. صادقی پور حمیدرضا، اکبرزاده صمد، ثالثی محسن، فرزادی نیا پرویز. (۱۳۹۷) "بررسی تأثیر ۴ هفته تمرین استقامتی بر تغییرهای سطوح سرمی بتاتروفین و بافت پانکراس رت های دیابتی". فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دوره چهل و دوم، شماره ۲، صفحات ۸۶-۹۲.

89. Stamataki NS, Crooks B, Ahmed A, McLaughlin J.(2020) " Effects of the Daily Consumption of Steiva on Clucose Homeostasis, Body Weight and Energy Intake: A Randomised Open-Label 12-Week Trail in Healthy Adults". Nutrients; 12:1-16.

۹۰. سترگی مریم، حسن پور عزتی مجید، موسوی زهرا. (۱۳۹۶)، "مصرف خوراکی عصاره استویا کاهش دهنده عوارض کبدی و عصبی القا شده توسط استامینوفن در موش کوچک"، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، دوره بیست و ششم، شماره ۱.

91. Abdelwahab AH, Yousuf AF, Ramadan BK, Elimam H. (2017), "Comparative Effects of Stevia rebaudiana and Asp [artame on Hepato-Renal Function of Diabetic Rats: Biochemical and Histological Approaches", Journal of Applied Pharmaceutical Science; 7 (8): 34-42.

92. Ahmad U, Ahmad R S. (۲۰۱۸)، "Anti-Diabetic Property of Aqueous Extract of Stevia rebaudiana Bertoni Leaves in Streptozotocin-induced Diabetes in Albino Rats". BMC Complement Aitem Med. 18.

۹۳. زنگنه محمد مهدی، گودرزی نادر، زنگنه اکرم. (۱۳۹۶)، "ارزیابی اثرات ضد دیابتی و محافظت کبدی عصاره آبی برگ گیاه استویا (Stevia rebaudiana) (قسمت شیرین) در موش سوری دیابتی شده با استرپتوزوتوسین"، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، دوره بیست و ششم، شماره ۴.

۹۴. دهقان غلامعباس، ستوده محمد، رنجبر عمرانی غلامحسین. "اثرات تروفیکی و انادیوم روی یاخته های بتای موش های صحرایی دیابتی شده توسط STZ و مشاهده برای تسکین دراز مدت دیابت شیرین"، مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، سال اول، جلد ۱، شماره ۱.

۹۵. احمدی صلاح الدین، کریمیان سید مرتضی، ستوده مسعود، بهادری مسلم، دهقان غلامعباس. (۱۳۸۸)، " بررسی اثر وانادیل سولفات خوراکی بر فراساختار سلولهای بتای پانکراس موش های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین"، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، دوره چهاردهم، صفحات ۱۳-۱.

96. Misra H, Soni M, Silawat N, Mehta D, Mehta B K, Jain D C.(2011), "Antidiabetic Activity of Medium-polar Extract from the Leaves of Steiva rebaudiana Bert. (Bertoni) on Alloxan-induced Diabetic Rats". J Pharm Bioallied Sci. 3 (2); 242-248.

۹۷. دهقان غلامعباس، احمدی صلاح الدین، رنجبر عمرانی غلامحسین. (۱۳۸۱)، "اثرات سولفات وانادیل بر روی هومئوستاز گلوکز در موش های صحرایی با دیابت وخیم"، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان سال اول، جلد ۱، شماره ۳.

۹۸. هدایتی ثمینه، ریاحی ملایری شاهین، حسینی معصومه. (۱۳۹۷)، "اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید و متوسط همراه با مصرف آلوئه ورا بر سطوح سرمی کمرین، گلوکز و انسولین در موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین: یک مطالعه تجربی"، مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، دوره هفدهم، صفحات ۸۰۱-۸۱۴.

۹۹. پیری مقصود، مسلمان حقیقی مرجان، آذربایجانی محمدعلی، خواجه لو امیر. (۱۳۹۱)، "اثر عصاره آبی زعفران و تمرین هوازی بر غلظت آنتی اکسیدان های غیرآنزیمی کبدی در موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین"، نشریه تحقیقات در علوم زیستی ورزش، دوره دوم، شماره ۷، صفحات ۱۶-۵.

۱۰۰. علیجانی عیدی (۱۳۸۰)، "نقش فعالیت های ورزشی در کنترل و پیشگیری بیماری دیابت"، فصلنامه المپیک، دوره نهم، شماره ۲-۱ (پیاپی ۱۹)، صفحات ۷۲-۶۳.

101. Nazem F, Farhangi N, Neshat-Gharamaleki M. (2015), "Beneficial Effects of Endurance Exercise with Rosmarinus officinalis Labiatae Leaves Extract on Blood Antioxidant Enzyme Activities and Lipid Peroxidation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats". Can J Diabetes. 39(3): 229-234.

102. Rami M, Fathi M, Rahmati M, Tabandeh M.R. (2020), "Effect of 6 Weeks Endurance Exercise on Hippocampal Pannexin-1 and NLRP-1 Protein Levels in Experimental Diabetic Male Wistar Rats". J Shahid Sadoughi Uni Med Sci. 28(2): 2384-98.

103. Hamidi-parchikalaei O, Hashemvarzi A, Poorghasem M. (2017), "The effect of six weeks of increasing aerobic exercise with vitamin D3 on the level of nerve growth factor in the hippocampus of STZ-diabetic rats. Journal of Applied Sports Physiology". 14(28): 191-200.

104. Monazzami AA, et al. (2010), "The effect of endurance training on sodium-hydrogen exchange protein content and sodium bicarbonate cotransporter in skeletal muscle of type 2 diabetic rats". Iranian Journal of Lipid and Diabetes. 10(3): 251-262.

۱۰۵. داودی سید هانی، وحیدیان رضازاده مجید، فنایی حامد. (۱۳۹۷)، "تأثیر تمرینات استقامتی و مقاومتی و مصرف عصاره هیدروالکلی گزنه بر تغییرات وزن و مقادیر پلاسمایی نسفاتین-۱ موش های صحرایی دیابتی نوع ۱"، دوماهنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۴، صفحات ۳۶۲-۳۶۹.
106. Parvaneh T, Jalal R, Darvishalipour S, Sepehri H, Adeli K. (2020), "Level of The Brain IGF-I Protein Expression in The Insulin Resistant Animal Model". Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 12(1): 71-82. [Persian]
107. Kazemi F. (2016), "The effect of endurance training on some metabolic parameters of type 2 diabetic rats induced by nicotine amide and streptozotocin. Sports Life Sciences". 9(4): 457-471.
108. Davoodi H, et al. (2013), "Effect of vanadium on acute gastric mucosal ulcers induced by indomethacin and ethanol". Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology. 7(5): 229-235.
109. Yuen VG, Orvig C, Mcneill JH. (1997), "Effects of bis (matolato) oxovanadium(iv) are distinct from food restriction in STZ-diabetic rats". Am J Physiol; 272: 30-35.
110. Ziaolhagh SJ, Khojasteh L, Ziaolhagh SS, Yahyaei B. (2018), "The effect of boldenone anabolic steroid, and endurance and resistance training on liver damage markers in rats". Feyz 22(2): 143-52.

Abstract

Introduction: Stevia and vanadium have been shown to affect blood sugar regulation. Accordingly, the simultaneous study of endurance activity and consumption of vanadium and stevia extract on the liver tissue of diabetic rats was considered.

Materials and Methods: The 35 male rats (180 ± 10 g) (6-8 weeks) were randomly divided into 7 groups: control, diabetic, diabetic+exercise, diabetic+vanadium, diabetic+exercise+vanadium, diabetic+stevia and diabetic+exercise+stevia. To induce type1 diabetes, streptozotocin (55mg/kg) was injected intraperitoneally, and vanadium extract (1mg/ml) was dissolved in water daily. The training program consisted of eight weeks of running, five days a week, starting at 15 minutes at 20 meters/minute and ending at 35 minutes at 30 meters/minute in the final week. Histopathological changes in brain tissue were examined using a light microscope. In order to normalize the parametric data, Kolmogorov-Smirnov test and for their analysis, one-way ANOVA with Bonferroni post hoc test, and for non-parametric data, Kruskal-Wallis test ($p\leq 0.05$) was used.

Results: Body weight values in all six experimental groups compared to healthy control group ($p=0.001$), in vanadium group compared to vanadium+exercise ($p=0.01$), and in stevia+exercise group compared to stevia ($p=0.04$), decreased significantly. Cell, central and lobular vein destruction, and sinusoidal space were ameliorated by exercise intervention, vanadium and stevia (alone as well as concomitantly), but only vanadium+exercise was effective in inflammation and hyperemia ($p=0.001$).

Conclusion: Eight weeks of endurance exercise, stevia and vanadium intake appear to be effective in regulating body weight as well as improving the liver damage caused by diabetes.

Keywords: Endurance training, Vanadium, Stevia, Liver tissue



Shahrood University of Technology

Faculty of Physical Education

M.A. Thesis in Physical Activity and Health

**The effect of vanadium, stevia extract and endurance activity
on liver tissue in male Wistar type 1 diabetic rats**

By: Samira Abbas Abadi

Supervisor:
Dr. Ali Hassani

Advisor:
Dr. Malihe Ardakani Zadeh

January 2021