

## Effect of *Portulaca oleracea* Seeds on the Levels of Matrix Metalloproteinase 2, 9 and Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase 1 in Patients with Type 2 Diabetes

Parvin Farzanegi<sup>1\*</sup>, Azimeh Akbari<sup>2</sup>, Mohammad Ali Azarbayjani<sup>3</sup>

- 1- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Sari Branch, Sari, Iran
- 2- M.Sc., Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Sari Branch, Sari, Iran
- 3- Associated Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Exercise Physiology, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran

\*Corresponding Address: P.O.Code: 4816119318, Department of Sport Physiology, Faculty of Humanities, Sari Branch of Islamic Azad University, Darya Road, Sari, Iran  
Email: Parvin.farzanegi@gmail.com

Received: 14/Apr/2013, Accepted: 20/Jul/2013

### Abstract

**Objective:** Diabetes plays an important role in the progression of tissue damage. Influencing factors of the cellular matrix can lead to changes in the structure and function of tissues or their failure. Herbal consumption can be effective in reducing tissue failure. The aim of the this study is to research the effect *Portulaca oleracea* seeds on the levels of matrix metalloproteinase 2, 9 and tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1 in patients with type 2 diabetes.

**Methods:** This semi-empirical study included 15 women diagnosed with type 2 diabetes in the experimental and control groups. Participants' mean age was 45 years. *Portulaca oleracea* seeds at a total dose of 7.5 g per day (2.5 mg with lunch and 5 mg with dinner) were consumed for eight weeks. Blood sampling was carried out before and after the eight-week period. Participants fasted for 12 hours prior to blood sampling. The t-test was used to analyze study results.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** After eight weeks, the levels of matrix metalloproteinase 2, 9 significantly reduced in the experimental group ( $P < 0.05$ ). However, there was no significant difference between groups. Tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1 levels increased significantly in the experimental group. There was also a significant difference between the experimental and control groups ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The results have shown that *Portulaca oleracea* seed did not adequately improve matrix metalloproteinases in diabetic patients. Thus, more research is needed to derive accurate conclusions.

**Keywords:** Matrix metalloproteinases, Tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1, *Portulaca oleracea* seed, Type 2 diabetes.

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol 16, No 2, Summer 2013, Pages: 65-73

# اثر دانه خرفه بر سطوح ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ و ۹ و مهار کننده بافتی ماتریکس متالوپروتئیناز ۱ در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

پروین فرزنانگی<sup>۱\*</sup>، عظیمه اکبری<sup>۲</sup>، محمد علی آذربایجانی<sup>۳</sup>

۱- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، ساری، ایران  
۲- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، ساری، ایران  
۳- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران

\*آدرس نویسنده مسئول: ایران، ساری، کیلومتر ۷ جاده دریا، کدپستی: ۴۸۱۶۱۹۳۱۸، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، دانشکده علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزشی  
Email: Parvin.farzanegi@gmail.com

پذیرش مقاله: ۹۲/۰۴/۳۰

دریافت مقاله: ۹۲/۰۱/۲۶

## چکیده

**هدف:** بیماری دیابت نقش زیادی در پیشرفت ضایعات بافتی دارد که با تأثیرگذاری بر عوامل ماتریکس بین سلولی می‌تواند منجر به تغییر ساختار، عملکرد و در نهایت نارسایی بافت مربوطه شود. مصرف گیاهان دارویی می‌تواند در کاهش نارسایی بافت مؤثر باشد. بنابراین هدف از مطالعه حاضر تأثیر یک دوره مصرف مکمل خرفه بر سطوح ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ و ۹ و مهار کننده بافتی ماتریکس متالوپروتئیناز ۱ در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ است. **مواد و روش‌ها:** در یک مطالعه نیمه تجربی ۱۵ زن مبتلا به دیابت نوع ۲ با میانگین سنی ۵۰ سال در دو گروه شاهد و تجربی قرار گرفتند. مکمل خرفه به صورت ۷/۵ گرم در روز (۲/۵ گرم همراه با وعده غذایی نهار و ۵ گرم به همراه وعده غذایی شام) به مدت ۸ هفته مصرف شد. خون‌گیری قبل و بعد از ۸ هفته مصرف مکمل به دنبال ۴۸ ساعت عدم مصرف خرفه و ۱۲ ساعت ناشتایی انجام شد. برای تجزیه و تحلیل یافته‌ها از مدل آماری t استفاده شد. سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$  در نظر گرفته شد.

**نتایج:** پس از ۸ هفته میزان ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ و ۹ در گروه تجربی کاهش معنی‌دار یافت ( $P < 0/05$ ). ولیکن بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. میزان مهار کننده بافتی ماتریکس متالوپروتئیناز ۱ در گروه تجربی افزایش معنی‌داری یافت، همچنین بین گروه تجربی و شاهد تفاوت معنی‌دار مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). **نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد مصرف دانه خرفه نتوانست به‌خوبی موجب بهبودی سطوح ماتریکس متالوپروتئینازها در افراد دیابتی شود. از این رو برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر نیاز به تحقیقات بیشتری است.

**کلیدواژگان:** ماتریکس متالوپروتئینازها، مهار کننده بافتی ماتریکس متالوپروتئیناز ۱، خرفه، دیابت نوع ۲

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی زیستی، دوره ۱۶، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۲، صفحات: ۶۵-۷۳

## مقدمه

برخلاف بهره‌مندی از مداخله‌های درمانی چندگانه مانند رعایت رژیم غذایی، فعالیت بدنی منظم، کنترل وزن و درمان‌های دارویی متداول، بررسی‌های اپیدمیولوژی شاهد روند رو به

دیابت ملیتوس (Mellitus Diabetes) یک اختلال متابولیک شایع و گسترده در دنیا است که با افزایش قند خون، ترشح ناکافی یا اختلال عملکرد انسولین همراه است [۱].

ماتریکس متالوپروتئیناز (Tissue Inhibiture Matrix Metalloproteinase: TIMPs) بوده که از سلول‌های مختلفی همچون سلول‌های اندوتلیال (Endothelial Cells)، ماکروفاژها (Macrophages)، فیبروبلاست‌ها (Fibroblasts) ترشح می‌شود [۱۶].

پژوهش‌های جدید استفاده از گیاهان دارویی را در ارتقای سلامت، پیشگیری و درمان دیابت نوع ۲ مؤثر دانسته‌اند [۱۷]. از میان گیاهان دارویی، گیاه خرفه با خواصی چون کنترل میزان اکسیداسیون لیپیدها قادر است آثار آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی از خود نشان دهد [۱۸]. خرفه با نام علمی *Portulaca oleracea L* گیاهی علف مانند با گل‌های زرد کوچک است که به‌طور گسترده در مناطق مختلف جهان رشد می‌کند [۱۹، ۲۰]. خرفه به علت داشتن اسیدهای چرب غیر اشباع، فلاونوئیدها (Flavonoids) و پلی‌ساکاریدها، خاصیت هایپوگلیسمیک (Hypoglycemic) و هایپولیپیدمیک (Hypolipidemic) و اثر کاهنده بر مقاومت به انسولین دارد؛ بنابراین می‌تواند به عنوان درمان کمکی برای افراد دیابتی نوع ۲ مورد استفاده قرار گیرد [۲۱، ۲۲]. با توجه به این‌که پاسخ MMP2 و MMP9 به گیاهان دارویی به روشنی مشخص نشده است، بنابراین مطالعه در مورد پروتئینازها به‌ویژه MMP2 و MMP9 و TIMP1 با مصرف دانه خرفه در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ ضروری به‌نظر می‌رسد و در تحقیق حاضر این موضوع بررسی شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون با گروه کنترل است. جامعه آماری این مطالعه را بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به مرکز درمانی امام خمینی شهرستان ساری سال ۱۳۹۱ تشکیل دادند. بدین منظور ۱۵ نفر از بین مراجعین داوطلب که در دامنه سنی ۴۴-۶۰ سال بودند، انتخاب شدند که مبتلا به هیچ‌یک از عوارض مزمن و حاد بیماری دیابت نبودند، همچنین میزان قند خون آن‌ها بالاتر از ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر

رشد عوارض در مبتلایان به دیابت است که این امر به طبیعت پیچیده این بیماری و عدم پیروی کامل بیماران از برنامه‌های درمانی باز می‌گردد [۲].

سال‌هاست که حوادث قلبی و عروقی علت اصلی افزایش مرگ زودرس در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ است [۳-۵]. از عوارض بیماری دیابت که منجر به ناتوانی‌های زیادی در آن‌ها می‌شود می‌توان آترواسکلروز (Atherosclerosis) [۶]، کاردیومیوپاتی (Cardiomyopathy) [۷]، اختلالات درجه‌ای [۸] و درگیری‌های عروقی [۹] را نام برد. به تازگی مشخص شده است که ماتریکس متالوپروتئینازها (Matrix Metalloproteinases: MMPs) نقش مهمی در آترواسکلروز و بازسازی دیواره عروقی بازی می‌کند [۱۰]. ماتریکس متالوپروتئینازها در شریان افراد با دیابت نوع ۲ وجود دارد که در ایسکمی حاد میوکارد (Acute Myocardial Ischemia) دخیل است [۱۱، ۱۲]. به‌طوری که فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز ۱، ۲، ۳، ۷ و ۹ به هنگام شکل‌گیری و بی‌ثباتی پلاک آترواسکلروتیک (Atherosclerotic Plaque) فعال می‌شود [۱۳].

ماتریکس متالوپروتئینازها گروه بزرگی از پروتئینازهاست که مسئول تجزیه ماتریکس خارج سلولی است و فعالیت آن‌ها تحت تأثیر شرایط فیزیولوژیکی مثل ترمیم زخم و رگ‌زایی و ... مهم و ضروری اما موقت و زودگذر است [۱۴]. اما در فرآیندهای پاتولوژیکی مثل انواع بیماری‌ها، همین‌طور پس از فشار فرآیندهای فیزیکی و مکانیکی، بیان و فعالیت این نوع آنزیم‌های پروتئولیز (Proteolytic Enzymes) به واسطه ترشح سیتوکین‌های (Cytokines) پیش‌التهابی افزایش می‌یابد و باعث تجزیه انواع کلاژن‌ها و ژلاتینازها و به هم خوردن ساختار میکروآناتومی (Microanatomy) و بافتی بدن می‌شود که نتیجه آن تشدید التهاب و بروز بیماری‌های مختلفی مثل ضایعات قلبی، تخریب دیواره عروقی و ... در طول زمان است [۱۵]. از آنجایی که فعالیت این پروتئین‌ها نیاز به تنظیم دقیق و کنترل شده‌ای دارد باید توسط مهار کننده‌های اختصاصی کنترل و مهار شود. مهار کننده این آنزیم‌ها، خانواده مهار کننده بافتی

بوده است و برای کنترل قند خون تنها از متفورمین (Metformin) استفاده می‌کردند. آزمودنی‌های انتخاب شده به صورت تصادفی ساده در دو گروه تجربی (۸ نفر) و شاهد (۷ نفر) تقسیم شدند. سپس همه آزمودنی‌ها به صورت جداگانه در جلسات توجیهی شرکت و مجموعه اقدامات مورد نیاز در هر گروه را فرا گرفتند. پس از بیان اهداف مطالعه و جلب رضایت کتبی و آگاهانه از افراد اطلاعات جمعیت‌شناختی و تاریخچه پزشکی شامل طول مدت ابتلا به دیابت، میزان فعالیت بدنی، نوع و مقدار داروهای مصرفی و سابقه ابتلا به بیماری‌های مختلف توسط پرسشگر به وسیله مصاحبه و با استفاده از پرسشنامه گردآوری شد. وجود سابقه بیماری‌های کبدی، کلیوی، پرکاری یا کم‌کاری تیروئید، نوسانات شدید قند خون، مصرف سیگار، مصرف انسولین یا مصرف هرگونه مکمل ویتامین و املاح طی سه ماه قبل از شروع مطالعه باعث حذف افراد از مطالعه شد. همچنین فعالیت‌هایی که از انجام آن‌ها منع می‌شدند را به صورت کتبی و شفاهی دریافت کردند. در پایان هر یک از آزمودنی‌ها فرم رضایت‌نامه مبنی بر این‌که هر یک مجازند تا در هر زمان انصراف خود را از شرکت در مطالعه اعلام نمایند را امضا نمودند.

خونی در لوله‌های آزمایش حاوی ماده ضد انعقاد EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) ریخته شده و برای جداسازی پلاسما با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد. پلاسما به دست آمده برای اندازه‌گیری MMP2 و MMP9 و TIMP1 پلاسما در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد شد.

### روش جمع‌آوری اطلاعات

پس از تقسیم‌بندی آزمودنی‌ها، گروه تجربی به مدت هشت هفته روزانه ۷/۵ گرم دانه خرفه همراه با غذای روزانه (۲/۵ گرم همراه با وعده غذایی نهار و ۵ گرم همراه با وعده غذایی شام) مصرف کردند [۲۲]. مقدار مورد استفاده خرفه با توجه به مصرف میانگین این گیاه به صورت دانه که در بعضی از نقاط مصرف می‌شود، محاسبه شد. خرفه مصرفی به طور عمده هفتگی در شهرستان ساری تهیه و برای مصرف یک هفته توزین و به صورت بسته‌بندی در اختیار آزمودنی‌ها قرار گرفت. همچنین توصیه‌های لازم برای میزان و زمان مصرف یادآوری شد.

### روش اجرای تحقیق

قبل از شروع پژوهش، اندازه‌گیری‌های شاخص‌های تن‌سنجی مانند قد، وزن و شاخص توده بدن (Body Mass Index) آزمودنی‌ها انجام شد. به طوری که وزن بدن هنگامی که افراد کمترین لباس را داشتند و بدون کفش اندازه گرفته شد. برای اندازه‌گیری وزن از ترازوی دیجیتالی با تقریب ۰/۱ کیلوگرم و برای اندازه‌گیری قد در موقعیت استاندارد و بدون کفش از متر نواری استفاده شد. فشار خون ۲ بار پس از ۱۵ دقیقه استراحت در موقعیت نشسته اندازه‌گیری شد. خون‌گیری بعد از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی به میزان ۷ سی‌سی از ورید بازویی در حالت نشسته در ساعات ۸-۱۰ صبح به عمل آمد. در پایان ۸ هفته خون‌گیری نهایی مشابه مرحله اول انجام شد. سپس نمونه‌های

### نحوه سنجش متغیرها

قند خون به وسیله روش کالریمتری آنزیمی با استفاده از گلوکز اکسیداز اندازه‌گیری شد. غلظت MMP2 و MMP9 و TIMP1 به روش الایزا (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: ELISA) با استفاده از دستگاه قرائت گر ELISA (Awareness Start Fax2100) و کیت‌های اختصاصی شرکت Cusabio Biotech ساخت کشور چین (به ترتیب با دامنه تغییرات ۰/۷۸-۰/۵۰ نانوگرم/ میلی‌لیتر، درجه حساسیت ۰/۲ نانوگرم/ میلی‌لیتر، دامنه تغییرات ۰/۱۶-۱۰ نانوگرم/ میلی‌لیتر، درجه حساسیت ۰/۴۰ نانوگرم/ میلی‌لیتر و دامنه تغییرات ۱۲/۵-۵۰۰۰ پیکوگرم/ میلی‌لیتر، درجه حساسیت ۵ پیکوگرم/ میلی‌لیتر) براساس دستورالعمل کیت اندازه‌گیری شد.

## اثر خرفه بر ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ و ۹ و مهار کننده بافتی ماتریکس متالوپروتئیناز ۱ در دیابت

استفاده شد. سطح معنی‌داری نیز برای تمام محاسبات ( $P < 0/05$ ) در نظر گرفته شد.

## روش‌های آماری

برای بررسی تغییرات درون گروهی از مدل آماری t برای گروه‌های وابسته یا همان t زوجی استفاده شد. سپس همگنی رگرسیون گروه‌ها مورد آزمون قرار گرفت. در صورت مشاهده همگنی رگرسیون از مدل آماری تحلیل کواریانس (Analysis of Covariance: ANCOVA) و در صورت عدم مشاهده همگنی از مدل آماری t مستقل استفاده شد. ضمناً از آزمون اسمیرونف-کلموگروف (-Kolmogorov Smirnov Test) برای بررسی طبیعی بودن توزیع و آزمون لوین (Levene's Test) برای بررسی تجانس واریانس

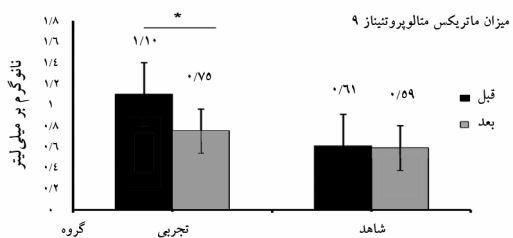
## نتایج

مشخصات پایه آزمودنی‌ها در جدول ۱ ارائه شده است. هیچ تفاوت معنی‌دار در مشخصات پایه بین دو گروه مشاهده نشد. پس از ۸ هفته میزان MMP2 و MMP9 در گروه تجربی (به ترتیب  $P=0/003$ ,  $P=0/014$ ) کاهش داشت، ولی هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در MMP2 و MMP9 مشاهده نشد (شکل‌های ۱ و ۲).

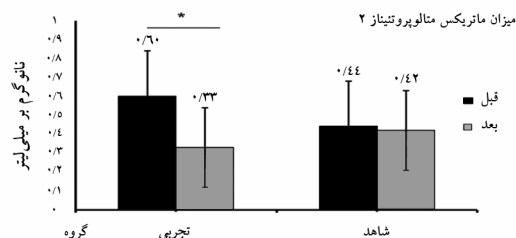
جدول ۱ مشخصات پایه گروه‌های مورد مطالعه (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

متغیرهای پایه	گروه تجربی	گروه شاهد	مقدار P
سن (سال)	$52/3 \pm 4/08$	$50/17 \pm 5/34$	0/455
وزن (کیلوگرم)	$73/5 \pm 4/89$	$75/67 \pm 9/44$	0/742
قد (سانتی‌متر)	$159/17 \pm 6/65$	$160/67 \pm 6/54$	0/677
شاخص توده بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	$29/01 \pm 4/34$	$29/37 \pm 4/55$	0/582
فشارخون سیستول (میلی‌متر جیوه)	$151/53 \pm 5/45$	$152/37 \pm 8/97$	0/463
فشاردیاستول (میلی‌متر جیوه)	$91/47 \pm 7/51$	$92/5 \pm 9/69$	0/633

گروه تجربی: بیماران دیابتی دریافت کننده خرفه، گروه شاهد: بیماران دیابتی بدون دریافت خرفه، مقدار P: معنی‌داری تغییرات بین میانگین گروه‌ها براساس آزمون ANCOVA



شکل ۲ مقایسه MMP9 گروه‌های تحقیق قبل و بعد از مطالعه: \* مقدار P: معنی‌داری تغییرات پیش و پس آزمون براساس آزمون T زوجی



شکل ۱ مقایسه MMP2 گروه‌های تحقیق قبل و بعد از مطالعه: \* مقدار P: معنی‌داری تغییرات پیش و پس آزمون براساس آزمون T زوجی

داد (شکل ۳). در ضمن میزان گلوکز خون هم پس از ۸ هفته، بین دو گروه به‌طور معنی‌دار تغییر کرد ( $P=0/022$ )، همچنین این میزان پس از ۸ هفته، در گروه تجربی ( $P=0/016$ ) کاهش

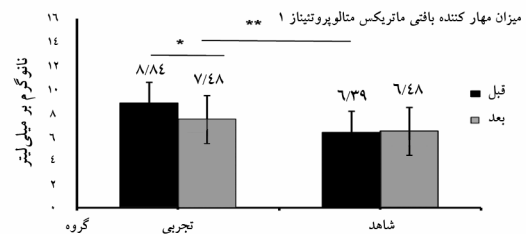
تنها میزان TIMP1 پس از ۸ هفته، بین دو گروه به‌طور معنی‌دار تغییر کرد ( $P=0/032$ )، همچنین این میزان پس از ۸ هفته، در گروه تجربی ( $P=0/026$ ) افزایش معنی‌داری نشان

معنی داری نشان داد (شکل ۴).

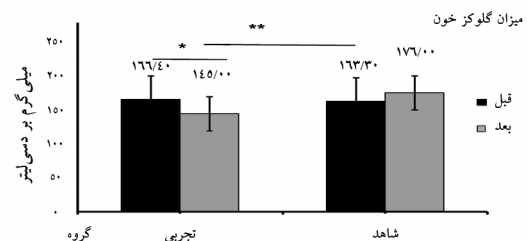
فیزیولوژیک یا پاتولوژیک ختم می‌شود [۲۳]. مطالعات صورت گرفته در این زمینه نشان می‌دهد که دیابت یک عامل خطر اصلی در ایجاد آترواسکلروز و عوارض قلبی - عروقی است [۲۴].

آترواسکلروز یک فرآیند مزمن التهابی بوده که در اثر تجمع ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های عضله صاف و ماکروفاژها در جدار عروق و تشکیل پلاک ایجاد می‌شود. فعال کننده‌های پلاسمینوژن (Tissue Plasminogen Activator: TPA) موجب فعال شدن MMP مربوط به ماکروفاژها شده و در نتیجه تخریب لایه عروقی را در پی دارد که این تخریب با ترمیم نامناسب همراه بوده و به ذخیره‌سازی چربی‌ها در جدار رگ و افزایش ضخامت دیواره عروق منتهی شده و پلاک حاصل دیواره رگ را تنگ می‌کند [۲۵]. همچنین عوامل پیش‌ساز بافت فیروز در قلب همچون نوراپی نفرین (Norepinephrine)، آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin 2) و اندوتلین ۱ (Endothelin 1) به عنوان یک محرک سنتز کلاژن را تحریک می‌کنند. در مقابل می‌توان با تحریک بیشتر MMP توسط پپتیدهای ناتیوتیک (Natriuretic Peptides) و نیتريت اکساید مانع بازآرایی میوکارد شده و بافت فیروز تشکیل شده را از بین برد [۲۶].

در شروع مطالعه حاضر، دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین MMP2 ( $0.24 \pm 0.7$  و  $0.21 \pm 0.44$ ) به ترتیب گروه تجربی و شاهد) و MMP9 ( $0.53 \pm 1.1$  و  $0.21 \pm 0.61$ ) به ترتیب گروه تجربی و شاهد) با یکدیگر تفاوت آماری معنی داری نداشتند. غلظت MMP2 در پایان هفته هشتم در گروه تجربی نسبت به زمان شروع مطالعه به میزان (۴۵ درصد) کاهش یافت، در حالی که در گروه شاهد در کل دوره مطالعه تفاوت آماری معنی داری (۴/۷ درصد) مشاهده نشد. همچنین غلظت MMP9 در پایان هفته هشتم در گروه تجربی نسبت به زمان شروع مطالعه کاهش معنی داری (۳۲ درصد) یافت؛ در حالی که در گروه شاهد در کل دوره مطالعه تفاوت آماری معنی داری (۳/۳ درصد) مشاهده نشد. همچنین بین دو گروه تفاوت معنی داری در غلظت‌های MMP2 و MMP9 پس از هشت هفته مشاهده نشد. در ضمن مصرف خرفه



شکل ۳ مقایسه TIMP1 گروه‌های تحقیق قبل و بعد مطالعه؛ \* مقدار P: معنی داری تغییرات پیش و پس از آزمون براساس آزمون T زوجی، \*\* مقدار P: معنی داری تغییرات بین میانگین گروه‌ها براساس آزمون ANCOVA



شکل ۴ مقایسه گلوکز خون گروه‌های تحقیق قبل و بعد از مطالعه؛ \* مقدار P: معنی داری تغییرات پیش و پس از آزمون براساس آزمون T زوجی، \*\* مقدار P: معنی داری تغییرات بین میانگین گروه‌ها براساس آزمون ANCOVA

## بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که پس از ۸ هفته سطوح استراحتی MMP2 و MMP9 در گروه تجربی کاهش معنی دار یافت، اما میزان TIMP1 افزایش یافت. همچنین فقط TIMP1 بین دو گروه تفاوت معنی دار نشان داد.

در بیماران دیابتی MMP ها به واسطه قند بالا در مقایسه با افراد طبیعی از سطح بالاتری برخوردار است که در مهاجرت سلول‌های التهابی، تولید مواد التهابی و نیز ساختارسازی ماتریکس بین سلولی نقش اصلی را دارد و اختلال در عملکرد آنها، منجر به ناهنجاری‌های مختلف در عملکرد ماتریکس شده و در نهایت به پاسخ نامناسب در مقابل تغییرات

اثر خرفه بر ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ و ۹ و مهار کننده بافتی ماتریکس متالوپروتئیناز ۱ در دیابت

همچنین بین دو گروه تفاوت معنی داری در غلظت TIMP1 پس از هشت هفته مشاهده شد.

در برخی از گزارش‌ها نقش خرفه به عنوان یک روش درمانی غیر دارویی در کاهش قند خون و مقاومت انسولین به علت داشتن اسیدهای چرب غیر اشباع، فلاونوئیدها و پلی‌ساکاریدها مشخص شد [۲۱، ۲۹، ۳۰]. مکانیسم عمل پلی‌ساکارید خام خرفه به خوبی روشن نشده است. اما احتمال دارد خرفه از طریق بستن کانال‌های  $K^+$ -ATP و دیپلاریزاسیون (Depolarization) غشا و تحریک نفوذ  $Ca^{2+}$  موجب افزایش ترشح انسولین شود [۳۱].

به طور کلی طبق یافته‌های تحقیق می‌توان اظهار داشت که مصرف دانه خرفه نتوانست به خوبی موجب بهبودی سطوح نشانگرهای زیستی آتروژنیک، آنتی‌آتروژنیک در افراد دیابتی شود. البته برای نتیجه‌گیری دقیق‌تر در ارتباط با مصرف خرفه بر عوامل التهابی افراد دیابتی نیاز به تحقیقات بیشتری است.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه عزیزانی که در تمام مراحل اجرای تحقیق همکاری داشتند تشکر و قدردانی می‌شود.

موجب کاهش معنی دار در سطح گلوکز خون گروه تجربی نسبت به گروه شاهد شد.

این یافته‌ها تأییدی است بر نتایج سایر مطالعاتی که در آن مصرف خرفه توسط افراد بیمار (دیابتی، چاق) آثار سودمند خود را نشان داد و توانست تولید MMPها، التهاب و در نتیجه عوارض آترواسکلروز و کاردیومیوپاتی را کاهش دهد [۲۷]. در یک مطالعه مشابه لی (Lee) و همکاران (۲۰۱۲) کاهش معنی دار در میزان قند خون و MMP2 را پس از ۱۰ هفته مصرف عصاره آبی گیاه خرفه در موش‌های دیابتی مشاهده کردند. این محققین بیان داشتند شاید خرفه با بهبود هموستاز (Homeostasis) چربی از توسعه آترواسکلروز جلوگیری کرده و اثر پیشگیرانه بر عوارض بیماری‌شناختی عروق داشته باشد [۲۸].

یافته بعدی نشان داد در شروع مطالعه حاضر، دو گروه مورد بررسی از نظر میانگین TIMP1  $1/43 \pm 8/84$  و  $2/04 \pm 6/39$  به ترتیب گروه تجربی و شاهد تفاوت آماری معنی داری با یکدیگر نداشتند. TIMP1 در پایان هفته هشتم در گروه تجربی نسبت به زمان شروع مطالعه به میزان  $18/2$  درصد افزایش یافت؛ در حالی که در گروه شاهد در کل دوره مطالعه تفاوت آماری معنی داری  $1/4$  درصد مشاهده نشد.

## منابع

- [1] Abou-Seif MA, Youssef AA. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. Clin Chim Acta 2004; 346(2): 161-70.
- [2] Santaguida PL, Balion C, Hunt D, Morrison K, Gerstein H, Raina P, Booker L, Yazdi H. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2005; (128): 1-11.
- [3] Chen X, Yang L, Zhai SD. Risk of cardiovascular

- disease and all-cause mortality among diabetic patients prescribed rosiglitazone or pioglitazone: a meta-analysis of retrospective cohort studies. Chin Med J (Engl) 2012; 125(23): 4301-6.
- [4] Barthelemy O, Jacqueminet S, Rouzet F, Isnard R, Bouzamondo A, Le Guludec D, Grimaldi A, Metzger JP, Le Feuvre C. Intensive cardiovascular risk factors therapy and prevalence of silent myocardial ischaemia in patients with type 2 diabetes. Arch

- Cardiovasc Dis 2008; 101(9): 539-46.
- [5] Adler AI. UKPDS-modelling of cardiovascular risk assessment and lifetime simulation of outcomes. *Diabet Med* 2008; 25 Suppl 2: 41-6.
- [6] Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost* 2011; 105 Suppl 1: S43-54.
- [7] Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Rydén L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 612-6.
- [8] Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Skowasch D, Schild H, Bauriedel G. p21WAF1/CIP1 and 14-3-3 sigma gene expression in degenerated aortic valves: a link between cell cycle checkpoints and calcification. *Amino Acids* 2006; 31(3): 309-16.
- [9] Newby AC, Johnson JL. Genetic strategies to elucidate the roles of matrix metalloproteinases in atherosclerotic plaque growth and stability. *Circ Res* 2005; 97(10): 958-60.
- [10] Kelly-Cobbs AI, Prakash R, Li W, Pillai B, Hafez S, Coucha M, Johnson MH, Ogbi SN, Fagan SC, Ergul A. Targets of vascular protection in acute ischemic stroke differ in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304(6): H806-15.
- [11] Furfaro AL, Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, Puzzo A, Pronzato MA, Odetti P, Traverso N. Metalloproteinases and advanced glycation end products: coupled navigation in atherosclerotic plaque pathophysiology? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120(10): 586-90.
- [12] Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davi G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res* 2012; 129(3): 371-7.
- [13] Symeonidis C, Papakonstantinou E, Galli A, Tsinopoulos I, Mataftsi A, Batzios S, Dimitrakos SA. Matrix metalloproteinase (MMP-2, -9) and tissue inhibitor (TIMP-1, -2) activity in tear samples of pediatric type 1 diabetic patients: MMPs in tear samples from type 1 diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(3): 741-9.
- [14] Chung AW, Hsiang YN, Matzke LA, McManus BM, van Breemen C, Okon EB. Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased angiostatin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human type 2 diabetic arterial vasculature. *Circ Res* 2006; 99(2): 140-8.
- [15] Lee SW, Song KE, Shin DS, Ahn SM, Ha ES, Kim DJ, Nam MS, Lee KW. Alterations in peripheral blood levels of TIMP-1, MMP-2, and MMP-9 in patients with type-2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69(2): 175-9.
- [16] Meissburger B, Stachorski L, Röder E, Rudofsky G, Wolfrum C. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP1) controls adipogenesis in obesity in mice and in humans. *Diabetologia* ; 54(6): 1468-79.
- [17] Sharma A, Vijayakumar M, Rao ChV. Action of *Portulaca oleracea* against streptozotocin-induced oxidative stress in experimental diabetic rats. *J Complement Integrat Med* 2009; 6(1): 1-10.
- [18] Lee AS, Lee YJ, Lee SM, Yoon JJ, Kim JS, Kang DG, Lee HS. An aqueous extract of



- Portulaca oleracea ameliorates diabetic nephropathy through suppression of renal fibrosis and inflammation in diabetic db/db mice. *Am J Chin Med* 2012; 40(3): 495-510.
- [19] Chan K, Islam MW, Kamil M, Radhakrishnan R, Zakaria MN, Habibullah M, Attas A. The analgesic and anti-inflammatory effects of *Portulaca oleracea* L. subsp. *Sativa* (Haw.) Celak. *J Ethnopharmacol* 2000; 73(3): 445-51.
- [20] Sun XY, Liu N, Chen B, Meng XJ. The study on antioxidation property of flavonoids from *portulaca oleracea* L. *Shenyang Agric Univ* 2006; 37: 108-9.
- [21] Xin HL, Xu YF, Yue XQ, Hou YH, Li M, Ling CQ. Analysis of Chemical Constituents in Extract from *Portulaca oleracea* L. with GC-MS Method (In Chinese). *Pharmaceut J Chin People's Liberat Army* 2008; 24: 133-6.
- [22] El-Sayed MI. Effects of *Portulaca oleracea* L. seeds in treatment of type-2 diabetes mellitus patients as adjunctive and alternative therapy. *J Ethnopharmacol* 2011; 137(1): 643-51.
- [23] Kim SH, Hong SB, Suh YJ, Choi YJ, Nam M, Lee HW, Park IeB, Chon S, Woo JT, Baik SH, Park Y, Kim DJ, Lee KW, Kim YS; KNDP Study Group. Association between nutrient intake and obesity in type 2 diabetic patients from the Korean National Diabetes Program: a cross-sectional study. *J Korean Med Sci* 2012; 27(10): 1188-95.
- [24] Rogowicz A, Zozulińska D, Wierusz-Wysocka B. The role of matrix metalloproteinases in the development of vascular complications of diabetes mellitus--clinical implications. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117(3): 43-8.
- [25] Signorelli SS, Malaponte G, Libra M, Di Pino L, Celotta G, Bevelacqua V, Petrina M, Nicotra GS, Indelicato M, Navolanic PM, Pennisi G, Mazzarino MC. Plasma levels and zymographic activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 in type II diabetics with peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2005; 10(1): 1-6.
- [26] Mohajerani A, Ghahari A, Larijani B. Investigate the role of MMPs and 14-3-3 protein in diabetes create and complication. *Iranian Journal Diabetes and Lipid Disorders* 2011; 10(6): 585-600.
- [27] Ruel G, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B, Couillard C. Plasma matrix metalloproteinase (MMP)-9 levels are reduced following low-calorie cranberry juice supplementation in men. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(6): 694-701.
- [28] Lee AS, Lee YJ, Lee SM, Yoon JJ, Kim JS, Kang DG, Lee HS. *Portulaca oleracea* Ameliorates Diabetic Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction in db/db Mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 741824.
- [29] Laitiff AA, Teoh SL, Das S. Wound healing in diabetes mellitus: traditional treatment modalities. *Clin Ter* 2010; 161(4): 359-64.
- [30] Chen B, Zhou H, Zhao W, Zhou W, Yuan Q, Yang G. Effects of aqueous extract of *Portulaca oleracea* L. on oxidative stress and liver, spleen leptin, PAR $\alpha$  and FAS mRNA expression in high-fat diet induced mice. *Mol Biol Rep* 2012; 39(8): 7981-8.
- [31] Gong F, Li F, Zhang L, Li J, Zhang Z, Wang G. Hypoglycemic effects of crude polysaccharide from purslane. *Int J Mol Sci* 2009; 10(3): 880-8.