**چکیده**

**مقدمه**:بیماري دیابت اختلالی متابولیکی است که مشخصه ی بارز آن،هایپرگلیسمی ناشی از گلوکونئوژنز کبدی کاهش نیافته میباشد و با عارضه های چشمی، کلیوي، قلبی،عصبی،قانقاریا،کاهش کیفیت زندگی و سلامت طول عمر همراه است.طبق بیانیه ی فدراسیون بین المللی دیابت IDF))، جمعیت دیابتی ها تا سال 2035 به حدود 600 میلیون نفر خواهد رسید و بیش از %90 این افراد دچار نوع2 این بیماری خواهند بود.در دیابت نوع2 بیان ژن گلوکوکیناز(GCK) کاهش و بیان ژن فسفو انول پیرووات کربوکسی کیناز (PEPCK) افزایش میابد.انواع مداخله های درمانی موجود پرهزینه اند و در طولانی مدت نه تنها اثرشان کاهش یافته بلکه در جلوگیری از پیشرفت دیابت و اختلالات متعاقب آن کفایت چندانی ندارند.به دلیل ارزانی،سمیت پایین و پیش زمینه ی تاریخی،امروزه توجه بسیاری به داروهای سنتی و در اصل محتوای پلی فنولی آنها میشود.به عنوان مثال تایروزول،یکی از سه پلی فنول عمده ی روغن زیتون فرابکر میباشد و اثرات سلامت بخش بسیاری به خود و متابولیتهایش اختصاص داده است اعم از:بالانس کننده ی وزن،آنتی اکسیدانی قوی،آنتی آپوپتوزی،محفاظت کنندگی از قلب و اعصاب،ضد التهابی و ضد دیابتی.برای بررسی بیشتر خاصیت ضد دیابتی تایروزول،ما بر آن آمدیم تا اثر تعدیل بخش آن بر بیان ژنیِ ژنهای مسئول متابولیسم گلوکز را بسنجیم.همچنین جهت جبران دسترسی زیستی پایین تایروزول و بهبود جذب آن،از سیستم ارسال دارویی نوینی تحت عنوان نانونیوزم استفاده کردیم.

**هدف**: ارزیابی بیان تعدیل یافته ی ژنهای GCK و PEPCK بعد از مصرف تایروزول نانونیوزوم در رتهای دیابتی

**روش اجرای تحقیق**: در این مطالعه 40 رت ویستار نر با میانگین وزنی 200-250 گرم به 5گروه 8تایی شامل کنترل سالم،کنترل شم(دیابتی)،نانونیوزوم،تایروزول و تایروزول نانونیوزوم تقسیم شدند و اعضای هر گروه تحت گاواژ روزانه cc1 با دوز mg/dL5 از ماده ی مربوطه خود به مدت 36روز قرار گرفتند. دو روز پس از پایان دوران تیمار،رتها به مدت یک شبانه روز ناشتا نگه داشته شدند،سپس طبق پروتکل اخلاقی و بهداشتی، بیهوش و تشریح شدند و از بافت کبدشان به منظور بررسی بیان ژنهای GCK و PEPCK با تکنیک Real-Time PCR استفاده شد.

**نتایج**: تغیر محسوسی در وزن هیچ یک از گروه ها مشاهده نشد.(p< 0.05).تزریق استرپتوزتوسین باعث افزایش معنی­دار قند خون نسبت به گروه کنترل سالم می­شود.در گروه نانونیوزوم قند خون نسبت به گروه شم بدون تغییر بوده اما در گروه تایروزول و تایروزول نانونیوزوم قند خون تا محدوده گروه کنترل سالم پایین آمد(p< 0.001).بیان ژن PEPCK در گروه های تایروزول و تایروزل نانونیوزومه نسبت به گروه شم کاهش یافته است(p< 0.001).بیان ژن GCK در گروه های تایروزول(p< 0.05)و تایروزول نانونیوزومه (p< 0.001)نسبت به گروه شم افزایش داشته است.تغییرات بیانی در گروه های نانو نسبت به غیرنانو قابل توجه تر بوده است.

**بحث و نتیجه­گیری**: تایروزول نرخ بیان ژنهایGCK & PEPCK را به حالت مشابه گروه کنترل سالم تغییر داد و این تغییر در تایروزول نانوونیوزوم بارزتر و به گروه کنترل سالم نزدیکتر بود.به نظر میرسد تایروزول نانونیوزوم کاندید بالقوّه ای جهت بررسی های فراتر به عنوان عامل مونوتراپیوتیک یا تراپی مکمل در کنار سایر داروهای تجویزی برای درمان دیابت میباشد. **واژگان کلیدی**: تایروزول،نانونیوزوم،متابولیسم گلوکز،دیابت نوع2،GCK،PEPCK

**Abstract**

**Background:** Diabetes is a metabolic disorder,its main characteristic being hyperglycemia due to the non decremented hepatic gluconeogenesis leading to optical disorders,kidney and heart failure,gangrene,lower life quality and reduced healty life span.according to the International Diabetes Federation (IDF),by the year 2035 the population of diabetic patients will reach 600 million people,more than 90% of whom will have type2 of the disease.type2 diabetes is associated with decreased expression of Glucokinase (GCK) gene and increased expression of Phosphoenolpyruvate carboxykinase(PEPCK) gene.many of the existing medicinal interventions are expensive and in long term,not only they lose their sensitivity but are also inefficient in preventing the progression of diabetes and its subsequent complications.cost effectiveness,low toxicity and historical background,has attracted so much attention to the traditional plant drugs and their contents of polyphenols.for example Tyrosol is one of the three major polyphenols in virgin olive oil allocating many health benefits to itself and its metabolites like being weight balancing,efficiently antioxidant,anti-apoptotic,cardio and neurprotective,anti-inflammatory and anti-diabetic.in order to further investigate the anti-diabetic property of tyrosol,we took it upon ourselves to evaluate its modulatory effect on the expression of genes responsible for glucose metabolism;also to compensate for the low bioavailability of tyrosol and enhancing its absorption,we used a novel drug delivery system called nano-niosome.

**Purpose:** Evaluating the modulated expression of GCK & PEPCK genes after the oral gavage of tyrosol nano-niosome in diabetic rats.

**Methods:** In this study,40 male wistar rats with the average weight of 200-250 grams were divided into 5 groups of eight,healthy control,diabetic control,nano-niosome,tyrosol,tyrosol nano-niosome.diabetes was induced through single intraperitoneal injection of STZ(30mg/dl)each group received a daily gavage of 1cc of their respected substances with the dosage of 5mg/dL over 36 days.2 days after the end of the treatment and an over-night fasting,the rats received anethetics and were dissected under the laws of ethics and animal rights and welfare,and then the liver tissues were utilized to measure the expression of GCK & PEPCK genes using Real-Time PCR.

**Results** no significant change in body weight was seen(p<0.05). Injection of STZ and induction of diabetes significantly increased blood glucose levels compared to the healthy control group, blood glucose levels were decreased in tyrosol and tyrosol nano-niosome groups compared to the diabetic control group close to the healthy control group(p<0.001).the expression of PEPCK was decreased in tyrosol and tyrosol nano-niosome groups compared to the diabetic control group(p<0.001).the expression of GCK was increased in tyrosol )p< 0.05(and tyrosol nano-niosome groups compared to the diabetic control group(p<0.001).no changes in any parameters was seen in the plain nano-niosome groups compared to the diabetic control group.decreased in tyrosol and tyrosol nano-niosome groups compared to the diabetic control group(p<0.001).The changes in the expression of the investigated genes were more profound in the tyrosol nano-niosome group.

**Couclusion:** Tyrosol changed the expression rate of GCK & PEPCK to the similar state of the healthy control group and this similarity was greater in case of tyrosol nano-niosome.therefore it seems that tyrosol nano-niosome can be an appropriate potential candidate for further investigation as a mono-therapeutic or supplemental agent next to the prescription drugs to prevent the progression of diabetes.

**Keywords:** tyrosol,nano niosome,glucose metabolism,type 2 diabetes,GCK,PEPCK

  