

## اثر مصرف خوراکی حب مقل (*Commiphora Mukul*) بر میزان گلوکز و چربی‌های سرم در موش‌های صحرایی نر دیابتی

محسن خلیلی، محمد رضا واعظ مهدوی، زهرا کیاسالاری، فریبا انصاری

گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه شاهد تهران؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسؤل: تهران، بلوار کشاورز، خیابان شهید عبداللّه‌زاده (دهکده)، دانشکده‌ی پزشکی شاهد، گروه فیزیولوژی، صندوق پستی: ۷۴۲۵-۱۴۱۵۵، محسن خلیلی؛ e-mail: najafabady@yahoo.com

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به وجود شواهد متعدد مبنی بر اثر کاهنده‌ی لیپید حب مقل و آثار سودمند آن بر متابولیسم، در این بررسی اثرهای هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک این گیاه در مدل تجربی دیابت قندی مورد بررسی قرار گرفت. **مواد و روش‌ها:** ۵۶ موش‌های صحرایی نر به طور تصادفی به چهار گروه شاهد، شاهد تیمار شده با حب مقل، دیابتی، و دیابتی درمان شده با مقل تقسیم‌بندی شدند. دو گروه تیمار شده با مقل، پودر گیاه مخلوط شده با غذای استاندارد موش (۶/۲۵٪) را به مدت دو ماه بدون محدودیت دریافت نمودند. میزان گلوکز، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و LDL-C سرم قبل از بررسی و در هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی تعیین شد. **یافته‌ها:** میزان کاهش وزن موش‌های دیابتی درمان شده با مقل پس از دو ماه به  $7/8 \pm 2/2$ ٪ رسید که در مقایسه با کاهش وزن موش‌های گروه دیابتی (۲۹/۸ ± ۲/۲٪) تفاوت معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ). در پایان ماه دوم، مقدار گلوکز سرم در گروه دیابتی و دیابتی درمان شده نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری پیدا کرد ( $P < 0/01$ )، نکته قابل توجه افزایش کمتر گلوکز در گروه دیابتی درمان شده نسبت به گروه دیابتی بود ( $P < 0/05$ ). سطوح تری‌گلیسرید و کلسترول تام سرم در موش‌های دیابتی نسبت به شاهد افزایش مشخص اما غیر معنی‌دار از نظر آماری نشان داد. کاهش بارز و معنی‌دار کلسترول در گروه دیابتی درمان شده نسبت به گروه دیابتی قابل توجه بود. در نهایت، به ترتیب تغییرات متوسط کاهشی و افزایشی لیپوپروتئین‌های HDL-C و LDL-C منجر به تشکیل یک نسبت بسیار مناسب از HDL-C/LDL-C شد که این نسبت در گروه‌های شاهد، درمان شده و دیابتی درمان شده به ترتیب ۲۴ و ۲۴۸٪ به دست آمد که نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری داشت. **نتیجه‌گیری:** تجویز خوراکی و درازمدت گیاه مقل در مدل تجربی دیابت قندی ضمن جلوگیری از کاهش شدید وزن موش‌ها قادر به ایجاد اثرهای هیپوگلیسمیک بارز است و موجب تغییرات مطلوب و سودمند در سطح لیپیدهای خون می‌گردد، به طوری که نسبت HDL-C/LDL-C به عنوان یک شاخص بسیار با اهمیت در این حیوانات افزایش می‌یابد.

واژگان کلیدی: حب مقل، گلوکز، لیپید، دیابت قندی، موش صحرایی

دریافت مقاله: ۸۷/۵/۱۶ - دریافت اصلاحیه: ۸۷/۸/۲۰ - پذیرش مقاله: ۸۷/۸/۲۱

### مقدمه

کتواسیدوز و اغمای هیپراسمولار، و با اختلال‌های متابولیک مزمن و عوارض نامطلوب در درازمدت مانند رتینوپاتی، گرفتاری عروق کلیوی، نوروپاتی، ضایعه‌های پوستی و اختلال قلبی آ عروقی همراه است.<sup>۱</sup> هر چند در حال حاضر درمان اصلی و مؤثر برای دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل هیپوگلیسمیک است، ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد هستند و در دراز مدت بر روند ایجاد عوارض

بیماری دیابت قندی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود که بر اساس پیش‌بینی به عمل آمده، شیوع آن در جامعه‌ی انسانی در آینده افزایش خواهد یافت.<sup>۱</sup> کمبود یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری، با عوارض متابولیک حاد مانند

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی از ۵۶ رأس موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده‌ی وزنی ۳۰-۳۳۰ گرم استفاده شد. تمام حیوان‌ها در دمای  $21 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۲ تا ۴ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوان‌ها آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس، کرج) دسترسی داشتند. به منظور حصول حالت سازش با محیط، همه‌ی آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل دو هفته از استقرار حیوانات در آزمایشگاه حیوانات دانشکده‌ی پزشکی انجام شد.

حب مقل از فروشگاه‌های محلی خریداری و تأیید علمی آن توسط گروه سیستماتیک دانشکده‌ی علوم پایه‌ی شاهد انجام شد. مقدار لازم حب مقل به صورت پودر در آمده و نسبت وزنی ۱/۱۵ با غذای پودر شده و استاندارد موش مخلوط و دوباره غذای حیوان تولید شد.<sup>۲</sup> در ابتدای این بررسی از شبکه‌ی رترواوبیتال حیوانات با کمک لوله‌ی موئینه خونگیری و آزمون سنجش قند سرم انجام شد. در این مطالعه از آن دسته موش‌های صحرایی نر استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری<sup>۱</sup> میزان گلوکز سرم کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود.<sup>۱۱</sup> موش‌ها به طور تصادفی به دو گروه شاهد (دست نخورده) و موش‌هایی که با تزریق دیابتی شده بودند، تقسیم شدند. هر یک از گروه‌ها به دو زیر گروه شاهد، شاهد تیمار شده، و دیابتی و دیابتی تیمار شده با حب مقل تقسیم شدند. تیمار با حب مقل به مدت دو ماه ادامه یافت. برای دیابتی نمودن موش‌ها از استرپتوزوتوسین حل شده در محلول سرم فیزیولوژیک سرد به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم استفاده شد.<sup>۲</sup> اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم به روش آنزیمی گلوکز اکسیداز قبل از انجام کار (برای جدا کردن موش‌های دارای سرم طبیعی)، طی هفته‌ی چهارم و در انتهای ماه دوم پس از درمان انجام شد. مقدار کلسترول تام، تری‌گلیسرید، و HDL-C توسط کیت‌های مربوط (زیست شیمی، تهران) و بر اساس دستورالعمل مربوطه اندازه‌گیری شدند. در پایان، مقدار LDL-C توسط فرمول فریداوالد به شرح زیر تعیین شد:

ناتوان‌کننده‌ی دیابت تأثیر ندارند. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد چند عاملی بودن این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر در درمان دیابت با عوارض جانبی کمتر احساس می‌گردد. گیاهان دارویی و مشتقات آن‌ها اگر چه از دیر باز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند، در مورد اثربخشی قطعی بسیاری از آن‌ها تا کنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نشده است.<sup>۲</sup> حب مقل یکی از گیاهان با خواص مهم دارویی در طب سنتی است.<sup>۴</sup> گزارش‌های موجود اثر کاهنده‌ی چربی این گیاه را نشان داده است.<sup>۵-۷</sup> کاهش مقاومت نسبت به انسولین،<sup>۸</sup> همچنین افزایش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز<sup>۹</sup> توسط گونه‌هایی از این گیاه و کاهش فعالیت آنزیم‌های ردوکتاز و NADPH که درگیر در سنتز چربی نقش دارد<sup>۱۰،۱۱</sup> سبب شده تا این گیاه برای درمان بیماری دیابت مورد توه قرار گیرد. علاوه بر این، توانایی این گیاه در تحریک فعالیت غده‌ی تیروئید و افزایش سوخت و ساز بدن<sup>۱۲،۱۳</sup> مطالعه در این زمینه را منطقی‌تر می‌سازد. مهم‌ترین ماده‌ی مؤثر گیاه حب مقل گوگول استرون است<sup>۷</sup> که خاصیت کاهنده‌ی چربی آن منجر به اثر پیشگیری‌کننده‌ی گیاه مقل در تصلب شرایین شده است.<sup>۱۴</sup> مهار رادیکال‌های آزاد از دیگر خواص گیاه است که اثرهای ضد التهابی و ضد آرتیتری آن را توجیه می‌کند.<sup>۱۴</sup> با توجه به نقش اساسی رادیکال‌های آزاد در ایجاد و پیشرفت بیماری دیابت، اثر آنتی‌اکسیدانی گیاه مذکور می‌تواند نقش خود را در بهبود این بیماری نشان دهد.<sup>۱۵</sup> کاهش بازجذب چربی از دستگاه گوارش توسط گیاه حب مقل از طریق آنتاگونیسم کردن ژن‌های فعال‌کننده‌ی اسیدهای صفراوی<sup>۱۶-۱۹</sup> دلیل دیگری در اثر بخشی آن است.

به این ترتیب، با توجه به معضل درمان بیماری دیابت و به خصوص تبعات این بیماری در روند تغییرات متابولیسم که در سطح سرمی گلوکز و پروفایل لیپیدها اتفاق می‌افتد، و همچنین با توجه درمان ناکافی و نامطمئن این بیماری و از طرفی با توجه به توصیه‌ی درمانی مبنی بر درمان با گیاهان دارویی به عنوان درمان کم‌هزینه و با عارضه‌ی کمتر، در مطالعه‌ی حاضر به مطالعه‌ی علمی یکی از مهم‌ترین کاندیدهای گیاهی در بهبود بیماری دیابت یعنی گیاه حب مقل پرداخته شد.

(۰/۵ تری گلیسرید)، HDL-C، کلسترول نام، LDL-C

از نظر آماری، همه‌ی یافته‌ها صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان گردید. برای مقایسه‌ی یافته‌های هر متغیر هر یک از گروه‌ها قبل و بعد از بررسی از آزمون‌های در آنالیز واریانس برای مقادیر تکرار شونده و تی جفتی، برای مقایسه‌ی گروه‌ها با هم در هر یک از برهه‌های زمانی از آزمون آنوای یک طرفه و پس آزمون توکی استفاده شد. هم‌چنین سطح معنی‌داری،  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه در گروه‌های مورد آزمایش، درصد میزان تغییرات وزن حیوانات محاسبه شد. همان‌طور که در جدول ۱ ملاحظه می‌شود، تغییرات وزن در گروه‌های دیابتی و دیابتی

تیمار شده نسبت به گروه شاهد به طور معنی‌داری کاهش یافته است. نکته‌ی قابل اهمیت درصد کمتر کاهش وزن در گروه دیابتی تیمار شده ( $2/2 \pm 7/8\%$ ) نسبت به گروه دیابتی ( $2/2 \pm 29/8\%$ ) است که به صورت معنی‌دار ظاهر شد ( $P < 0.05$ ). میزان تغییرات گلوکز سرم در جدول ۱ نشان داده شده است. همان‌طور که نشان داده شده است، میزان گلوکز در موش‌های دیابتی و دیابتی درمان شده در هفته‌های چهارم و هشتم به شکل کاملاً بارزی افزایش یافته است. هم‌چنین، در هفته‌ی هشتم میزان گلوکز سرم در گروه کنترل تیمار شده نسبت به شاهد به میزان  $47/18\%$  کاهش نشان داد. نکته‌ی قابل توجه کاهش معنی‌دار گلوکز سرم در گروه دیابتی درمان شده ( $72/42\%$ ) نسبت به گروه دیابتی ( $77/68\%$ ) است ( $P < 0.05$ ).

جدول ۱- اثر تجویز خوراکی حب مقل بر وزن و سطح گلوکز سرم در موش‌های صحرایی گروه شاهد و دیابتی

گروه‌های مورد مطالعه	وزن بدن (گرم)			میزان گلوکز سرم (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)		
	هفته‌ی ۰ (قبل بررسی)	هفته‌ی ۴	هفته‌ی ۸	هفته‌ی ۰ (قبل بررسی)	هفته‌ی ۴	هفته‌ی ۸
شاهد	۲۹۹/۲ $\pm$ ۹/۶*	۳۰۹/۸ $\pm$ ۸/۳	۳۲۱/۶ $\pm$ ۹/۱	۱۶۹/۳ $\pm$ ۹/۲	۱۷۲/۵ $\pm$ ۱۰/۶	۱۸۷/۱ $\pm$ ۱۶/۲
شاهد + حب مقل	۳۱۲/۶ $\pm$ ۹/۱	۳۱۸/۳ $\pm$ ۱۰/۵	۳۲۲/۵ $\pm$ ۱۱/۴	۱۵۵/۲ $\pm$ ۱۰/۱	۱۶۲/۶ $\pm$ ۸/۹	۱۲۹/۴ $\pm$ ۱۱/۹†
دیابتی	۲۹۱/۶ $\pm$ ۱۰/۳	۲۳۰/۱ $\pm$ ۱۲/۶‡	۲۰۷/۴ $\pm$ ۱۰/۷§	۱۶۸/۴ $\pm$ ۱۱/۳	۲۲۳/۳ $\pm$ ۱۸/۴‡	۳۲۵/۱ $\pm$ ۲۲/۴‡¶
دیابتی + حب مقل	۳۱۵/۷ $\pm$ ۱۱/۴	۲۶۷/۱ $\pm$ ۱۰/۸†	۲۳۸/۳ $\pm$ ۱۵/۴**§	۱۵۹/۹ $\pm$ ۸/۳	۲۷۸/۴ $\pm$ ۱۵/۱‡	۲۶۵/۱ $\pm$ ۱۶/۰¶‡†

\* اعداد به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان شوند. †  $P < 0.05$ ، ‡  $P < 0.01$ ، §  $P < 0.001$  در مقایسه با گروه شاهد و ¶  $P < 0.01$  در مقایسه با گروه دیابتی و \*\*  $P < 0.05$  در مقایسه با گروه کنترل+درمان شده

توجهی ( $49/89\%$ ) کاهش یافت که نسبت به گروه دیابتی معنی‌دار بود ( $P < 0.01$ ).

با سنجش میزان لیپوپروتئین LDL-C در سرم موش‌های صحرایی (جدول ۳) مشخص شد این متغیر در موش‌های دیابتی در هفته‌ی چهارم ( $P < 0.05$ ) و به خصوص در هفته‌ی هشتم ( $P < 0.001$ ) افزایش معنی‌داری یافته است.

جدول ۲ نشان می‌دهد که با وجود افزایش تری‌گلیسرید در گروه‌های دیابتی ( $15/31\%$ ) و دیابتی درمان شده با حب مقل ( $16/34\%$ ) به خصوص در هفته‌ی هشتم از نظر آماری تفاوتی بین این گروه‌ها وجود نداشت. در مورد افزایش کلسترول تام در موش‌های دیابتی در هفته‌ی هشتم پس از درمان ( $21/1\%$ ) در مقایسه با موش‌های شاهد تفاوت معنی‌داری ظاهر نشد. اما جالب توجه این است که در موش‌های دیابتی درمان شده، کلسترول تام به مقدار قابل

جدول ۲- اثر تجویز خوراکی حب مقل بر میزان تری‌گلیسرید و کلسترول تام سرم در موش‌های صحرایی گروه‌های شاهد و دیابتی

گروه‌های مورد مطالعه	میزان تری‌گلیسرید سرم (میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)		میزان کلسترول تام سرم (میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)	
	هفته‌ی ۰ (قبل بررسی)	هفته‌ی ۴	هفته‌ی ۰ (قبل بررسی)	هفته‌ی ۸
شاهد	۱۳۲/۲±۹/۶*	۱۶۸/۸± ۸/۳	۱۴۵/۶±۲۵/۱	۱۴۹/۳±۵/۲
شاهد + حب مقل	۱۵۲/۶±۸/۱	۱۳۸/۳± ۱۰/۵	۱۲۸/۷۸± ۲۲/۱۸	۱۴۵/۲±۸/۱
دیابتی	۱۶۱/۶±۷/۳	۱۵۴/۱± ۱۲/۶	۱۶۷/۹± ۱۷/۸۱	۱۳۸/۴± ۷/۳
دیابتی + حب مقل	۱۶۵/۷±۶/۴	۱۳۱/۱±۱۰/۸	۱۶۸/۴± ۱۲/۶	۱۲۹/۹± ۸/۳

\* اعداد به صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان شده‌اند؛ † ۰/۰۱ < P، در مقایسه با گروه دیابتی

جدول ۳- اثر تجویز خوراکی حب مقل بر میزان LDL-C و HDL-C در موش‌های صحرایی گروه شاهد و دیابتی

گروه‌های مورد مطالعه	میزان LDL-C (میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)		میزان HDL-C (میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)	
	هفته‌ی ۰ (قبل بررسی)	هفته‌ی ۴	هفته‌ی ۰ (قبل بررسی)	هفته‌ی ۸
کنترل	۵/۲± ۰/۶*	۶/۱± ۰/۳	۳۹/۳±۴/۲	۵/۶۷± ۰/۹۸
کنترل + حب مقل	۶/۶± ۰/۸	۶/۹± ۰/۷	۴۲/۲±۴/۱	۶/۶۸± ۱/۲۳
دیابتی	۵/۶± ۰/۳	۴۸/۹± ۰/۶	۴۱/۴± ۵/۳	۹/۵۶± ۱/۴۸ †
دیابتی + حب مقل	۶/۷± ۰/۴	۷/۱± ۰/۸	۴۴/۹± ۴/۳	۶/۲۵± ۱/۲ §

\* اعداد به صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان شده‌اند؛ † ۰/۰۵ < P؛ ‡ ۰/۰۰۱ < P؛ § ۰/۰۵ < P در مقایسه با گروه شاهد و § ۰/۰۵ < P در مقایسه با گروه دیابتی

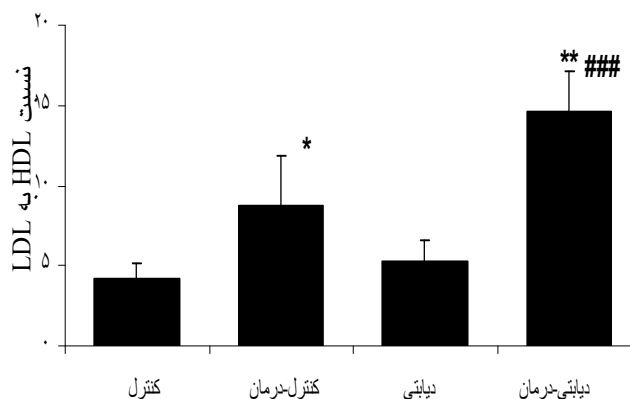
شاهد درمان شده با حب مقل و دیابتی درمان شده با حب مقل نسبت به گروه شاهد، تفاوت معنی‌داری به ترتیب با احتمال معنی‌داری ۰/۰۵ و ۰/۰۱ وجود دارد. همچنین بین گروه دیابتی و گروه دیابتی درمان شده با حب مقل تفاوت معنی‌داری با ۰/۰۰۱ < P وجود دارد.

شکل ظاهری موش‌ها اگر چه جزء فرضیه‌ها و اهداف این مطالعه نبود اما به علت قابل توجه بودن، حال به نظر می‌رسد در موش‌های دیابتی به علت بالا بودن سطح گلوکز خون علایم آلودگی، عفونت و کاهش وزن شدید بروز کرد. جالب توجه این‌که که این مسأله در مورد موش‌های درمان شده با گیاه مقل به شکل کاملاً بارزی کاهش یافت، به طوری که تشخیص شکل ظاهری موش‌های دیابتی درمان شده با حب مقل از موش‌های دیابتی به سهولت انجام‌پذیر بود.

(۶۸/۴۸٪). مقدار افزایش یافته LDL-C در موش‌های دیابتی درمان شده با گیاه به مقدار بسیار کمتری (حدود ۱۷/۸۱٪) می‌رسید که نشان‌دهنده‌ی اثر معنی‌دار گیاه در کاهش این متغیر است (P<۰/۰۵). میزان کاهش لیپوپروتئین HDL-C در موش‌های دیابتی حدود ۱۸/۸٪ بود اما آنالیز آماری تفاوتی را بین تغییر میزان این تغییر در گروه‌های مختلف نشان نداد.

با توجه به اهمیت شاخصه‌ی LDL-C/HDL-C در این مطالعه، درصد تغییرات این متغیر در سرم خون حیوانات اندازه‌گیری شد. همان‌طور که در نمودار ۱ نشان داده شده است، درصد تغییرات HDL-C/LDL-C در گروه شاهد درمان شده و با حب مقل، گروه‌های دیابتی و دیابتی درمان شده با حب مقل، به ترتیب ۱۰۹/۵۲، ۲۴/۵۲ و ۲۴۷/۶۱٪ افزایش یافت. محاسبه‌ی آماری بیان‌گر آن بود که بین گروه

است. از طرفی با توجه به تأثیر گیاه مقل در کاهش قند خون حیوانات سالم، به نظر می‌رسد این گیاه بیشتر در سطح سلولی عمل می‌کند و باعث کاهش قند خون می‌شود. اگرچه تأثیر این گیاه را در افزایش متابولیسم و سوخت و ساز،<sup>۴</sup> مصرف بالای گلوکز و در نهایت سقوط سطح گلوکز نمی‌توان از نظر دور داشت. بنابراین شاید اثر بهتر این گیاه را در کاهش قند خون موش‌های دیابتی بتوان به افزایش اثر متابولیسم این گیاه مربوط دانست. این که این گیاه در میزان و سطح انسولین خون تأثیر می‌گذارد یا خیر، نیاز به مطالعه‌ی بیشتر دارد. در مورد سطح سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول تام به دنبال تزریق استرپتوزوتوسین یا مصرف گیاه مقل نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری مشخص نشد، اگرچه در گروه دیابتی این افزایش بارز بود. این نتیجه با گزارش‌های موجود مبنی بر عدم قطعیت افزایش آشکار پروفایل لیپید به دنبال تزریق استرپتوزوتوسین توجیه‌پذیر است و در حقیقت افزایش لیپیدهای سرم بستگی به شرایط و وضعیت حیوان و مهم‌تر از آن، طول مدت بیماری دارد.<sup>۲۵</sup> در مورد عدم تأثیر گیاه مقل بر سطح تری‌گلیسرید خون، می‌توان گفت از آن جا که این گیاه سطح سرمی گلوکز را در سطح منطقی تری نگه می‌دارد به دلیل به هم ریختگی سطح سرمی تری‌گلیسرید کمتر ایجاد می‌شود. البته عامل طول مدت درمان ورژیم غذایی حیوانات را هم نمی‌توان از نظر دور داشت، زیرا مقل قادر است تری‌گلیسرید افزایش یافته را (به هر علتی) کاهش دهد.<sup>۲۶-۲۸</sup> در راستای این مطالعه، بررسی‌های جو و همکاران نشان داد که از بین عصاره‌ی آبی و الکی گیاه، عصاره‌ی آبی قادر به پایین آوردن سطح تری‌گلیسرید می‌باشد.<sup>۲۷</sup> احتمال دارد ترکیب مؤثر این عصاره در فرایند جذب خوراکی به مقدار کافی برای کاهش سطح کلسترول جذب نشده باشد. در مورد تأثیر مثبت حب مقل در کاهش سطح کلسترول خون موش‌های دیابتی که در تحقیق ما به دست آمد، با یافته‌های دیگران که نشان دادند اجزای استرونی این گیاه قادر به کاهش سطح کلسترول هستند هم‌خوانی دارد.<sup>۲۰-۲۲</sup> البته این نکته را هم متذکر می‌شویم که اثر قوی آنتی‌اکسیدانی گیاه مقل می‌تواند در کاهش سطح کلسترول سرم مؤثر باشد.<sup>۶،۷،۱۲،۱۳</sup> کاهش فعالیت آنزیم HMG-CoA ردوکتاز و NADPH که در سنتز کلسترول نقش دارند<sup>۲۳</sup> به وسیله‌ی عصاره‌ی گیاه می‌تواند کاهش سطح سرمی کلسترول را در موش‌های درمان شده توجیه کند. سنجش سطح LDL-C سرم حیوانات مورد آزمایش در



نمودار ۱- درصد تغییرات HDL-C/LDL-C حیوانات در گروه‌های شاهد درمان شده با مقل، دیابتی و دیابتی درمان شده با مقل، همان‌طور که مشاهده می‌شود بین گروه‌های شاهد تحت درمان شده با مقل و دیابتی درمان شده با مقل نسبت به گروه شاهد و هم‌چنین بین گروه دیابتی و دیابتی درمان شده با مقل تفاوت معنی‌دار وجود دارد. تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۱۴ عدد موش صحرایی است. ستون‌ها نشان‌دهنده‌ی درصد تغییرات HDL-C/LDL-C  $\pm$  انحراف از میانگین می‌باشند. \* و # به ترتیب تفاوت با گروه شاهد و دیابتی را نشان می‌دهد.

## بحث

اولین متغیر مورد سنجش در مطالعه‌ی حاضر، میزان وزن حیوانات بود. همان‌طور که مسلم است به دنبال دیابتی شدن و تغییر سوخت و ساز بدن، کاهش وزن به عنوان یکی از علایم بارز دیابتی شدن می‌باشد،<sup>۲۱</sup> این پدیده در آزمایش‌های ما هم مشاهده شد. مصرف حب مقل در موش‌های سالم اثر بارزی بر میزان وزن حیوانات ایجاد نکرد، اما در گروه دیابتی شده با حب مقل به صورت آشکاری توانست از کاهش وزن موش‌ها بکاهد. با توجه به عدم تأثیر مستقیم حب مقل بر میزان وزن حیوانات گروه طبیعی (شاهد) می‌توان اثر حب مقل را در جلوگیری از کاهش وزن موش‌های دیابتی مربوط به اثر این گیاه در تنظیم سوخت و ساز قند و چربی‌ها دانست. دومین متغیر مورد بررسی ما، میزان قند خون بود که توسط مصرف گیاه مقل به شکل کاملاً بارزی در حیوانات سالم و دیابتی کاهش یافت. با وجود گزارش‌های متناقض مبنی بر عدم تأثیر گیاه مقل بر میزان گلوکز،<sup>۲۲</sup> یافته‌هایی مبنی بر کاهش تولید گلوکز توسط کبد،<sup>۲۳</sup> یا کاهش جذب گلوکز توسط دستگاه گوارش<sup>۲۴</sup> در راستای یافته‌های به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر وجود

این است که شکل ظاهری حیوانات که در حالت بیماری دیابت در حالت ضعف و آلودگی دیده می‌شود در حیوانات تیمار شده این پدیده به ندرت دیده شد. در هر صورت، شکل ظاهری حیوانات دیابتی درمان شده با مقل مشابه حیوانات گروه سالم بود. این مشاهده اگرچه کیفی است اما تأییدی بر این مطلب است که در گروه درمان شده، گیاه توانسته است سطح سرمی چربی و به خصوص قند را در سطح مناسبی نگه دارد زیرا بیشتر علائم لاغری مفرط و عفونت و التهاب حیوانات به خاطر بالا بودن سطح گلوکز خون در موش‌های دیابتی است. از طرفی از آنجا که مطالعه‌ی علمی خاصی در زمینه‌ی ارتباط وزن حیوان و گیاه مقل یافت نشد، فرضیه‌ی ارتباط کاهش تظاهرات علامتی در موش‌های درمان شده با تنظیم سطح سرمی قند و چربی قوت می‌گیرد.

در نهایت، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مصرف خوراکی و طولانی‌مدت گیاه مقل قادر است مقدار وزن کاهش یافته و گلوکز افزایش یافته را به دنبال تزریق داروی استرپتوزوتوسین در موش‌های دیابتی در سطح طبیعی‌تری نگه دارد. همچنین، با وجود کاهش ملایم کلسترول بد (LDL-C) و افزایش مختصر کلسترول خوب (HDL-C)، نسبت ایده‌آلی از HDL-C/LDL-C را ایجاد کرده و توانسته است نقش مؤثری در تنظیم پروفایل لیپیدهای سرم داشته باشد.

سپاسگزاری: نویسندگان از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی شاهد که در تحقق این طرح تحقیقاتی آن‌ها را یاری نمودند تشکر می‌نمایند.

موش‌های دیابتی نشان داد که میزان LDL-C به میزان معنی‌داری در این حیوانات افزایش می‌یابد. این نتیجه که ناشی از افزایش سطح سرمی قند خون است، در مطالعه‌های دیگران نیز بخوبی نشان داده شده است.<sup>۳۴</sup> داده‌های این گزارش، کاهش بارز LDL-C بالا رفته در موش‌های دیابتی بدنبال مصرف مقل می‌باشد. این نتیجه با اثرهای کاهنده‌ی چربی<sup>۱۱،۳۱،۳۵</sup> و کاهنده‌ی کلسترول بد خون که توسط سین و همکاران<sup>۳۴</sup> ارایه شده، هم‌راستا است و احتمالاً به خاطر تأثیر ترکیبات بخش محلول این گیاه در کاهش سطح LDL-C می‌باشد. در مورد افزایش سطح HDL-C در گروه دیابتی درمان شده با گیاه مقل، این یافته در راستای مطالعه‌های دیگری است،<sup>۳۲</sup> و احتمالاً می‌تواند مربوط به کاهش سطح سرمی LDL-C باشد. شاید درصد تقریباً مساوی در کاهش سطح LDL-C نسبت به درصد افزایش سطح HDL-C سرم دلیلی بر این موضوع باشد. آخرین متغیر مورد بررسی در این مطالعه نسبت HDL-C/LDL-C است که شاخص بسیار خوبی در مورد اثردهی یک دارو یا دارونما است. همان‌طور که در یافته‌ها ارایه شد، محاسبه‌های آماری سطح معنی‌دار افزایش یافته‌ی نسبت HDL-C/LDL-C را در گروه شاهد درمان شده با مقل و گروه دیابتی درمان شده با مقل نشان می‌دهد. به خصوص با توجه به نمودار ۱ و دقت در میزان افزایش نسبت HDL-C/LDL-C در گروه دیابتی درمان شده با مقل می‌توان به اثر بسیار بارز این گیاه در تنظیم سطح کلسترول تام خون (کم کردن کلسترول بد و بالا بردن میزان کلسترول خوب) اذعان نمود.

با وجود تمام یافته‌هایی که از اندازه‌گیری متغیرهای سرم خون حیوانات به دست آمد، نکته‌ی قابل توجه و جالب

## References

- American Diabetes Association. clinical practice recommendations 1997. *Diabetes Care* 1997; 20: 1044-5
- Gleckman R, Morr J. Diabetes-related foot infections. *Contemp Intern Med* 1994; 6: 57-64.
- Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 123-8.
- Jain SK. Ethnobotany and research on medicinal plants in India. *Ciba Found Symp* 1994; 185: 153-64.
- Kumari K, Augusti KT. Lipid lowering effect of S-methyl cysteine sulfoxide from *Allium cepa* Linn in high cholesterol diet fed rats. *J Ethnopharmacol* 2007; 109: 367-71.
- Burris TP, Montrose C, Houck KA, Osborne HE, Bocchinfuso WP, Yaden BC, et al. The hypolipidemic natural product guggulsterone is a promiscuous steroid receptor ligand. *Mol Pharmacol* 2005;67: 948-54.
- Tripathi YB, Reddy MM, Pandey RS, Subhashini J, Tiwari OP, Singh BK, et al. Anti-inflammatory properties of BHUx, a polyherbal formulation to prevent atherosclerosis. *Inflammopharmacology* 2004; 12: 131-52.
- Choi SH, Zhao ZS, Lee YJ, Kim SK, Kim DJ, Ahn CW, et al. The different mechanisms of insulin sensitizers to prevent type 2 diabetes in OLETF rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 411-8.
- Eddouks M, Jouad H, Maghrani M, Lemhadri A, Burcelin R. Inhibition of endogenous glucose production accounts

- for hypoglycemic effect of *Spergularia purpurea* in streptozotocin mice. *Phytomedicine* 2003; 10: 594-9.
10. Chi MS. Effects of garlic products on lipid metabolism in cholesterol-fed rats (41494). *Proc Soc Exp Biol Med* 1982; 171: 174-8.
  11. Sharma SB, Nasir A, Prabhu KM, Murthy PS, Dev G. Hypoglycaemic and hypolipidemic effect of ethanolic extract of seeds of *Eugenia jambolana* in alloxan-induced diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 2003; 85: 201-6.
  12. Pizzorno JE, Murray MT, Joiner-Bey H, editors. *The clinician's handbook of natural medicine*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.
  13. Wang X, Greilberger J, Ledinski G, Kager G, Paigen B, Jürgens G. The hypolipidemic natural product *Commiphora mukul* and its component guggulsterone inhibit oxidative modification of LDL. *Atherosclerosis* 2004; 172: 239-46.
  14. Mary NK, Babu BH, Padikkala J. Antiatherogenic effect of Caps HT2, a herbal Ayurvedic medicine formulation. *Phytomedicine* 2003; 10: 474-82.
  15. Saxena G, Singh SP, Pal R, Singh S, Pratap R, Nath C. Guggulipid, an extract of *Commiphora whigitii* with lipid-lowering properties, has protective effects against streptozotocin-induced memory deficits in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 86: 797-805.
  16. Cui J, Huang L, Zhao A, Lew JL, Yu J, Sahoo S, et al. Guggulsterone is a farnesoid X receptor antagonist in coactivator association assays but acts to enhance transcription of bile salt export pump. *J Biol Chem* 2003; 278: 10214-20.
  17. Wu J, Xia C, Meier J, Li S, Hu X, Lala DS. The hypolipidemic natural product guggulsterone acts as an antagonist of the bile acid receptor. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1590-7.
  18. Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT, Silva FV, Ordentlich P, Yan Y, et al. A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. *Science* 2002; 296: 1703-6.
  19. Sheela CG, Augusti KT. Effects of S-allyl cysteine sulfoxide isolated from *Allium sativum* Linn and guggulipid on some enzymes and fecal excretions of bile acids and sterols in cholesterol fed rats. *Indian J Exp Biol* 1995; 33: 749-51.
  20. Jafari Anarkooli I, Sankian M, Ahmadpour S, Varasteh AR, Haghiri H. Evaluation of Bcl-2 family gene expression and Caspase-3 activity in hippocampus STZ-induced diabetic rats. *Exp Diabetes Res* 2008; 2008: 638467.
  21. Yoshida Y, Ichikawa M, Ohta M, Kanai S, Kobayash M, Ichimaru Y, et al. A peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist influenced daily profile of energy expenditure in genetically obese diabetic rats. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88: 279-84.
  22. Shishodia S, Sethi G, Ahn KS, Aggarwal BB. Guggulsterone inhibits tumor cell proliferation, induces S-phase arrest, and promotes apoptosis through activation of c-Jun N-terminal kinase, suppression of Akt pathway, and downregulation of antiapoptotic gene products. *Biochem Pharmacol* 2007; 74: 118-30.
  23. Youn JY, Park HY, Cho KH. Anti-hyperglycemic activity of *Commelina communis* L.: inhibition of alpha-glucosidase. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66 Suppl 1: S149-55.
  24. Singh RB, Niaz MA, Ghosh S. Hypolipidemic and antioxidant effects of *Commiphora mukul* as an adjunct to dietary therapy in patients with hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 659-64.
  25. Lata S, Saxena KK, Bhasin V, Saxena RS, Kumar A, Srivastava VK. Beneficial effects of *Allium sativum*, *Allium cepa* and *Commiphora mukul* on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis--a comparative evaluation. *J Postgrad Med* 1991; 37: 132-5.
  26. Choi JS, Yokozawa T, Oura H. Improvement of hyperglycemia and hyperlipemia in streptozotocin-diabetic rats by a methanolic extract of *Prunus davidiana* stems and its main component, prunin. *Planta Med* 1991; 57: 208-11.
  27. Ju JB, Kim JS, Choi CW, Lee HK, Oh TK, Kim SC. Comparison between ethanolic and aqueous extracts from Chinese juniper berries for hypoglycaemic and hypolipidemic effects in alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2008; 115: 110-5.
  28. Thompson Coon JS, Ernst E. Herbs for serum cholesterol reduction: a systematic view. *J Fam Pract* 2003; 52: 468-78.
  29. Singh V, Kaul S, Chander R, Kapoor NK. Stimulation of low density lipoprotein receptor activity in liver membrane of guggulsterone treated rats. *Pharmacol Res* 1990; 22: 37-44.
  30. Nityanand S, Srivastava JS, Asthana OP. Clinical trials with guggulipid. A new hypolipidaemic agent. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 323-8.
  31. Urizar NL, Moore DD. GUGULIPID: a natural cholesterol-lowering agent. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 303-13.
  32. Burris TP, Montrose C, Houck KA, Osborne HE, Bocchinfuso WP, Yaden BC, et al. The hypolipidemic natural product guggulsterone is a promiscuous steroid receptor ligand. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 948-54.
  33. Vock C, Döring F, Nitz I. Transcriptional regulation of HMG-CoA synthase and HMG-CoA reductase genes by human ACBP. *Cell Physiol Biochem* 2008; 22: 515-24.
  34. Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1139-44.
  35. Urizar NL, Moore DD. GUGULIPID: a natural cholesterol-lowering agent. *Annu Rev Nutr* 2003; 23: 303-13.

## Original Article

# The Effect of Long-Term Consumption of Commiphora Mukul Feeding on the Serum Levels of Glucose and Lipids of Diabetic Rats

Khalili M, Vaez Mahdavi MR, Kiasalari Z, Ansari F

Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University and Medicinal Plant Research Center, Tehran, I.R.Iran

e-mail: najafabady@yahoo.com

### Abstract

**Introduction:** Considering the beneficial anti-lipidemic effects of Commiphora Mukul (CM) (ashwagandha) on metabolism, the hypoglycemic and hypolipidemic effects of this plant were investigated in an experimental model of diabetes mellitus. **Materials and Methods:** Fifty-six male Wistar rats were randomly divided into 4 groups, i.e. control, CM-treated control, diabetic, and CM-treated diabetic groups. The treatment groups received oral administration of plant-mixed pelleted food (6.25%) for two months. Serum glucose, triglyceride, total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol levels were determined before the study, and at 4 and 8th weeks after the experiment. **Results:** The weight loss (%) in CM-treated diabetic rats ( $7.8 \pm 2.2\%$ ) compared to diabetic ( $29.8 \pm 2.2\%$ ) ones showed a significant difference ( $P < 0.05$ ). Serum glucose levels in diabetic rats increased significantly, compared to CM-diabetic animals (0.05), and in both groups compared to controls (0.01). Triglyceride and cholesterol levels in the diabetic group increased non significantly, but in CM-treated diabetic rats, these levels decreased more significantly. Finally, in CM-treated control and the CM-diabetic animals, mild decrease in LDL and increase in HDL, demonstrated a suitable HDL/LDL ratio in CM-treated control (24%) and CM-diabetic rats (248%) as compared to controls. **Conclusion:** Oral chronic administration of CM diminished the weight loss of animals with STZ induced diabetes (STZ-groups) more significantly. Also, a marked hypoglycemic effect was seen in CM-treated rats. Feeding animals with CM leads to appropriate changes in blood lipid profiles i.e. high ratio of HDL/LDL.

**Key words:** Commiphora mukul, Glucose, lipid, Diabetes mellitus, Rat