

## تأثیر مصرف رزوراترول، اسانس زیره سبز و ویتامین C بر سطوح قند، لیپید، ترکیبات گلیکوزیله (AGEs) و شاخص مقاومت به انسولین در متلایان به دیابت نوع ۲

دکتر مریم فروغی<sup>۱</sup>، دکتر کیهان قطره سامانی<sup>۲</sup>، دکتر اسفندیار حیدریان<sup>۳</sup>، مرتضی نیکوکار<sup>۴</sup>، سمانه فاضلی<sup>۵</sup>

۱) دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران، ۲) پژوهشکده علوم پایه سلامت، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران، ۳) پژوهشکده علوم پایه سلامت، مرکز تحقیقات بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران، ۴) پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران، ۵) کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: شهرکرد، رحمتیه، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی، دکتر کیهان قطره سامانی؛ e-mail: kgsamani@yahoo.com

### چکیده

**مقدمه:** تجمع ترکیبات گلیکوزیله (AGEs) در پیشرفت دیابت و تشدید عوارض آن نقش اساسی دارد؛ لذا کاهش AGEs منجر به کاهش عوارض دیابت می‌شود. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر مکمل رزوراترول، اسانس زیره سبز و ویتامین C بر سطوح AGEs، قند، لیپید و شاخص مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع دو بود. مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور، بیماران دیابتی واجد شرایط به صورت تصادفی به چهار گروه دریافت‌کننده اسانس زیره سبز (۷۵ میلی‌گرم در روز)، مکمل رزوراترول (۲۰۰ میلی‌گرم در روز) و ویتامین C (۵۰۰ میلی‌گرم در روز) و گروه شاهد (پلاسبو) تقسیم شدند. بعد از دو ماه تجویز مکمل و دارونما، سنجش سطوح انسولین، AGEs، شاخص مقاومت به انسولین، قند و لیپیدها با استفاده از کیت‌های استاندارد انجام شد و سپس نتایج به دست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌ها: در ابتدای مطالعه بین گروه‌های مختلف از نظر متغیرهای مورد بررسی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در هیچ کدام از چهار گروه مورد بررسی، AGEs تفاوت معنی‌داری را با قبل از مداخله نشان ندادند اما در گروه دریافت‌کننده رزوراترول سطح شاخص توده بدنی (BMI) و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) کاهش یافت (به ترتیب  $P=0/001$  و  $P=0/04$ ). در گروه دریافت‌کننده زیره سبز سطح BMI ( $P=0/001$ )، تری‌گلیسرید ( $P=0/01$ ) و HbA1C ( $P=0/01$ ) در مرحله بعد از مداخله نسبت به قبل از مداخله به طور معنی‌داری کاهش نشان داد. نتیجه‌گیری: رزوراترول می‌تواند در کاهش وزن و کنترل متابولیک در بیماران دیابتی موثر باشد. هم‌چنین زیره سبز در بهبود شاخص‌های قندی و دیس‌لیپیدمی در بیماران دیابتی کارایی بهتری نشان داد.

**واژگان کلیدی:** دیابت نوع ۲، زیره سبز، ویتامین C، رزوراترول، ترکیبات گلیکوزیله (AGEs)

دریافت مقاله: ۹۶/۱۱/۱۶ - دریافت اصلاحیه: ۹۷/۶/۲۵ - پذیرش مقاله: ۹۷/۷/۱۶

شماره ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران: IRCT2014100619420N1

### مقدمه

اگرچه تشکیل مقدار کمی AGEs بخشی از متابولیسم است ولی تجمع بیش از حد این گلیکوتوکسین‌ها در ارگان‌های مختلف زیان بار است. AGEs تنها به صورت اندوژن تولید نمی‌شود؛ بلکه از طریق غذا نیز وارد بدن می‌شود. شواهد نشان می‌دهد در افرادی که رژیم غذایی محتوی مقادیر بالای

افزایش قند خون و استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی منجر به ایجاد ترکیبات گلیکوزیله (AGEs) می‌شود.

انسولین و کاهش هموگلوبین گلیکوزیله نیز نقش دارد و می‌تواند پاسخ بدن به دیابت را بهبود بخشد.<sup>۷۸</sup>

عصاره زیره سبز خواص آنتی‌اکسیدانی قوی دارد. در مطالعات جدید نقش زیره سبز در درمان دیابت و کاهش سطح لیپیدها و کاهش احتمال خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی عنوان شده است.<sup>۹</sup>

دیابت به عنوان یک بیماری متابولیک در حال گسترش است و افزایش تجمع AGEs نیز در پیشرفت آن نقش دارد و از این رو جلوگیری از تشکیل AGE می‌تواند راهی برای مقابله با عوارض دیابت باشد. به همین جهت در پژوهش حاضر، اثر سه مکمل که به نظر می‌رسد در کنترل دیابت مؤثر هستند ولی تاثیر آنها بر سطح گلیکاسیون مشخص نشده است، بر سطح پلاسمایی ترکیبات گلیک، انسولین، هموگلوبین گلیک، قند و لیپیدهای خون بررسی شد تا در صورت مؤثر بودن، در درمان و پیشگیری از عوارض دیابت مورد استفاده قرار گیرند.

## مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر، یک مطالعه از نوع کار آزمایشی بالینی دوسوکور و جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بود. این مطالعه دارای تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و کد IRCT2014100619420N1 از مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران می‌باشد. معیار ورود به مطالعه ابتلا به دیابت نوع دو و دارا بودن شرط سنی ۶۵-۴۵ سال و معیار خروج از مطالعه شامل مصرف سیگار، قند ناشتای کمتر از ۱۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در طول زمان مطالعه، مصرف الکل، مصرف داروهای دیگر از قبیل کورتون یا سایر مکمل‌ها و ابتلا به بیماری زمینه‌ای یا متابولیک دیگر بود. با فرض برابری انحراف معیار و جهت نشان دادن اختلاف حداکثر ( $\delta=0.7$ ) بین میانگین‌ها و اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد، حجم نمونه با استفاده از محاسبات آماری در هر گروه تعیین شد، سپس از بین مراجعه‌کنندگان به درمانگاه دیابت تامین اجتماعی اصفهان، تعداد ۱۶۵ نفر بیمار مبتلا به دیابت نوع دو که فقط با متفورمین درمان می‌شدند، بعد از مصاحبه حضوری، توضیح اهداف کار و تکمیل فرم رضایت‌نامه، بر اساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه و با استفاده از سوابق پزشکی وارد مطالعه شدند.

AGE دارند، غلظت این ترکیبات در گردش خون افزایش می‌یابد.<sup>۱</sup> AGEs نه تنها باعث فعال شدن و تجمع پلاکت‌ها می‌شود بلکه فعالیت فاکتورهای پیش انعقادی را نیز به وسیله افزایش بیان فاکتور بافتی (عامل شروع‌کننده آبشار انعقادی) تحریک می‌کند که مسئول تشکیل ترومبوز است. همچنین AGEs از تولید پروستاگلندین جلوگیری می‌کند و تولید مهارکننده فعالیت پلاسمینوژن را در سلول اندوتلیال از طریق واکنش متقابل با گیرنده ترکیبات گلیکوزیله (RAGEs<sup>۱</sup>) کاهش می‌دهد. AGEs قادر است تمایز استئوبلاست‌ها را کاهش دهد و از این طریق در پیشرفت کلسیفیکاسیون عروقی در آترواسکلروز شرکت دارد.<sup>۲</sup>

مطالعات تجربی و بالینی نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز دیابت و پیشرفت عوارض آن ایفا می‌کند. هیپرگلیسمی نه تنها باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود، بلکه به سیستم آنتی‌اکسیدانی دفاعی بدن نیز آسیب می‌زند.<sup>۳</sup> کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (TAC<sup>ii</sup>) پلاسما در بیماران دیابتی بارها مورد مطالعه و تأیید قرار گرفته است. در نتیجه به نظر می‌رسد مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند در به تاخیر انداختن عوارض دیابت نقش داشته باشد.

ویتامین C ویتامینی محلول در آب است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد و از نظر ساختاری به گلوکز شبیه است و در بسیاری از واکنش‌های شیمیایی به طور رقابتی جایگزین گلوکز شده و می‌تواند از گلیکولیزه شدن غیرآنزیمی پروتئین‌های بدن جلوگیری کند؛ برای مثال از گلیکولیزه شدن هموگلوبین جلوگیری کرده و در پیشگیری از عوارض دیابت مؤثر است.<sup>۴</sup> لازم به یادآوری است که هموگلوبین گلیکوزیله نتیجه اتصال غیرآنزیمی گلوکز با هموگلوبین‌های طبیعی است و به عنوان یک مارکر کنترلی در دیابت به کار می‌رود. همچنین از پروتئین گلیکوزیله به عنوان مارکر پیشگویی‌کننده دیس‌لیپیدمی، شاخص استرس گلاسیمیک و فاکتور مرتبط با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در دیابت هم یاد می‌شود.<sup>۵</sup>

رزوراترول<sup>iii</sup> نوعی فیتوالکسین<sup>iv</sup> است که توسط برخی اسپرماتوفیت‌ها در پاسخ به آسیب تولید می‌شود.<sup>۱</sup> رزوراترول در کاهش قند خون، کاهش مقاومت به

i - Receptor of AGEs

ii - Total antioxidant capacity

iii- Resveratrol

iv - Phytoalexin

نمونه لخته و ۲ سی‌سی نمونه حاوی EDTA تقسیم گردید. سرم در کمتر از نیم ساعت با استفاده از سانتریفیوژ در دور ۳۰۰۰ و به مدت ۱۰ دقیقه از لخته جدا شده و تا زمان انجام آزمایشات در دمای ۲۰ - درجه سانتی‌گراد نگهداری شد و نمونه EDTA نیز تا زمان انجام آزمایش در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. در طی مطالعه، پزشک معالج هیچ اطلاعاتی از این که بیمار در کدام گروه قرار می‌گیرد، نداشت. آزمایشات قند ناشتا (FBS) و کلاسترول و تری‌گلیسرید بر اساس روش اسپکتروفتومتری با کیت (پارس آزمون) با دستگاه اتوآنالایزر (BT3000-Italy)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) بر اساس کروماتوگرافی تعویض یون اسپکتروفتومتری (Biosystem-Italy)، ترکیبات گلیکه سرم (AGEs) و انسولین (Ins) با کیت الایزا (Mercodia-Sweden) انجام شدند. برای محاسبه مقاومت به انسولین از شاخص HOMA-IR<sup>۱</sup> استفاده شد. برای این منظور حاصل ضرب انسولین (μU/ml) در قند ناشتا (برحسب میلی مول بر لیتر) به دست آمد و بر ۲۲/۵ تقسیم شد.

داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲، مورد آنالیز قرار گرفت. توزیع نرمال بودن داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد و سپس برای مقایسه میانگین پیش و پس از مطالعه در هر گروه از تی زوجی (paired t-test) و برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها پیش از مطالعه از آزمون ANOVA و مقایسه دو به دو از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. مقادیر ( $P < 0.05$ ) معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در مجموع ۱۵۴ نفر از ۱۶۵ نفر وارد شده در پژوهش مطالعه را به پایان رساندند. در گروه رزوراترول دو نفر به دلیل عدم مصرف دارو، در گروه زیره سبز دو نفر به دلیل شکایت از ضعف بدنی و در گروه ویتامین C هفت نفر به دلیل امتناع از ادامه همکاری از مطالعه خارج شدند. در خصوص AGEs نتایج حاصل از میانگین دو بار اندازه‌گیری به دست آمد (دو تکرار بر روی هر نمونه پیش از مطالعه و دو تکرار برای هر نمونه پس از مطالعه) و تمام مواردی که اختلاف دو نتیجه بیشتر از ۱۰ درصد بود، به

بیماران به صورت تصادفی در چهار گروه تقسیم شدند (۳۳ تا ۴۵ نفر در هر گروه). همه بیماران در طول مطالعه داروی دیابت خود را (متفورمین) طبق روال قبل دریافت می‌کردند و در کنار آن گروه اول کپسول ۲۰۰ میلی‌گرمی رزوراترول (با نام رزوین، ساخت شرکت بیوگلان، استرالیا)، گروه دوم کپسول نرم ۲۵ میلی‌گرمی زیره‌سبز (اسانس زیره‌سبز ساخت شرکت باریج اسانس، ایران) و گروه سوم قرص ۲۵۰ میلی‌گرمی ویتامین C (ساخت شرکت اسوه، ایران) دریافت کردند و به گروه چهارم به عنوان گروه شاهد، دارونما داده شد. در هنگام مطالعه دارونما و مکمل‌ها در ظروف یکسان با شماره ۱ تا ۴ ریخته شده بود و بیماران از نوع مکمل مصرفی هیچ اطلاعی نداشتند؛ در ضمن متصدی داروخانه و پزشک بیماران نیز از محتوی ظروف اطلاعی نداشتند و بیماران به ترتیب ورود در مطالعه، شماره دریافت می‌کردند. مقدار دوز مصرفی مکمل‌ها بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده و با تأیید و طبق نظر متخصص مربوطه به این ترتیب بود: برای زیره‌سبز ۳ کپسول در روز (صبح و عصر و شب، در مجموع ۷۵ میلی‌گرم در روز)، برای مکمل رزوراترول یک کپسول در روز (۲۰۰ میلی‌گرم در روز) و برای ویتامین C، ۲ قرص در روز (صبح و شب و در مجموع، ۵۰۰ میلی‌گرم در روز). مکمل‌ها و دارونما با شماره یک تا چهار در ظرف‌های مشابه توسط داروخانه مرکز جهت بیست روز (در سه دوره ۲۰ روزه) به بیماران داده می‌شد. روز دهم تا دوازدهم کارشناس طرح با تماس تلفنی در مورد مصرف داروها از بیماران سوال می‌کرد و در صورت عدم مصرف مکمل یا تغییر داروی اصلی از متفورمین، از مطالعه کنار گذاشته می‌شدند.

بیماران پیش و پس از مطالعه از نظر وزن، فشار خون، نمایه توده بدنی و میزان فعالیت بررسی شدند. در این مطالعه از یک پرسش‌نامه عمومی، اطلاعات مربوط به سن، تقویمی، سابقه عمل جراحی و بیماری‌های متابولیک مزمن، بیماری قلبی عروقی، سابقه مصرف دارو و دخانیات و موارد دیگر جمع‌آوری گردید. جهت جلوگیری از افت شدید قند خون یا هر عارضه‌ی دیگری در بیماران مورد مطالعه، افراد گروه‌های مختلف در طول مطالعه، مورد معاینه و پی‌گیری مستمر قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه و ۶۰ روز پس از مصرف مکمل‌ها، از همه افراد گروه‌ها ۱۰ سی‌سی خون وریدی به صورت ناشتا گرفته شد که به دو قسمت شامل ۸ سی‌سی

گروه‌های دریافت‌کننده رزوراترول، اسانس زیره سبز، ویتامین C و دارونما در ابتدای مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. در ابتدای مطالعه بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر سن، وزن و BMI اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

توصیه مشاور آماری از مطالعه کنار گذاشته شدند، به همین دلیل ریزش نتایج در مورد ترکیبات گلیکیمیک بیشتر از متغیرهای دیگر مطالعه بود تا جایی که تعداد به ۲۱ نفر در هر گروه رسید. نتایج مربوط به مقایسه پارامترهای مورد مطالعه در

جدول ۱- مقایسه سن، وزن و جنس در افراد مورد مطالعه در گروه‌های مختلف در ابتدای مطالعه

P value	انحراف معیار ± میانگین	تعداد (زن/مرد)	گروه	
۰/۱۱	۵۷/۰۰±۶/۰۸	۳۳ (۱۵/۱۸)	رزوراترول	سن (سال)
	۵۴/۰۲±۶/۸۱	۴۳ (۲۰/۲۳)	زیره سبز	
	۵۶/۸۷±۶/۵۹	۳۸ (۱۷/۲۱)	ویتامین C	
	۵۶/۴۸±۵/۴۶	۴۰ (۲۰/۲۰)	دارونما	
	۵۷/۰۰±۶/۳۳	۱۵۴ (۷۲/۸۲)	مجموع	
۰/۹۲	۷۵/۱۵±۱۳/۱۴	۳۳ (۱۵/۱۸)	رزوراترول	وزن (کیلوگرم)
	۷۴/۴۷±۱۰/۶۲	۴۳ (۲۰/۲۳)	زیره سبز	
	۷۴/۳۴±۱۲/۶۳	۳۸ (۱۷/۲۱)	ویتامین C	
	۷۳/۲۳±۱۲/۰۴	۴۰ (۲۰/۲۰)	دارونما	
	۷۴/۲۶±۱۱/۹۶	۱۵۴ (۷۲/۸۲)	مجموع	
۰/۹۴	۲۷/۱۷±۴/۰۵	۳۳ (۱۵/۱۸)	رزوراترول	نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مربع قد)
	۲۷/۱۴±۳/۹۶	۴۳ (۲۰/۲۳)	زیره سبز	
	۲۷/۵۶±۳/۸۴	۳۸ (۱۷/۲۱)	ویتامین C	
	۲۷/۴۷±۴/۰۷	۴۰ (۲۰/۲۰)	دارونما	
	۲۷/۳۲±۳/۹۵	۱۵۴ (۷۲/۸۲)	مجموع	

مشاهده شده در سطح پارامترهای مختلف در گروه ویتامین C هیچ تفاوت معنی‌داری در مرحله پس از مداخله در مقایسه با مرحله پیش از مداخله نشان نداد.

در مقایسه گروه‌ها با گروه دارونما تنها در مقدار هموگلوبین گلیکیمیک و وزن افراد پس از مصرف مکمل‌ها و دارونما، اختلاف معنی‌دار وجود داشت. با انجام آزمون تعقیبی در مورد وزن گروه رزوراترول و زیره سبز در مقایسه با دارونما، کاهش معنی‌دار وزن مشاهده شد. (به ترتیب  $p=0/01$  و  $p=0/02$ ). در مورد هموگلوبین گلیکیمیک نیز گروه رزوراترول و زیره سبز نسبت به گروه دارونما کاهش (به ترتیب  $p=0/01$  و  $p=0/01$ ) معنی‌دار در سرم بیماران مشاهده شد.

با توجه به جدول ۲، در گروه دارونما سطح پارامترهای BMI، FBS، TG، تری‌گلیسرید، کلسترول، HOMA، Ins، AGE و HbA1C در مرحله پس از مداخله با پیش از آن تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. همچنین نتایج مربوط به مقایسه تغییرات مشاهده شده در سطح پارامترهای مختلف در گروه رزوراترول، تنها سطح پارامترهای BMI و A1C در مرحله پس از مداخله نسبت به پیش از مداخله به طور معنی‌داری کاهش نشان داد (به ترتیب  $P=0/001$  و  $P=0/04$ ) اما برای سایر پارامترها معنی‌دار نبود. نتایج مربوط به مقایسه تغییرات مشاهده شده در سطح پارامترهای مختلف در گروه زیره سبز، سطوح BMI، تری‌گلیسرید و HbA1C در مرحله پس از مداخله به طور معنی‌داری در مقایسه با مرحله قبل از مداخله پایین‌تر بود (به ترتیب  $P=0/001$  و  $P=0/01$ ) نتایج مربوط به مقایسه تغییرات

جدول ۲- مقایسه پارامترهای مختلف در بین چهار گروه مورد مطالعه و پیش و پس از مداخله در هر گروه (دارونما، رزوراترول، زیره سبز و ویتامین C)

P value ANOVA	توان آزمون آماری	گروه		گروه		تعداد	زمان	متغیر
		ویتامین C	زیره سبز	رزوراترول	دارونما			
		Mean±SD	Mean ± SD	Mean±SD	Mean ± SD			
۰/۹۴	۸۶	۲۷/۵۶±۳/۸۴	۲۷/۱۴±۳/۹۶	۲۷/۱۷±۴/۰۵	۲۷/۴۷±۴/۰۷	۴۰	پیش از مداخله	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۰۵	۸۹	۲۷/۴۴±۳/۸۲	۲۶/۸۰±۳/۹۴	۲۶/۶۷±۳/۷۷	۲۷/۵۰±۴/۰۹	۴۰	پس از مداخله	P value(paired t-test)
		۰/۱۸	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۶۳			
۰/۸۸	۸۸	۱۴۸/۰۶±۳/۲۲	۱۴۷/۷۴±۳۹/۴۲	۱۴۷/۰۰±۴۱/۳۱	۱۵۹/۱۳±۳۶/۸۹	۴۰	پیش از مداخله	قند خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۱۰	۸۶	۱۴۵/۷۳±۳۷/۵۱	۱۴۱/۹۸±۳۸/۲۷	۱۴۰/۲۷±۳۴/۰۹	۱۵۸/۷۳±۴۰/۳۷	۴۰	پس از مداخله	P value(paired t-test)
		۰/۵۱	۰/۴۴	۰/۱۶	۰/۲۰			
۰/۳۸	۸۱	۱۴۰/۸۳±۵۸/۱۷	۱۳۹/۵۰±۵۱/۶۹	۱۴۹/۱۴±۶۴/۴۹	۱۳۴/۷۰±۵۰/۶۴	۳۷	پیش از مداخله	تری گلیسرید (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۴۰	۸۴	۱۳۷/۴۲±۵۷/۶۰	۱۳۳/۶۱±۴۹/۴۰	۱۳۵/۶۸±۶۹/۶۴	۱۴۶/۰۰±۴۹/۴۸	۳۷	پس از مداخله	P value(paired t-test)
		۰/۶۰	۰/۰۰۱*	۰/۰۹	۰/۰۶			
۰/۷۱	۸۵	۱۴۲/۹۵±۳۰/۴۹	۱۴۷/۷۱±۲۴/۶۹	۱۵۵/۳۳±۴۴/۲۰	۱۵۰/۸۵±۳۵/۲۱	۴۰	پیش از مداخله	کلسترول تام (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۲۸	۸۷	۱۴۰/۷۹±۳۰/۰۲	۱۴۲/۰۲±۲۷/۱۹	۱۵۰/۳۶±۳۸/۹۳	۱۵۲/۴۵±۳۲/۰۶	۴۰	پس از مداخله	P value(paired t-test)
		۰/۵۵	۰/۱۴	۰/۲۵	۰/۷۴			
۰/۰۶	۹۰	۵/۳۰±۲/۵۸	۶/۸۷±۳/۷۵	۸/۱۸±۵/۹۳	۵/۹۰±۴/۰۲	۳۶	پیش از مداخله	انسولین (میلی واحد در لیتر)
۰/۵۹	۹۲	۶/۵۷±۴/۶۲	۷/۶۰±۷/۴۹	۷/۳۵±۵/۳۵	۵/۹۸±۴/۳۱	۳۶	پس از مداخله	P value(paired t-test)
		۰/۰۶	۰/۵۹	۰/۱۷	۰/۸۸			
۰/۱۰	۹۰	۱/۹۳±۱/۰۳	۲/۵۵±۱/۵۷	۲/۲۶±۲/۷۳	۲/۲۲±۱/۶۴	۳۶	پیش از مداخله	شاخص مقاومت به انسولین (HOMA)
۰/۰۹	۹۳	۲/۴۳±۲/۱۰	۲/۴۳±۱/۷۳	۲/۴۷±۱/۶۳	۲/۲۹±۱/۸۴	۳۶	پس از مداخله	P value(paired t-test)
		۰/۱۱	۰/۷۵	۰/۱۰	۰/۷۸			
۰/۴۴	۸۸	۶/۸۵±۱/۱۱	۷/۰۸±۱/۱۹	۷/۰۴±۱/۳۴	۶/۸۹±۱/۳۲	۴۰	پیش از مداخله	هموگلوبین A1C (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۰۲	۸۶	۶/۷۱±۱/۲۱	۶/۷۶±۱/۳۸	۶/۸۰±۱/۳۵	۷/۱۴±۱/۴۹	۴۰	پس از مداخله	P value(paired t-test)
		۰/۳۵	۰/۰۱*	۰/۰۴*	۰/۱۷			
۰/۵۰	۸۷	۶۵۳/۰۵±۴۲۶/۵۵	۶۲۱/۶۴±۳۹۴/۳۶	۷۱۰/۴۷±۴۷۹/۰۸	۷۷۸/۷۶±۵۷۹/۵۴	۲۱	پیش از مداخله	ترکیبات نهایی گلیکه (میلی گرم بر لیتر)
۰/۷۲	۸۴	۶۹۴/۵۷±۳۷۶/۴۰	۹۵۳/۵۹±۶۹۷/۹۲	۶۸۴/۳۰±۳۹۲/۳۷	۷۹۵/۶۷±۴۱۴/۳۸	۲۱	پس از مداخله	P value(paired t-test)
		۰/۱۷	۰/۰۸	۰/۴۷	۰/۷۱			

۰/۰۰۱\* P معنی دار می باشد. \* P < ۰/۰۵ در آزمون توکی Tukey در مقایسه با گروه دارونما

## بحث

حفظ سلول‌های بتای پانکراس و بهبود عملکرد و ترشح انسولین می‌باشد.<sup>۸</sup>

رزوراترول به عنوان یک پلی فنل و آنتی‌اکسیدان قوی، مستقیماً توانایی حذف و مقابله با رادیکال‌های آزاد و در نتیجه کاهش HbA1C را دارد. همچنین به طور غیرمستقیم و با فعال کردن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، نقش خود را در محافظت از سلول‌های پانکراس و افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، آپو لیپو پروتئین A1 (APOA1)، HDL و کاهش HbA1C نشان می‌دهد.<sup>۱۰</sup>

در این مطالعه مصرف زیره سبز به کاهش وزن منجر شده است که این مورد در بیماران دیابتی می‌تواند کمک‌کننده باشد. ثابت شده که کاهش وزن در بهبود عملکرد انسولین در بیماران دیابتی موثر است.

جعفری و همکاران مشاهده کردند که مکمل یاری روزانه با کپسول زیره سبز در دو دوز ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرمی به مدت هشت هفته در مقایسه با دارونما، سطح سرمی انسولین و قند ناشتا را به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد.<sup>۱۱</sup> در

در این مطالعه مصرف رزوراترول باعث کاهش وزن و به دنبال آن کاهش شاخص توده بدنی و هموگلوبین گلیکه در بیماران دیابتی شد. همچنین در مقایسه گروه‌ها با گروه دارونما مقدار هموگلوبین گلیکه پس از مطالعه در گروه زیره سبز در مقایسه با دارونما در سرم بیماران کاهش یافت.

از عوامل مهم دخیل در بروز و پیشرفت دیابت نوع دو، استرس اکسیداتیو می‌باشد. رزوراترول از طریق اثر آنتی‌اکسیدانی خود می‌تواند اثرات مثبتی را در پیشگیری و درمان دیابت داشته باشد. رزوراترول با اثر بر ناقل درون سلولی گلوکز، باعث افزایش جذب گلوکز می‌شود. به نظر می‌رسد که ترانسپورتر غیروابسته به انسولین گلوکز (GLUT4) در حضور رزوراترول افزایش می‌یابد و در نتیجه به کمک رزوراترول، سلول‌ها می‌توانند حتی در غیاب انسولین هم گلوکز جذب کنند. از دیگر اثرات مفید رزوراترول

مطالعه دیگری مشاهده شد که پس از درمان با زیره سبز، سطح انسولین در رت‌های مورد مطالعه به شکل معنی‌داری افزایش یافت<sup>۱۲</sup> که با نتایج تحقیق حاضر و همچنین نتایج مطالعه جعفری و همکاران ناهمسو می‌باشد که علت آن ممکن است ناشی از مشخص بودن چگونگی حصول اطمینان از دریافت زیره سبز در نمونه‌ی آزمایشگاهی باشد.<sup>۱۱</sup> در مطالعه دیگری مصرف مکمل زیره سبز سبب کاهش معنی‌دار در سطح گلوکز خون شد<sup>۱۳</sup> که با نتایج تحقیق حاضر همسو می‌باشد.

زیره سبز در رت‌های دیابتی، سطح انسولین سرم را نرمال کرده و سطح گلوکز خون ناشتا را نیز کاهش می‌دهد.<sup>۱۴</sup> در مطالعه‌ای بر روی انسان که توسط عاصمی و همکاران انجام شد، مکمل زیره سبز و اورلیستات در افراد دچار اضافه وزن، تغییری در سطح گلوکز ناشتا نداشت<sup>۱۵</sup> که با مطالعات حیوانی فوق و مطالعه حاضر ناهمسو می‌باشد. به نظر می‌رسد علت ناهمسو بودن این نتایج با مطالعه حاضر به دلیل نامشخص بودن وضعیت میزان قند خون افراد مورد مطالعه باشد که برای آن محدوده‌ای تعریف نشده بود و همچنین پراکندگی نمونه‌ها به لحاظ وضعیت قند خون، عامل اصلی مخدوشگر در مطالعه مذکور باشد که استناد به نتایج آن، مبنی بر اثر عصاره زیره سبز بر شاخص‌های گلیسمیک را با مخاطره مواجه می‌کند.

به نظر می‌رسد اثر مثبت زیره سبز بر بیماری دیابت نوع دو و کاهش شاخص‌های گلیسمیک، ناشی از افزایش حساسیت سلول‌ها نسبت به انسولین باشد. بهبود عملکرد انسولین به وسیله زیره تا حدودی به علت نقش زیره سبز در حفظ یکپارچگی سلول‌های بتای پانکراس می‌باشد که باعث افزایش چشمگیر در ترشح انسولین افزایش حساسیت هپاتوسیت به انسولین می‌شود.<sup>۱۱</sup> سازوکار احتمالی دیگر در بهبود سطح انسولین توسط زیره سبز مربوط به استرول‌های موجود در آن است که در بدن شبیه به تیازولیدینون‌ها عمل می‌کنند که به نوبه خود می‌تواند باعث افزایش تعداد و فعالیت انتقال‌دهنده گلوکز-۴ گردد.<sup>۱۶</sup> در مطالعه حاضر تغییری در سطح انسولین و مقاومت به آن (شاخص HOMA) بر خلاف مطالعات ذکر شده دیده نشد که این اختلاف ممکن است به دوز مصرفی یا مدت مطالعه مربوط باشد.

مواد موثر موجود در زیره سبز شامل کومین آلدهید<sup>۱۷</sup>، گاما تربینین، سابینین، آلفا فلاندرن و آلفا کادینین می‌باشد. مهم‌ترین ماده موثر آن، کومین آلدهید یا ۴-ایزوپروپیل بنزالدهید است. که بازدارنده دو آنزیم آلفا گلوکوزیداز و آلدوز ردوکتاز در مسیر متابولیسم کربوهیدرات‌ها بوده و به نظر می‌رسد به همین علت، خاصیت ضددیابتی داشته باشد.<sup>۱۷</sup>

اثرات ضددیابتی زیره سبز در کاهش گلوکز و HbA1C می‌تواند در پانکراس یا پس از آن اعمال شود، مانند تاثیر فیبر موجود در زیره سبز که در کاهش سرعت تخلیه معده و ایجاد تاخیر در افزایش قند خون بعد از صرف وعده غذایی نقش دارد. تاثیر نیاسین، روی و منگنز موجود در زیره سبز بر ترشح انسولین، متابولیسم کربوهیدرات‌ها و حساسیت به انسولین، از دیگر سازوکارهای کاهشنده گلوکز و HbA1C می‌باشد که برای زیره سبز ذکر شده است.<sup>۱۸</sup>

زیره سبز به واسطه افزایش انسولین و عمل مهارتی انسولین بر لیپازهای حساس به هورمون، سطح تری‌گلیسیرید را کاهش می‌دهد. خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالقوه زیره سبز و نقش آن در جلوگیری از اکسیداسیون لیپیدها و افزایش پایداری لیپیدهای غشا علت دیگری برای پایین آمدن تری‌گلیسیرید است.<sup>۱۲</sup> کاهش تری‌گلیسیرید می‌تواند ناشی از افزایش جریان اسیدهای چرب به سوی کبد و در نتیجه کاهش منابع تولید تری‌گلیسیرید باشد. همچنین حضور نیاسین در زیره سبز عامل مهارتی در جریان اسیدهای چرب از بافت چربی است.<sup>۱۸</sup>

در برخی مطالعات کاهش گلوکز، تری‌گلیسیرید و کلسترول به دنبال مصرف زیره سبز گزارش شده است.<sup>۱۹</sup> در مطالعه حاضر نیز کاهش گلوکز و تری‌گلیسیرید مشاهده شد اما کاهش کلسترول معنادار نبود. کاهش گلوکز در پی مصرف زیره سبز در بسیاری دیگر از پژوهش‌ها مانند نتایج این تحقیق گزارش شده است.<sup>۲۰</sup>

مطالعات مختلف، نتایج متفاوتی را در مورد تاثیر ویتامین C بر پارامترهای بیماران دیابتی داشته است که فارغ از تفاوت مطالعات سلولی، حیوانی و انسانی با یکدیگر؛ مقدار دوز مصرف ویتامین C، نحوه مصرف (تزیقی یا خوراکی) و طول دوره مصرف آن اصلی‌ترین عامل در ایجاد این اختلافات است.<sup>۲۱</sup> به طور مثال نتایج تحقیقی حاکی از تاثیر

می‌شد، در نهایت با توافق متخصص همکار طرح مدت مکمل درمانی به دو ماه تقلیل یافت.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که رزوراترول علاوه بر کاهش وزن، با کاهش هموگلوبین گلیکوزیله می‌تواند نقش بسزایی در کنترل عوارض متابولیک هایپرگلاسمی در بیماران دیابتی داشته باشد. همچنین در این بیماران زیره‌سبز در بهبود شاخص‌های قندی و دیس‌لیپیدی بهتر از رزوراترول عمل کرده است. به نظر می‌رسد با تشخیص تفاوت‌های بین بیماران دیابتی و شناسایی اولویت‌های اصلی درمانی آنان، می‌توان از این مکمل‌ها همراه با داروهای آنتی‌دیابتیک برای کنترل بهتر و پیشگیری از عوارض بیشتر دیابت، استفاده کرد.

سپاسگزاری: منابع مالی این طرح تحقیقاتی توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد پرداخت شده که به این وسیله تقدیر و تشکر می‌گردد.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

## References

- Mallipattu SK, Uribarri J. Advanced glycation end product accumulation: a new enemy to target in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 547-54.
- Yamagishi S-i, Nakamura N, Suematsu M, Kaseda K, Matsui T. Advanced glycation end products: a molecular target for vascular complications in diabetes. *Mol Med* 2015; 21 Suppl 1: S32-40.
- Ceriello AI, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 285-92.
- Forghani B, Gohariyan V, Kassaian N, Amini M. The effect of vitamin C supplements on glycosylated hemoglobin in type 2 diabetic patients. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2000; 2: 233-7.
- Haidara MA, Yassin HZ, Rateb M, Ammar H, Zorkani MA. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 25-27.
- Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al. Small molecule activators of sirtuin extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425: 191-7.
- Huang JP, Huang SS, Deng JY, Chang CC, Day YJ, Hung L-M. Insulin and resveratrol act synergistically, preventing cardiac dysfunction in diabetes, but the advantage of resveratrol in diabetics with acute heart attack is antagonized by insulin. *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 1710-21.

معنادار مصرف یک گرم ویتامین C در روز به مدت چهار هفته بر کاهش گلوکز، کلسترول و LDL است اما بر روی تری‌گلیسیرید و HDL بی‌تاثیر بوده است.<sup>۲۲</sup> مصرف ۱۲۵۰ میلی‌گرم ویتامین C به مدت سه ماه در مطالعه دیگر موجب کاهش گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسیرید، HbA1C و LDL و افزایش HDL گردیده است.<sup>۲۳</sup>

علاوه بر موارد گفته شده، به نظر می‌رسد استفاده از ویتامین C به تنهایی نمی‌تواند تأثیر معناداری بر پارامترهای بیماران دیابتی داشته باشد. شاید همراه نمودن یک مکمل دیگر مانند یکی از مکمل‌های محلول در چربی به طور هم‌زمان بتواند به تأثیرگذاری ویتامین C کمک نماید.<sup>۲۴</sup>

از محدودیت‌های این مطالعه مدت زمان مداخله بود؛ با توجه به بررسی هموگلوبین گلیکه و ترکیبات گلیکه بهتر بود مدت انجام بین سه تا چهار ماه (برابر نیمه عمر گلوبول قرمز و نوسازی هموگلوبین) باشد ولی از آنجایی که باعث افزایش شدید هزینه‌ها و در ضمن ریزش بیشتر بیماران از مطالعه

- Vallianou NG, Evangelopoulos A, Kazazis C. Resveratrol and diabetes. The review of diabetic studies: *Rev Diabet Stud* 2013; 10: 236-41.
- Ghatreh Samani K, Momeni A, Hemati Z, Sedighin R. A Comparison Between the Effect of Cuminumcyminum and Vitamin E on the Level of Leptin, Paraoxonase 1, HbA1c and Oxidized LDL in Diabetic Patients. *Int J Mol Cell Med* 2016; 5: 229-35.
- Bagul P, Banerjee S. Application of resveratrol in diabetes: rationale, strategies and challenges. *Curr Mol Med* 2015; 15: 312-30.
- Jafari S, Mehdizadeh A, Ghavamzadeh S. The Effect of Two Different Doses of Cuminum Cyminum Extract on Serum Glycemic Indices and Inflammatory Factors in Patients with Diabetes Type II: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 2016; 16: 200-10.
- Jagtap A, Patil P. Antihyperglycemic activity and inhibition of advanced glycation end product formation by Cuminumcyminum in streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 2030-6.
- Dhandapani S, Subramanian VR, Rajagopal S, Namasivayam N. Hypolipidemic effect of Cuminum cyminum L. on alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacol Res* 2002; 46: 251-5.
- Patil SB, Takalikar SS, Joglekar MM, Haldavnekar VS, Arvindekar AU. Insulinotropic and  $\beta$ -cell protective action of cuminaldehyde, cuminol and an inhibitor isolated from Cuminum cyminum in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Nutr* 2013; 110: 1434-43.
- Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi SS, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab* 2013; 63: 1-9.

16. Datau E, Surachmanto E, Pandelaki K, Langi J. Efficacy of *Nigella sativa* on serum free testosterone and metabolic disturbances in central obese male. *Acta Med Indones* 2010; 42: 130-4.
17. Lee HS. Cuminaldehyde: aldose reductase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitor derived from *Cuminum cyminum* L. seeds. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 2446-50.
18. Andallu B, Ramya V. Antihyperglycemic, cholesterol-lowering and HDL-raising effects of cumin (*Cuminum cyminum*) seeds in type-2 diabetes. *Journal of Natural Remedies* 2007; 7: 142-9.
19. Oloyede HO, Bello TO, Ajiboye TO, Salawu MO. Anti-diabetic and antidyslipidemic activities of aqueous leaf extract of *Dioscoreophyllum cumminsii* (Stapf) Diels in alloxan-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2015; 166: 313-22.
20. Sushruta K, Satyanarayana S, Srinivas S, Sekhar JR. Antioxidant activity of the aqueous extracts of spicy food additives--evaluation and comparison with ascorbic acid in in-vitro systems. *J Herb Pharmacother* 2004; 4: 1-10.
21. Biniaz V, Shermeh MS, Ebadi A, Tayebi A, Einollahi B. Effect of vitamin C supplementation on C-reactive protein levels in patients undergoing hemodialysis: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Nephrourol Mon* 2013; 6: 22-9.
22. Vaksh S, Pandey M, Zingade U, Reddy VS. The effect of vitamin-c therapy on hyperglycemia, hyperlipidemia and non high density lipoprotein level in type 2 diabetes. *Int J Life Sc Bt Pharm Res* 2013; 2: 41-9.
23. Afkhani-Ardekani M, Shojaoddiny-Ardekani A. Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids and serum insulin in type 2 diabetes patients. *Indian J Med Res* 2007; 126: 471-4.
24. Chertow BI. Advances in diabetes for the millennium: vitamins and oxidant stress in diabetes and its complications. *MedGenMed* 2004 1; 6(3 Suppl): 4.



Original Article

# Study Effects of Resveratrol, Cuminumcyminum, Essence and Vitamin C on Blood Sugar, Lipid, Insulin Resistance and Advanced Glycatedend Product (AGEs) in Type2 Diabetic Patients

Froghi M<sup>1</sup>, Ghatreh Samani K<sup>2</sup>, Heidarian E<sup>3</sup>, Nikokar M<sup>4</sup>, Fazeli S<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran, <sup>2</sup>Basic Health Sciences Institute, Cell and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran, <sup>3</sup>Basic Health Sciences Institute, Clinical Biochemistry Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran, <sup>4</sup>Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran, <sup>5</sup>Medical Student, Student Research committee, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I. R. Iran

e-mail: kgsamani@yahoo.com

Received: 05/02/2018 Accepted: 08/10/2018

## Abstract

**Introduction:** Advanced glycated end products (AGEs) play an important role in the progression of diabetes and exacerbation of its complications. The aim of this study was to investigate the effects of supplementation of Resveratrol, the essential oil of cumin and Vitamin C, on levels of blood sugar, lipid, insulin resistance and AGEs in type 2 diabetic patients. **Materials and Methods:** In this double-blind randomized clinical trial, diabetic patients were randomly divided into four groups: Cumin essential oil, Resveratrol supplement, vitamin C and the control group. After two months, Insulin resistance, AGEs, Insulin, glucose and lipids were measured, using standard kits and results were analyzed. **Results:** There were no significant differences between the groups in the beginning of the study. Insulin resistance and AGEs showed no significant differences between the four groups after study, although in the Resveratrol group, levels of body mass index (BMI) and glycosylated hemoglobin (HbA1C) were reduced ( $p=0.001$ ,  $p=0.04$ ). In the cumin group, BMI ( $p=0.001$ ), triglyceride ( $p=0.01$ ) and HbA1C ( $p=0.01$ ) levels decreased significantly after intervention. In the vitamin C and control groups, none of the measured variables were significantly different post-intervention. **Conclusion:** Resveratrol can be effective in weight loss and metabolic control in diabetic patients. Cumin showed high efficacy in the improvement of sugar and dyslipidemia indices in these patients.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Cumin, Vitamin C, Resveratrol, Advanced Glycated end product (AGEs)

IRCT:2014100619420N1