

# مقایسه اثر کورکومین با و بدون متفورمین بر سطح قند خون موش‌های صحرایی دیابتی شده

هاله عاملی<sup>۱</sup>، دکتر ترانه معینی زنجانی<sup>۱</sup>، فاطمه مسعودنیا<sup>۱</sup>، دکتر معصومه ثابت کسایی<sup>۱\*</sup>

۱. مرکز تحقیقات علوم اعصاب و گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

## چکیده

**سابقه و هدف:** استفاده از گیاهان دارویی به منظور کاهش قند خون در بیماران دیابتی، مطرح می‌باشد. کورکومین دارای اثرات کاهندگی قند خون و ضد التهابی نیز می‌باشد. با توجه به کاهش تأثیر متفورمین در مصرف طولانی مدت، اثرات پیشگیرانه و درمانی مصرف خوراکی کورکومین به تنهایی و همراه با متفورمین بعد از القای دیابت، بر تغییرات غلظت قند خون در موش‌های صحرایی، بررسی شد.

**مواد و روش‌ها:** از موش‌های صحرایی نژاد ویستار (وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم، تعداد ۶ سر در هر گروه) استفاده شد. جهت ایجاد دیابت، از آلوکسان ۱۱۰ mg/kg و جهت کاهش قند خون از متفورمین ۶۰ mg/kg و کورکومین ۳۰۰ mg/kg استفاده شد. حیوانات به ۵ گروه تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل منفی، شامل حیوانات دیابتی شده که نرمال سالین دریافت کردند؛ (۲) گروه دیابتی که با کورکومین درمان شدند؛ (۳) گروه دیابتی که با متفورمین درمان شدند؛ (۴) گروه پیشگیری با کورکومین، دیابت-کورکومین و (۵) گروه پیشگیری با کورکومین، دیابت-کورکومین + متفورمین. حیوانات، کورکومین و متفورمین را روزانه در آب آشامیدنی دریافت نمودند. در روزهای ۳، ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از القای دیابت، قند خون به روش خون‌گیری از گوشه‌ی چشم حیوان توسط لوله‌های موئینه، اندازه‌گیری شد. از روش ANOVA دو طرفه، جهت مقایسه‌ی آماری گروه‌های درمان و کنترل استفاده شد.

**یافته‌ها:** در گروه کنترل، قند خون از روز ۳ افزایش یافت ( $P < 0.001$ ). گروه متفورمین و گروه کورکومین از روز ۷ تا ۲۱، کاهش قند خون ایجاد نمودند ( $P < 0.001$ )، کورکومین در روز ۲۱، در مقایسه با متفورمین، قند خون را به میزان معنی‌داری کاهش داد ( $P < 0.001$ ). در گروه ۵، از روز ۷، کاهش معنی‌داری در غلظت قند خون نسبت به سایر گروه‌ها ایجاد شد ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** کورکومین با اثرات کاهندگی قند خون، قبل و بعد از ایجاد دیابت، می‌تواند مکمل مناسبی به همراه متفورمین باشد.

## واژگان کلیدی: دیابت، کورکومین، متفورمین، موش صحرایی

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Ameli H, Moini-Zangani T, Masoudnia F, Sabetkasaei M. The comparison of curcumin's effect with or without metformin on blood glucose levels in diabetic rats. *Pejouhandeh* 2015;19(6):312-319.

## مقدمه

تعداد به رقمی بالغ بر ۳۳۳ میلیون نفر برسد، بنابراین دیابت برای سلامتی جهانیان یک تهدید بوده و در حال حاضر، این بیماری به عنوان چهارمین علت مرگ و میر در بیشتر کشورهای توسعه یافته، محسوب می‌شود (۵).

متفورمین (Metformin) یکی از پرمصرف‌ترین داروها در کنترل دیابت می‌باشد (۶). با این حال، این دارو در مصرف طولانی مدت، تأثیر خود را در کاهش قند خون از دست داده و نیاز به افزایش دوز مصرفی آن، مطرح می‌گردد (۷). داروهای ضد دیابت خوراکی دارای عوارض متعددی می‌باشند، بنابراین استفاده از ترکیباتی به عنوان مکمل با منشأ گیاهی، می‌تواند موجب تأثیر بیشتر این داروها گردد (۸، ۹).

دیابت شیرین یا ملیتوس (Diabetes mellitus)، از مهم‌ترین بیماری‌های شایع است که میلیون‌ها نفر در جهان به آن مبتلا شده و هر سال بر شمار این مبتلایان افزوده می‌شود (۴-۱). از آنجا که طبق برآورد فدراسیون بین‌المللی دیابت، در سال ۲۰۰۳، در حدود ۱۹۴ میلیون دیابتی در سراسر جهان زندگی می‌کنند و برآورد می‌شود که در سال ۲۰۲۵ این

\*نویسنده مسؤوّل مکاتبات: دکتر معصومه ثابت کسایی؛ استاد گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران؛ صندوق پستی: ۴۷۱۹-۱۹۳۹۵؛ کد پستی: ۱۷۴۴۳-۱۹۸۵۷؛ تلفن و نمابر: ۲۲۴۳۹۹۶۹ (۰۲۱)؛ پست الکترونیک: fkasaei@yahoo.com

آب مقطر حل و با دوز ۱۱۰ mg/kg به صورت زیرجلدی (SC)، تزریق گردید (۲۰). القای دیابت با مشاهده‌ی علائم آن شامل کاهش وزن، افزایش قند خون به میزان بیش از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و پرنوشی، مشخص شد.

حیوانات به ۵ گروه (هر گروه شامل ۶ سر موش) تقسیم شدند. گروه اول (گروه کنترل)، با داروی آلوکسان دیابتی شدند اما هیچ دارویی دریافت نکردند. در این گروه، قند خون حیوانات توسط دستگاه Glucoplus (شرکت کاسپین، ایران) در روزهای ۳، ۷، ۱۴ و ۲۱، اندازه‌گیری شد. گروه دوم، موش‌های دیابتی بودند که کورکومین دریافت کردند. در این گروه، کورکومین با دوز ۳۰۰ mg/kg (۲۱) به صورت خوراکی (محلول در آب مصرفی)، تجویز و سپس قند خون در روزهای ۳، ۷، ۱۴ و ۲۱، اندازه‌گیری شد. این گروه از حیوانات، در روز صفر، دارو دریافت نکرده و مقادیر گزارش شده مربوط به قند خون طبیعی و پیش از تزریق آلوکسان می‌باشد. گروه سوم، موش‌های دیابتی بودند که متفورمین دریافت کردند. متفورمین با دوز ۶۰ mg/kg (۲۲) به صورت خوراکی (محلول در آب مصرفی) و سپس قند خون در روزهای ۳، ۷، ۱۴ و ۲۱، اندازه‌گیری شد. این گروه نیز همانند گروه دوم، در روز صفر، دارو دریافت نکرده و مقادیر گزارش شده، مربوط به قند خون طبیعی و پیش از تزریق آلوکسان می‌باشد. گروه چهارم، موش‌های دیابتی بودند که دو هفته پیش از القای دیابت، به منظور پیشگیری، کورکومین را به صورت محلول در آب خوراکی دریافت نمودند. اما پس از تزریق آلوکسان و القای دیابت، فقط کورکومین را در آب خوراکی‌شان دریافت کردند. گروه پنجم، موش‌های دیابتی هستند که دو هفته پیش از القای دیابت و به منظور پیشگیری، کورکومین را به صورت محلول در آب خوراکی دریافت نمودند. اما پس از تزریق آلوکسان و القای دیابت، مخلوط هر دو داروی کورکومین و متفورمین را در آب خوراکی، دریافت کردند.

به منظور خون‌گیری از چشم موش‌ها، لوله‌ای موئینه در قسمت گوشه‌ی چشم وارد می‌شد به نحوی که در سینوس اوربیتال، ایجاد گسیختگی نموده و به محض خارج شدن خون، لوله کمی خارج می‌شد تا چشم آسیب نبیند. بعد از اتمام کار، چشم با سرم فیزیولوژی شستشو داده می‌شد.

داده‌ها به صورت میانگین (mean±SEM، n=۶)، گزارش شدند. تجزیه و تحلیل نتایج، به کمک نرم افزار SPSS (نسخه‌ی ۱۶) انجام شد. جهت مقایسه‌ی آماری از روش ANOVA دو طرفه و آزمون Tukey و همچنین از ANOVA repeated measures (آزمون Greenhouse-

تغییرات پاتولوژیک ناشی از دیابت به طور عمده رگ‌های خونی، سیستم اعصاب مرکزی و محیطی و همچنین چشم‌ها را درگیر می‌کند. آسیب‌های ارگانیک ممکن است منجر به ایجاد پرفشاری خون، اختلال عملکرد کلیوی، از دست دادن بینایی، نوروپاتی محیطی و مرکزی، بیماری‌های عروق محیطی، انفارکتوس میوکارد و بیماری‌های عروق مغزی مانند سکته شوند. بر همین اساس، کنترل قند خون، بسیار مهم می‌باشد. به علاوه، در سال‌های اخیر، مطالعات بسیاری در ارتباط با اثرات دیابت روی مغز، انجام گرفته است. نتایج این مطالعات حاکی از آن است که دیابت، منجر به نقص عملکرد شناختی و جنون می‌گردد. دیابت ملیتوس نه تنها به عنوان یکی از عوامل خطر در بیماری‌های سایکوتیک، بلکه به عنوان یکی از عوامل ایجاد آلزایمر نیز به شمار می‌رود (۱۲-۱۰). بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۱ (T1DM) و دیابت ملیتوس نوع ۲ (T2DM) اختلال‌هایی از خود نشان دادند که همراه با کاهش عملکرد شناختی در مناطق مختلفی از مغز بوده است (۱۳).

در میان ترکیبات گیاهی، کورکومین (Curcumin)، ماده‌ی مؤثره‌ی موجود در زردچوبه، به عنوان ادویه، در رژیم غذایی آسیایی‌ها استفاده می‌شود (۱۴). تحقیقات نشان داده‌اند که کورکومین، مقاومت به انسولین و تحمل نسبت به گلوکز را کاهش داده و در نهایت سبب کاهش سطح پلاسمایی قند خون می‌شود (۱۵، ۱۶). از طرف دیگر، اثرات ضد التهابی کورکومین نیز می‌تواند در کاهش علائم عصبی ناشی از بیماری دیابت از جمله نوروپاتی محیطی و اختلالات عصبی آن، مؤثر واقع شود (۱۵). مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که کورکومین و متفورمین، هر دو در بهبود دیابت نوع دوم تأثیرگذار بوده‌اند (۱۹-۱۷). با توجه به کاهش اثربخشی متفورمین در مصرف طولانی مدت در کاهش مؤثر قند خون در بیماران (۷) و اثرات پایین‌آوردگی قند خون کورکومین، هدف از انجام این تحقیق، مقایسه‌ی اثر کورکومین با متفورمین در کاهش قند خون می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

در این پژوهش تجربی، از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده‌ی وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در دمای ۲۲±۱ درجه‌ی سانتی‌گراد با دوره‌ی نوری طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شده و در طول دوره‌ی آزمایش، آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار داده شد. آلوکسان (Alloxan) بلافاصله پیش از انجام آزمایش در

(Geisser) استفاده شد.  $P < 0.05$  از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

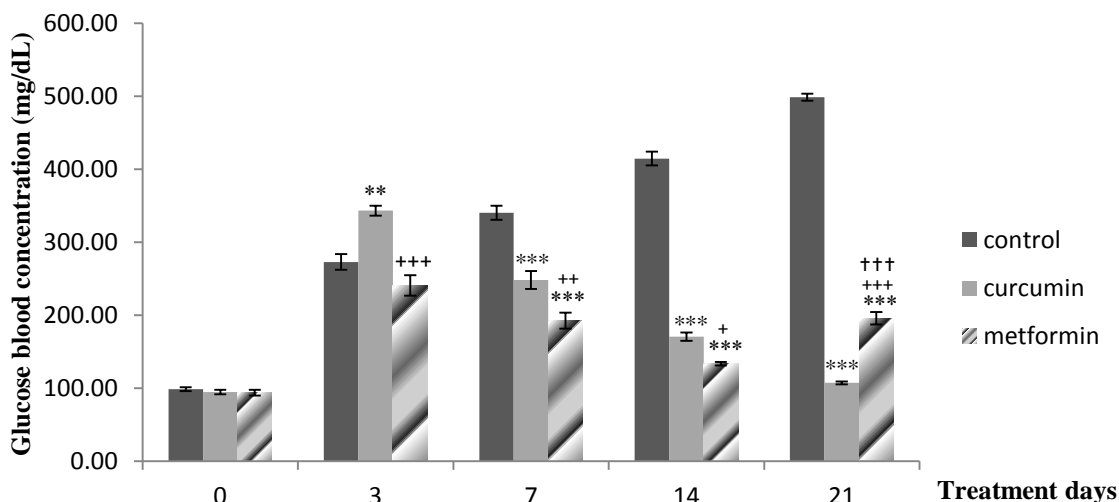
در روز ۳، افزایشی در میزان قند خون در گروه کورتومین در مقایسه با گروه کنترل ایجاد شد ( $P < 0.01$ ) ولی با گروه متفورمین چنین اثری مشاهده نشد. اما از روز ۷، هر دو دارو به طور معنی‌داری موجب کاهش غلظت قند خون نسبت به گروه کنترل شدند ( $P < 0.001$ ) که تا روز ۲۱ ادامه یافت. متفورمین از روزهای ۳ ( $P < 0.001$ )، ۷ ( $P < 0.01$ ) و ۱۴ ( $P < 0.05$ )، کاهش معنی‌داری را در غلظت قند خون نسبت به کورتومین نشان داد. با این حال در روز ۲۱، کورتومین توانست با تأثیر بهتر، کاهش معنی‌داری در غلظت قند خون در مقایسه با متفورمین، ایجاد کند ( $P < 0.001$ ). از طرفی، متفورمین که تا روز ۱۴، روند کاهشی را در غلظت قند خون نشان می‌داد، در روز ۲۱، افزایش معنی‌داری را در غلظت قند خون نسبت به روز ۱۴ در گروه متفورمین، از خود نشان داد ( $P < 0.001$ ). فقط کورتومین در روز ۲۱ توانست قند خون را تا حد روز صفر (نرمال) کاهش دهد (جدول ۱، نمودار ۱).

گروه‌های پیشگیری با کورتومین و گروه پیشگیری + کورتومین - متفورمین، از دو هفته قبل از القای دیابت، کورتومین را به عنوان پیشگیری دریافت کردند. گروه‌هایی که دارو دریافت نمودند، از روز ۳، به طور معنی‌داری موجب کاهش غلظت قند خون نسبت به گروه کنترل شدند ( $P < 0.001$ ) که تا روز ۲۱ ادامه یافت. گروه‌های

پیشگیری با کورتومین و گروه پیشگیری + کورتومین - متفورمین توانستند قند خون را تا حد روز صفر، کاهش دهند (جدول ۱، نمودار ۲).

جدول ۱. میانگین قند خون به تفکیک مراحل زمانی در گروه‌های کنترل، کورتومین پیشگیری کننده، متفورمین و کورتومین + متفورمین.

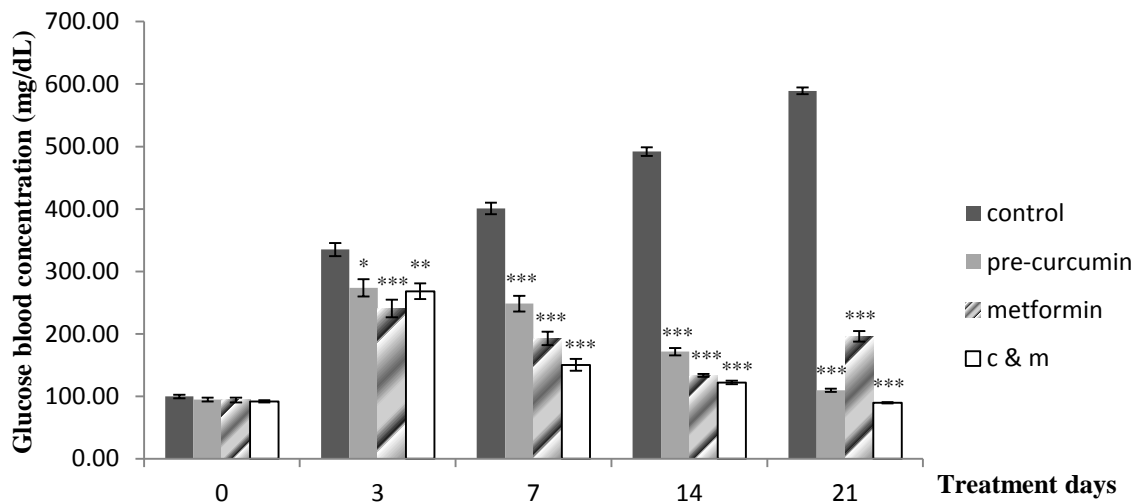
روز	آمارهای توصیفی		
	تعداد	پراکندگی	میانگین
۶	۶	۶/۴۳۹۴۶	۹۹/۶۶۶۷
	۶	۷/۹۰۹۹۱	۹۴/۸۳۳۳
	۶	۹/۹۱۹۶۸	۹۴/۰۰۰۰
	۶	۴/۶۲۲۴۱	۹۱/۸۳۳۳
	۲۴	۷/۵۶۳۷۴	۹۵/۰۸۳۳
۱	۶	۲۵/۶۸۵۹۲	۳۳۵/۱۶۶۷
	۶	۳۴/۰۰۸۳۳	۲۷۲/۸۳۳۳
	۶	۳۴/۴۴۸۵۱	۲۴۰/۵۰۰۰
	۶	۳۴/۴۶۵۸۳	۲۶۸/۱۶۶۷
	۲۴	۴۵/۸۴۳۷۰	۲۷۹/۴۱۶۷
۷	۶	۲۲/۰۸۵۴۴	۴۰۰/۸۳۳۳
	۶	۳۰/۳۶۸۸۴	۲۴۸/۳۳۳۳
	۶	۲۶/۶۸۰۸۳	۱۹۲/۶۶۶۷
	۶	۲۳/۰۹۶۹۰	۱۵۰/۳۳۳۳
	۲۴	۹۹/۷۸۸۶۸	۲۴۸/۰۴۱۷
۱۴	۶	۱۶/۴۶۱۰۷	۴۹۱/۸۳۳۳
	۶	۱۴/۳۴۹۲۲	۱۷۱/۵۰۰۰
	۶	۵/۹۲۴۵۳	۱۳۳/۵۰۰۰
	۶	۷/۰۲۶۱۴	۱۲۲/۱۶۶۷
	۲۴	۱۵۶/۰۸۲۵۵	۲۲۹/۷۵۰۰
۲۱	۶	۱۳/۴۵۲۳۹	۵۸۹/۱۶۶۷
	۶	۶/۴۳۹۴۶	۱۰۹/۶۶۶۷
	۶	۲۱/۰۲۰۶۲	۲۰۸/۳۳۳۳
	۶	۲/۴۸۳۲۸	۸۹/۸۳۳۳
	۲۴	۲۰۶/۰۰۱۳۲	۲۴۹/۲۵۰۰



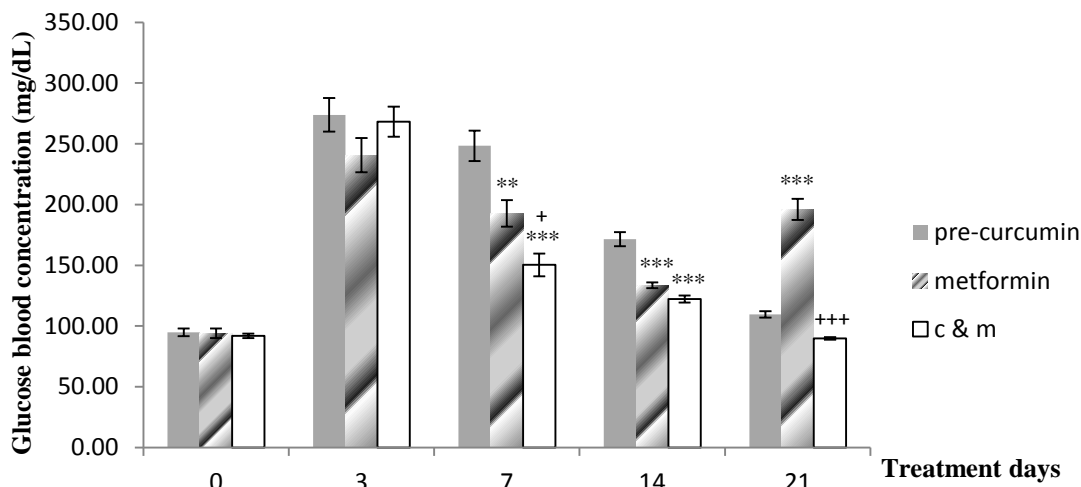
نمودار ۱. مقایسه‌ی اثر تغییرات غلظت قند خون بعد از القای دیابت، کورتومین (۳۰۰ mg/kg) و متفورمین (۶۰ mg/kg) با گروه کنترل ( $P < 0.001$ )، و مقایسه‌ی متفورمین با کورتومین ( $P < 0.05$ )،  $P < 0.01$ ،  $P < 0.001$ ) و مقایسه‌ی متفورمین روز ۲۱ با متفورمین روز ۱۴ ( $P < 0.001$ ). داده‌ها به صورت میانگین (mean  $\pm$  SEM) برای هر گروه از حیوانات (n=۶)، نشان داده شده است.

در مقایسه با گروه متفورمین نیز مشاهده شد ( $P < 0.05$ ) که این تفاوت در روز ۱۴ بین این دو گروه، معنی‌دار نبود. در روز ۲۱، تفاوتی میان گروه‌های پیشگیری+ کورکومین-متفورمین و گروه پیشگیری با کورکومین مشاهده نشد ولی گروهی که متفورمین دریافت کرده بودند، افزایش معنی‌داری در غلظت قند خون نسبت به گروه پیشگیری با کورکومین ( $P < 0.001$ ) و گروه پیشگیری+ کورکومین-متفورمین ( $P < 0.001$ ) نشان دادند. همان‌طور که در نمودار ۳ مشاهده می‌شود، گروه‌های پیشگیری با کورکومین و پیشگیری+ کورکومین-متفورمین، قند خون را در روز ۲۱ در حد روز صفر (نرمال) پایین نگه داشتند (جدول ۱، نمودار ۳).

گروه‌های پیشگیری با کورکومین و گروه پیشگیری+ کورکومین-متفورمین از دو هفته قبل از القای دیابت، کورکومین را به عنوان پیشگیری دریافت کردند. همان‌طور که در نمودار ۳ مشاهده می‌شود، در روز ۳، تفاوت معنی‌داری در کاهش غلظت قند خون در هیچ‌کدام از گروه‌ها مشاهده نشد. در روز ۷ و ۱۴، گروه پیشگیری+ کورکومین-متفورمین، تفاوت معنی‌داری در کاهش قند خون نسبت به گروه پیشگیری با کورکومین نشان داد ( $P < 0.001$ ) که این تفاوت در گروه متفورمین در روزهای ۷ و ۱۴ در مقایسه با گروه پیشگیری با کورکومین، معنی‌دار بود (به ترتیب  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$ ). از طرف دیگر در روز ۷، کاهش معنی‌داری در غلظت قند خون در گروه پیشگیری+ متفورمین-کورکومین



نمودار ۲. اثر تجویز کورکومین (۳۰۰ mg/kg) به صورت پیشگیری‌کننده (دو هفته قبل از القای دیابت) و مقایسه‌ی تغییرات غلظت قند خون در گروه متفورمین (۶۰ mg/kg) و گروه کورکومین-متفورمین با گروه کنترل بعد از القای دیابت ( $P < 0.001$ ،  $P < 0.01$ ،  $P < 0.05$ ). داده‌ها به صورت میانگین (mean±SEM) برای هر گروه از حیوانات (n=۶)، نشان داده شده است. M: Metformin, C: Curcumin.



نمودار ۳. اثر تجویز کورکومین خوراکی (۳۰۰ mg/kg) به صورت پیشگیری‌کننده (دو هفته قبل از القای دیابت) و مقایسه‌ی تغییرات غلظت قند خون در گروه متفورمین خوراکی (۶۰ mg/kg)، گروه کورکومین-متفورمین با گروه کورکومین پیشگیری‌کننده ( $P < 0.001$ ،  $P < 0.01$ ) و مقایسه‌ی گروه متفورمین خوراکی (۶۰ mg/kg) با گروه کورکومین-متفورمین ( $P < 0.05$ ،  $P < 0.001$ ). داده‌ها به صورت میانگین (mean±SEM) برای هر گروه از حیوانات (n=۶)، نشان داده شده است. M: Metformin, C: Curcumin.

متفورمین مصرف گلوکز را در بافت‌های محیطی (مانند کلیه‌ها و عضلات) به خصوص پس از صرف غذا، افزایش می‌دهد (۲۶). مطالعات نشان داده‌اند که متفورمین با فعال کردن آنزیم پروتئین‌کیناز وابسته به AMP، موجب کاهش غلظت چربی سرم و قند خون شده است. همچنین مکانیسمی که توسط آن متفورمین حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد نیز مشخص شده است (۲۸،۲۷).

از طرف دیگر، کورکومین که از گیاه *Curcuma longa* به دست می‌آید و ماده‌ی مؤثره‌ی زردچوبه می‌باشد، به میزان زیادی در رژیم غذایی اقوام آسیایی استفاده می‌شود. در این رابطه، مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که مصرف کورکومین در رژیم غذایی روزانه، موجب پیشگیری یا به تأخیر انداختن مقاومت نسبت به انسولین می‌شود (۹، ۱۵، ۲۵). گزارش‌ها، حاکی از تأثیر کورکومین بر کاهش قند خون می‌باشد (۳۰، ۳۱). در سال ۲۰۰۸، تحقیقات نشان دادند که در موش‌های سوری دیابتیک که از کورکومین استفاده کرده‌اند، بهبود معنی‌داری در مقاومت به انسولین و تحمل نسبت به گلوکز حاصل شده است. طی این مطالعه که توسط محققین دانشگاه ملی Sunchon و دانشگاه ملی Kyungpook در کره انجام گرفته، مشخص گردید که موش‌های دریافت‌کننده‌ی کورکومین، دارای سطح قند خون پایین‌تری بوده و دچار کاهش وزن نیز شده‌اند. طی این مطالعه، دو گروه از موش‌های نر با وزن بالا انتخاب شده و به یک گروه، رژیم غذایی با دوز بالای کورکومین و به گروه دیگر، رژیم فاقد کورکومین تجویز گردید. بر اساس نتایج به دست آمده، مشخص گردید که سطح قند خون در موش‌هایی که کورکومین دریافت کرده بودند، در مقایسه با موش‌هایی که کورکومین دریافت نکرده بودند، به طور چشمگیری کاهش یافته و استعداد کمتری برای پیشرفت دیابت از خود نشان دادند (۳۰). نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز مطابق با یافته‌های اخیر می‌باشد.

از آنجا که التهاب، در شروع ابتلا به دیابت نوع ۲ و چاقی مؤثر است، محققین بر این باورند که کورکومین با کاهش التهاب، به پیشگیری از دیابت نیز کمک می‌کند. کورکومین با کم کردن تعداد و فعالیت سایتوکاین‌های التهابی تولید شده توسط سلول‌های ایمنی در بافت چربی که خود موجب آسیب قلب و اختلال در روند تولید انسولین در جزایر لانگرهانس پانکراس می‌شوند، می‌تواند به کاهش بسیاری از اثرات مضر چاقی، کمک کند (۳۱). همچنین، کورکومین دسترسی عضلات و کبد را به انسولین، افزایش می‌دهد (۳۲، ۳۳). بررسی‌ها نشان داده‌اند که ماکروفاژها به وسیله‌ی سلول‌های

در این تحقیق، به بررسی اثرات درمانی و پیشگیری‌کننده‌ی کورکومین به همراه متفورمین، داروی استاندارد پایین‌آورنده‌ی قند خون، پرداخته شده است. نتایج به دست آمده نشان داد که متفورمین از روز ۷ بعد از القای دیابت، موجب کاهش قند خون شده است که این اثر تا روز ۱۴ به صورت کاهش پیش‌رونده مشاهده شد. اما در روز ۲۱، با وجود کاهش قند خون در مقایسه با گروه کنترل، ولی در مقایسه با روز ۱۴، افزایش معنی‌داری در غلظت قند خون ایجاد نمود که این نتیجه احتمالاً نشان‌دهنده‌ی ایجاد تحمل نسبت به اثرات متفورمین می‌باشد که با نتایج مطالعات سایر محققین، همسو می‌باشد (۷). با توجه به مطالعات اخیر در رابطه با اثرات کاهش‌دهندگی قند خون توسط کورکومین، در مطالعه‌ی حاضر مشخص گردید که اثرات کورکومین بعد از القای دیابت، از روز ۷ به صورت پیش‌رونده تا روز ۲۱، موجب کاهش قند خون گردید. از سوی دیگر، با آن که در روزهای ۷ و ۱۴ بعد از القای دیابت، متفورمین به طور مؤثرتری موجب کاهش قند خون شده بود، ولی با پیشرفت بیماری، کورکومین به طور معنی‌دارتری در مقایسه با متفورمین، قند خون را در روز ۲۱ کاهش داد.

در سال‌های اخیر، مطالعات بسیاری در ارتباط با درمان دیابت انجام گرفته است. داروهای مختلفی در این زمینه به طور گسترده استفاده می‌شوند. در دیابت نوع ۲، معمولاً برای کمک به رهاپیش انسولین از سلول‌های بتای پانکراس، داروهای ضد دیابت خوراکی تجویز می‌گردند که متفورمین یکی از این داروها می‌باشد. تجربیات بالینی نشان داده‌اند که مدتی پس مصرف متفورمین، لازم است دوز دارو افزایش یابد (۷). بنابراین به نظر می‌رسد داروهایی که بتوانند با مکانیسم‌های متفاوت از داروهای استاندارد ضد دیابت خوراکی، به کنترل قند خون در این بیماران کمک کنند، جایگاه مناسبی به عنوان مکمل دارویی در درمان دیابت خواهند داشت.

متفورمین یک داروی خوراکی برای کنترل دیابت نوع ۲ است که از طریق کاهش گلیکوژنولیز در کبد، کاهش جذب گلوکز از دستگاه گوارش و افزایش حساسیت بدن به انسولین، قند خون را به طور ثابت و پس از مصرف غذا کاهش می‌دهد (۲۵-۲۳). طی یک مطالعه، موش‌های دیابتی شده که به مدت ۸ روز متفورمین دریافت کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در این گروه از رت‌ها، کاهش معنی‌داری در سطح قند خون مشاهده شد. نتایج تحقیق حاضر در رابطه با کاهش قند خون توسط متفورمین، مطابق با یافته‌های اخیر می‌باشد.

میزان قند خون را در حد نرمال (قبل از القای دیابت) نگه‌داشت، در حالی که چنین اثری با متفورمین مشاهده نشد. در مطالعات قبلی نیز نشان داده شد که کورکومین به پیشگیری یا به تعویق انداختن دیابت در افراد مستعد به این بیماری کمک نموده و به نظر می‌رسد که کورکومین دارای پتانسیل خوبی برای کنترل دیابت نوع ۲ می‌باشد و به دلیل فواید متعدد آن، اخیراً بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۳۵،۳۴). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که کورکومین خوراکی به صورت پیشگیری کننده، دو هفته پیش از القای دیابت و به همراه متفورمین خوراکی بعد از القای دیابت، به طور پیش رونده، موجب کاهش قند خون در حد روز صفر (نرمال) شده است.

### نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که کورکومین به عنوان یک ماده‌ی مؤثره‌ی گیاهی، نه تنها به عنوان عاملی جهت پیشگیری از دیابت، که به طور معنی‌داری در کنترل آن نیز نقش دارد. در این مطالعه، متفورمین نیز که یک داروی شناخته شده در کنترل دیابت است، به طور معنی‌داری سطح قند خون را کاهش داد، اما مصرف همزمان کورکومین با متفورمین توانست به طور مؤثرتری نسبت به متفورمین تنها، غلظت قند خون را کاهش دهد. با توجه به این یافته‌ها، پیشنهاد می‌شود که مصرف کورکومین به عنوان مکمل داروهای پایین آورنده‌ی قند خون به همراه متفورمین، از نظر مکانیسم عمل و تحمل به متفورمین، مورد مطالعات بیشتری قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب که هزینه‌ی این طرح را پرداخت نموده‌اند و همچنین از کمک‌های بی‌دریغ آقای غفاری، تشکر و قدردانی می‌شود.

آسیب دیده، فعال شده و موجب القای بیان فاکتورهای هسته‌ای ( $\text{Kappa-}\beta$ ) و به دنبال آن، تولید عوامل التهابی مانند سایتوکاین‌های TNF و IL-6 می‌شوند. این ماکروفاژهای التهابی در کبد و بافت آدیپوز، موجب مقاومت به انسولین می‌شوند. داروهایی که موجب کاهش التهاب و تقویت عمل انسولین می‌شوند، قادرند قند خون را کنترل کنند. پیش از این نشان داده شده است که کورکومین، به عنوان مهارکننده‌ی  $\text{Kappa-}\beta$  عمل کرده و با کاهش التهاب و ایجاد تأخیر در چاقی یا جلوگیری از آن، که خود موجب مقاومت به انسولین می‌شود، قادر است از مشکلات ناشی از افزایش گلوکز مثل آترواسکلروز و ابتلا به بیماری‌های ایمنی کبدی، جلوگیری نماید (۲۹).

تحقیقات نشان داده‌اند که دیابت در موش‌های سوری که دوز بالایی از کورکومین را دریافت کرده‌اند، پیشرفت کندتری داشته و التهاب کبدی کمتری نسبت به موش‌های گروه کنترل (که کورکومین دریافت نکرده‌اند) ایجاد شده است. همچنین، پس از تجویز کورکومین، فعالیت آنزیم گلوکوکیناز در کبد موش‌های دیابتیک نسبت به گروه کنترل، افزایش یافت. نتایج این تحقیق نشان داد که کورکومین به عنوان عامل پایین‌آورنده‌ی قند خون در موش‌های سوری که از دیابت نوع ۲ رنج می‌برند مؤثر است، در حالی که بر موش‌های سالم (غیر دیابتیک) تأثیری ندارد (۳۱). مطالعات نشان داده‌اند که کورکومین به طور معنی‌داری سطح گلوکز خون و HbA1c را کاهش می‌دهد. همچنین، کورکومین مقاومت به انسولین را کاهش داده، تحمل به گلوکز را بهبود بخشیده و سطح انسولین پلازما را در موش‌های سوری بالا می‌برد. علاوه بر این، فعالیت گلوکوکیناز کبدی در گروه مکمل‌های کورکومین، به طور معنی‌داری افزایش و فعالیت آنزیم‌های گلوکز-۶-فسفاتاز و فسفوانول پیرووات کربوکسی‌کیناز، به طور معنی‌داری کاهش یافته است (۳۰).

در این مطالعه، تجویز کورکومین به صورت خوراکی به موش‌های دیابتی، نه تنها موجب کاهش قند خون گردید، بلکه

## REFERENCES

1. Kelley DE. Sugars and starch in the nutritional management of diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(4): 858S-64S.
2. Skyler JS, Oddo C. Diabetes trends in the USA. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(3): S21-6.
3. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, *et al.* Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care* 2001; 24(11): 1936-40.
4. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 4-14.
5. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.

6. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5(1): 6.
7. Ito H, Ishida H, euchi YT, Antoku S, Abe M, Mifune M, *et al.* Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 83.
8. Rother KI. Diabetes treatment-bridging the divide. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1499-501.
9. Modak M, Dixit P, Londhe J, Ghaskadbi S, Devasagayam T. Indian herbs and herbal drugs used for the treatment of diabetes. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40(3): 163-73.
10. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, Weinger K, Hwang J, Ryan CM, *et al.* Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 2006; 55(2): 326-33.
11. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(1): E194-201.
12. Novak V, Zhao P, Manor B, Sejdic E, Alsop D, Abduljalil A, *et al.* Adhesion molecules, altered vasoreactivity, and brain atrophy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(11): 2438-41.
13. Mckinlay J, Marceau L. US public health and the 21<sup>st</sup> century: diabetes mellitus. *Lancet* 2000; 356: 757-61.
14. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 2007; 595: 1-75.
15. Kuhad A, Chopra K. Curcumin attenuates diabetic encephalopathy in rats: Behavioral and biochemical evidence. *Eur J Pharmacol* 2007; 576(1-3): 34-42.
16. Sajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G. Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochem Pharmacol* 1998; 56(12): 1607-14.
17. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-9.
18. Kim J, Shon E, Kim CS, Kim JS. Renal podocyte injury in a rat model of type 2 diabetes is prevented by metformin. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 210821.
19. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, *et al.* Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 46: 393-403.
20. Kingsley RB, Nair SA, John JA, Mishra M, Brindha P, Subramoniam A. Effect of *Stereospermum tetragonum* DC in alloxan induced diabetic rats. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3(2): 191-3.
21. Wongeakin N, Sridulyakul P, Jariyapongskul A, Suksamrarn A, Patumraj S. Effects of curcumin and tetrahydrocurcumin on diabetes induced endothelial dysfunction. *Afr J Biochem Res* 2009; 3(5): 259-65.
22. Adepoju Adeyinka GK, Balogun OM. Exploration of the anti-diabetic effect of the matured seeds of *Dioclea reflexa*. *J Med Plants Res* 2014; 8(20): 811-3.
23. Sena CM, Matafome P, Louro T, Nunes E, Fernandes R, Seiça RM. Metformin restores endothelial function in aorta of diabetic rats. *Br J Pharmacol* 2011; 163(2): 424-37.
24. Penicaud L, Hitier Y, Ferre P, Girard J. Hypoglycaemic effect of metformin in genetically obese (fa/fa) rats results from an increased utilization of blood glucose by intestine. *Biochem J* 1989; 262: 881-5.
25. Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care* 1990; 13(6): 696-704.
26. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283(13): 1695-702.
27. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108(8): 1167-74.
28. Rossetti L, DeFronzo RA, Gherzi R, Stein P, Andraghetti G, Falzetti G, *et al.* Effect of metformin treatment on insulin action in diabetic rats: in vivo and in vitro correlations. *Metabolism* 1990; 39(4): 425-35.
29. Maradana MR, Thomas R, O'Sullivan BJ. Targeted delivery of curcumin for treating type 2 diabetes. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57(9): 1550-6.
30. Seo KI, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, *et al.* Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol Nutr food Res* 2008; 52(9): 995-1004.
31. Tierra M. Curcumin may offer protection against diabetes. [Internet]. 2008 June 27. Available from: <http://www.planetherbs.com/discus/messages/127/1524.html?1214701440>.
32. Na LX, Zhang YL, Li Y, Liu LY, Li R, Kong T, *et al.* Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21(7): 526-33.

33. Shao W, Yu Z, Chiang Y, Yang Y, Chai T, Foltz W, *et al.* Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. PLoS One 2012; 7(1): e28784.
34. Tikoo K, Meena RL, Kabra DG, Gaikwad AB. Change in post-translational modifications of histone H3, heat-shock protein-27 and MAP kinase p38 expression by curcumin in streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. Br J Pharmacol 2008; 153(6): 1225-31.
35. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care 2012; 35(11): 2121-7.