

بررسی اثر نخود کوهی (*Withania coagulans*) افغانستان بر میزان قند خون موش‌های صحرائی دیابتی

مصطفی انصاری^{۱*}، مرتضی حیدری^۲، محمد تقی شجاعی^۳

۱. دانشکده تکنالوژی طبی، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان

۲. مرکز تحقیقات و فن‌آوری، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان

۳. دانشکده طب معالجوی، دانشگاه خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان

چکیده

مقدمه: دیابت شایع‌ترین اختلال اندوکرائینی در جهان و مسئول مرگ حدوداً چهار میلیون نفر در سال است. بیشتر اهمیت دیابت به علت شیوع بالای آن و عواض متعددی می‌باشد که متعاقب آن ایجاد می‌گردد. به‌طور سنتی در طول تاریخ از گیاهان متعدد و متفاوتی برای کاهش قند خون و بهبود عوارض دیابت استفاده شده است. این مطالعه با هدف بررسی اثر عصاره‌ی نخود کوهی افغانستان بر میزان قند خون انجام شد.

مواد و روش‌ها: این تحقیق روی ۳۰ سرموش و در پنج گروه (شاهد سالم، شاهد دیابتی و سه گروه دیابت‌کننده عصاره) انجام شد. دیابت با تزریق استرپتوزوتوسین القا گردید. عصاره‌گیری نخود کوهی به‌روش هایدروالکلی انجام شد و به دوزهای مختلف به موش‌ها تزریق گردید. قند خون ناشتای موش‌ها با دستگاه گلوکومتر در روزهای ۰، ۷ و ۱۴ مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که گروه شاهد دیابتی نظر به گروه شاهد سالم، افزایش قند خون قابل ملاحظه‌ای داشته و گروه‌های دریافت‌کننده عصاره‌ی هایدروالکلی نخود کوهی در مقایسه با گروه دیابتی کاهش میزان قند خون معنی‌داری داشته‌اند.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به ترکیبات مؤثر موجود در نخود کوهی مانند فلاونوئیدها، آلکالوئیدها، ساپونین‌ها، کومارین، تانین، پروتئین‌ها، آمینواسیدها و ویتانولوئیدها، احتمال می‌رود این ترکیبات از طریق ترمیم حجرات بتا، افزایش افراز انسولین، تسهیل جذب گلوکز توسط انساج محیطی و کاهش جذب گلوکز روده‌ای باعث کاهش قند خون گردد.

واژه‌های کلیدی: نخود کوهی، افغانستان، قند خون، استرپتوزوتوسین، دیابت



۱. مقدمه

کاربرد ترکیب نباتات در تداوی دیابت در حال افزایش است (۱ و ۲). مطالعات نشان داده‌اند که ترکیب نباتات مختلف بنا بر داشتن اثرات سینرجیک موجب کاهش میزان قند خون و عوارض ناشی از آن می‌گردد (۲ و ۳). گزارشاتی وجود دارد که نباتات متعددی نظیر نخود کوهی دارای اثرات کاهش‌دهنده قند خون هستند (۴-۷). با این حال، مطالعه‌ای بر روی اثر نخود کوهی افغانستان بر میزان قند خون صورت نگرفته است. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر عصاره نخود کوهی افغانستان بر میزان قند خون در موش‌های دیابتی-تجربی با استفاده از سنجش لابرآتواری می‌باشد.

دیابت شایع‌ترین اختلال اندوکرائینی در جهان (۸ و ۹) و مسئول مرگ حدوداً ۴ میلیون نفر در سال است (۹ و ۱۰). دیابت نه تنها به‌عنوان یک اختلال، بلکه شامل تعدادی از امراض متابولیک است که با افزایش میزان قند خون، ناشی از اختلال در افراز انسولین (دیابت نوع ۱)، عملکرد انسولین و یا هردو مشخص (دیابت نوع ۲) می‌شود (۱۱). بیشتر اهمیت دیابت به‌علت شیوع بالای آن و عوارض متعددی است که متعاقب آن ایجاد می‌شوند. دیابت امروزه به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات صحتی و اجتماعی-اقتصادی جهان محسوب می‌گردد (۱۲). در دیابت نوع ۱ ترکیبی از پارامترهای جنتیکی و محیطی واکنش‌های خودایمنی را آغاز می‌کنند که منجر به تجمع لنفوسایت‌ها و ماکروفاژها در جزایر لانگرهانس شده و به دنبال آن انتشار سایتوکین‌های محرک

التهاب اولیه مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IFN-\alpha$ صورت می‌گیرند. این سایتوکین‌ها همراه با تولید بیش‌از حد گونه‌های اکسیجن واکنش‌پذیر (ROS) و گونه‌های نیتروجن واکنش‌پذیر (RNS)، مسیرهای پیام‌دهی داخل حجروی را فعال کرده که منجر به اتوفازی، آپوپتوزیس و نکروپتوزیس در حجرات بتا می‌شوند (۱۳). ویژگی اصلی در دیابت نوع ۲ مقاومت به انسولین است، طوری که حجرات قادر به پاسخ‌گویی مناسب به انسولین نیستند. این نقص در پیام‌دهی انسولین همراه با تغییرات مختلفی از جمله جهش و یا تغییرات پس از ترجمه در آخذ انسولین و IRS مالیکول‌های موثر در پایین دست می‌شوند. تغییرات عمده مقاومت به انسولین شامل، کاهش در تعداد آخذ‌های انسولین و فعالیت کاتالیزوری آن‌ها، افزایش فسفوریلاسیون Ser/Thr در گیرنده انسولین و IRS، افزایش فعالیت Tyr فسفاتاز، به‌طور عمده PTP-1B که در دی فسفوریلاسیون آخذ‌ها و IRS، کاهش فعالیت PI3K و Akt کیناز و نقص در بیان و عملکرد GLUT-4 نقش دارند، می‌باشند. این تغییرات جذب گلوکز را در انساج عضلانی و چربی کاهش داده و باعث افزایش تغییرات متابولیکی می‌شوند (۱۴). ویژگی اصلی انواع دیابت افزایش میزان قند خون می‌باشد. افزایش میزان قند خون در بلندمدت باعث اختلال، آسیب و از دست‌دادن عملکرد در ارگان‌های مختلف بخصوص چشم‌ها، کلیه‌ها، نیورون‌ها، عروق و قلب می‌شود (۱۱). امروزه در تداوی دیابت از چندین نوع دوا کاهش‌دهندی گلوکز استفاده می‌شود. این دوا از طریق کارشیوه‌های مختلفی مانند، تحریک افراز انسولین

توسط دوا خانواده سولفونیل یوریا و مگلیتینیدها، افزایش جذب محیطی گلوکز توسط بای گوانیدها و تیزولیدین دیون ها، به تاخیر انداختن جذب کاربوهایدرات ها از روده توسط مهارکننده های الفا-گلوکوزیداز، کاهش گلوکونئوژنز کبدی توسط بای گوانیدها و تیزولیدین دیون ها (۱۵)، افزایش غلظت سرمی GLP-1 و کاهش خالی شدن معده توسط آنالوگ های پپتیدی جدید مانند اگزاتیدها و لیراگلو تیدها و مهارکننده های DPP-4 اثرات خود را اعمال می کنند (۱۶). این تداوی های دارای معایبی نظیر توسعه مقاومت دوایی، اثرات جانبی حتی سمی بودن تا کمبود پاسخ دهی می باشند (۱۷-۱۹). به همین علت گرایش به سوی دواهای گیاهی که دارای عوارض جانبی کمتر نسبت به دوا های کیمیاوی هستند روز به روز در حال گسترش است (۲۰).

نخود کوهی با نام علمی ویتانیا کواگولانس متعلق به خانواده سولاناسه گیاهی است پایا، درختچه ای با بوته های سفید و خاکستری به ارتفاع ۶۰ تا ۱۲۰ سانتی متر، برگ های با ۲/۵ تا ۷/۵ سانتی متر عرض که به صورت خودرو در افغانستان، پاکستان، ایران و جنوب غربی هند می روید و از جمله نباتات طبی معروف می باشد (۲۱). ترکیبات موثر کیمیاوی این گیاه شامل آلکالوئیدها، استروئیدها، ترکیبات فنولی، تانین ها، ساپونین ها، کربوهیدرات ها، پروتئین ها، آمینواسیدها، اورگانیک اسیدها و ویتانولوئیدها که مختص این گیاه است، می باشند (۲۱). اثرات فارماکولوژیک آن شامل کاهش دهنده قند خون، کاهش دهنده چربی های خون، موثر به بر فشار خون، مهارکننده

رادی کال های آزاد، ضد سرطان و تقویت کننده ی سیستم معافیت می باشند (۲۲). با توجه به خواص فارماکولوژیک نخود کوهی هدف از مطالعه ی حاضر بررسی اثر عصاره نخود کوهی افغانستان بر میزان قند خون موش های صحرایی دیابتی با روش های لابراتواری می باشد.

۲. مواد و روش ها

۲-۱. مواد

در مطالعه حاضر از مواد و روش های که در زیر ذکر گردیده است استفاده گردید. مواد و وسایل مورد نیاز: ماده استرپتوزوتوسین (Sigma) (Aldrich)، بافر فسفوسیترات، پودر گیاه نخود کوهی و دستگاه گلوکومتر.

۲-۲. حیوانات

این مطالعه بر روی ۳۰ سرموش صحرایی نر نژاد اسپراگ داوولی با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۲۵ گرم در مرکز تحقیقات و فن آوری دانشگاه خاتم النبیین (ص) انجام شد. نگهداری حیوانات با شرایط استاندارد، دوره نوری ۱۲ ساعته (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی)، دمای تقریبی 23 ± 2 درجه سانتی گراد و دسترسی آزادانه به آب و غذا صورت گرفت (۲۳).

۲-۳. عصاره گیری

دانه های نخود کوهی از ولایت لغمان جمع آوری گردیده و در محیطی به دور از نور خورشید خشک و سپس پودر شد. برای تهیه عصاره ی هایدروالکلی نخود کوهی از اتانول ۷۰٪ به عنوان حلال استفاده شد. بدین منظور مقدار ۱۰۰ گرم از پودر نخود کوهی داخل یک ریخته شده و نسبت ۱:۴ اتانول



به منظور تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات اولیه از نرم افزار گراف پدپریزم و آزمون تحلیلی *One way ANOVA* استفاده شد. در تمام بررسی‌های آماری، سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

۳. نتایج

نتایج نشان می‌دهند که ۷۲ ساعت پس از تزریق استرپتوزوتوسین، اختلاف معنی دار بین قند خون ناشتا در مقایسه با گروه شاهد سالم وجود دارد ($P < 0.001$). تزریق عصاره هایدروالکلی نخود کوهی با دوز 200 mg/kg منجر به کاهش معنیدار قند خون ناشتا در روز ۷ ($P < 0.05$) آزمایش و در روز ۱۴ ($P < 0.001$) آزمایش نسبت به گروه شاهد دیابتی گردید (شکل ۲-۱). از طرفی دیگر، ۷۲ ساعت پس از تزریق استرپتوزوتوسین اختلاف معنی دار بین میانگینی وزنی گروه‌ها مشاهده نشد. اما در روزهای ۷ و ۱۴ آزمایش، کاهش وزن معنی داری ($P < 0.001$) نسبت به گروه شاهد سالم دیده شد. گروه‌های دریافت کننده عصاره هایدروالکلی نخود کوهی (100 mg/kg و 200) در روزهای ۷ و ۱۴ آزمایش، افزایش وزنی نسبت به گروه دیابتی داشتند. اما این اختلاف معنیدار نبود (شکل ۲-۲).

به آن اضافه گردید. محلول مورد نظر به مدت ۷۲ ساعت در دمای اتاق قرار داده شده و روزانه چندین بار هم زده شد تا عصاره جدا گردد. سپس محلول از کاغذ صافی واتمن عبور داده شد. محلول نهایی به دست آمده در ظروف شیشه‌ای هموار ریخته شده و در دمای اتاق خشک گردید (۲۴). عصاره به دست آمده تا هنگام استفاده در دمای مناسب یخچال نگهداری شد.

۲-۴. روش القای دیابت تجربی

منظور ایجاد دیابت تجربی در موش‌ها، مقدار ۶۰ میلی گرم/کیلوگرم استرپتوزوتوسین منحل در بافر فسفوسیترات به صورت داخل صفاقی در حالت ناشتا تزریق گردید. ۷۲ ساعت بعد قند خون موش‌ها در حالت ناشتا با از استفاده از دستگاه گلوکومتر مورد سنجش قرار گرفته و موش‌های با قند خون بالاتر از ۲۰۰ میلی گرم/دسی لیتر در گروه‌های آزمایش به صورت تصادفی انتخاب شد. نمونه گیری از قسمت دم موش‌ها صورت گرفت (۲۳ و ۲۵).

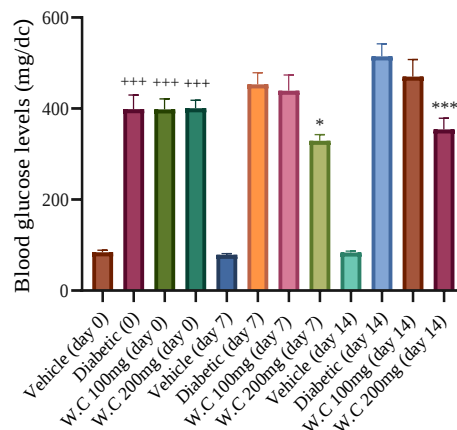
۲-۵. گروه‌های آزمایشی

تعداد ۳۰ سرموش به ۵ گروه ($n=6$)، گروه شاهد سالم، گروه دیابتی و گروه‌های دریافت کننده ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم عصاره هایدروالکلی نخود کوهی تقسیم گردید. گروه‌های شاهد، سالین و گروه‌های دریافت کننده عصاره روزانه یک بار با حجم 1 ml به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. قند خون موش‌ها در روزهای ۰، ۷ و ۱۴ مورد سنجش قرار گرفت.

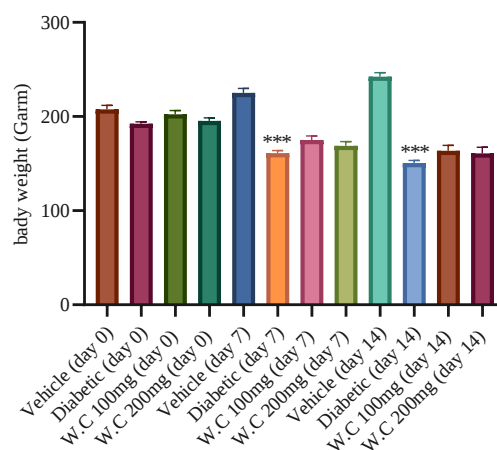
۲-۶. تجزیه و تحلیل آماری

گردید. استرپتوزوتوسین با آسیب زدن به غشای حجرات بتا، قطعه قطعه کردن *DNA*، افزایش بیان *mRNA* آنزیم گلوکز ۶-فسفاتاز کبدی و واکنش با آنزیم‌های مانند گلوکوکیناز موجب کاهش سطح سرمی انسولین و افزایش میزان قند خون می‌گردد (۲۶-۲۸). نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد، تداوی گروه‌های دیابتی با دوزهای 100 mg/kg و 200 mg/kg عصاره هایدروالکلی نخود کوهی به مدت ۱۴ روز باعث کاهش میزان قند خون ناشتای معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد دیابتی شده است. در این میان دوزهای 200 mg/kg به صورت افزایشی باعث کاهش میزان قند خون گردید. طوری که این دوزها در روز ۷ باعث کاهش میزان قند خون با سطح معنی‌داری ($P < 0.05$) و در روز ۱۴ آزمایش ($P < 0.001$) شد. افزایش وزن در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره هایدروالکلی نخود کوهی مشاهده گردید، اما این افزایش وزن در هیچ‌یک از روزهای آزمایش معنی‌دار نبوده است.

در مطالعه *Quaisul Hoda* و همکاران، عصاره آبی نخود کوهی و ترکیب عصاره آبی و کلوروفرمی با دوز 1 g/kg به صورت خوراکی در ۱۴ باعث کاهش میزان قند خون بهتر نسبت به متفورمین در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین گردیده است. اما افزایش وزن در این دوز معنی‌دار نبود (۲۹). در مطالعه *Shreesh Ojha* و همکاران، تجویز عصاره آبی نخود کوهی به صورت خوراکی باعث کاهش میزان قند خون، کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش التهاب در موش‌های دیابت شده با استرپتوزوتوسین شد (۳۰). در مطالعه انجام شده توسط *Kirtikar Shukla* و همکاران، تجویز 250 mg/kg عصاره آبی نخود کوهی باعث کاهش معنی‌داری در میزان قندخون، تنظیم آنزیم‌های کنترل‌کننده لیپیدها و کاهش استرس



شکل ۱-۲. مقایسه میزان قند خون ناشتا. هر ستون $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ را نشان می‌دهد. $P < 0.001$ در مقایسه به گروه شاهد سالم. $P < 0.05$ و $P < 0.001$ در مقایسه به گروه شاهد دیابتی.



شکل ۲-۲. مقایسه میانگین وزن حیوانات. هر ستون $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ را نشان می‌دهد. $P < 0.001$ در مقایسه به گروه شاهد سالم.

۴. بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین با لقای دیابت تجربی در موش‌های صحرایی همراه است، طوری که سبب افزایش معنی‌داری در غلظت قند خون ناشتا و کاهش وزن بدن در گروه‌های دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین نسبت به گروه شاهد سالم



دیگر، $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ ، $IL-18$ ، $IL-1\beta$ و $Ang II$ می‌توانند به‌طور مستقیم باعث مقاومت به انسولین شوند. مطالعات نشان می‌دهند که سهم فرایند التهابی در مقاومت به انسولین در انساج چربی نه تنها موضعی بلکه سیستماتیک است. سایتوکین‌های مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ و $IL-1\beta$ فرایند مقاومت به انسولین را با کارشیوه‌های مختلف مانند فعال‌سازی Ser/Thr کیناز، کاهش فعالیت در $GLUT-4$ ، $IRS-1$ و بیان پراکسیزوم پرولیفاتور-اکتیوتد رسپتور گاما یا بیان $SOCS-3$ به پیش می‌برد (۱۴).

شبکه اندوپلاسمی (ER) وظایف حیاتی مانند ذخیره کلسیم، تاخوردن پروتئین و تغییرات پس از ترجمه را بر عهده دارد. در شرایط تنش حجروی، استرس ER رخ می‌دهد که به کاهش عملکرد ER ، تولید پروتئین‌های ناقص و کاهش ذخیره کلسیم منجر می‌شود. برای مقابله، مسیر پاسخ بازکننده پروتئین (UPR) فعال شده و با مهار سنتز و تخریب پروتئین‌های معیوب و افزایش سطح چاپرون‌ها، هموستاز را بازمی‌گرداند. اگر این سازوکارها ناکافی باشد، حجره دچار آپوپتوز می‌شود. UPR سه حسگر استرس ($ATF-6$ ، $IRE-1$ ، $PERK$) را فعال می‌کند که با افزایش چاپرون‌ها از تجمع پروتئین‌های ناقص جلوگیری می‌کنند. همچنین، UPR با فعال‌سازی مسیره‌های التهابی مانند $NF-\kappa B$ و تولید سایتوکین‌هایی نظیر $TNF-\alpha$ و $IL-6$ ، مقاومت به انسولین را از طریق فسفوریلاسیون $IRS-1$ و اختلال در مسیره‌های $PI3K/Akt$ و MAP کیناز تشدید می‌کند (۱۴). در مطالعه مشخص شده که تداوی موش‌های دیابتی با نخود کوهی منجر به کاهش و بهبود سطح فاکتورهای پیش التهابی و

اکسیداتیو گردید است (۳۱). در تحقیق *Sudhanshu Kumar Bharti* و هم‌کاران، تجویز دوزهای 150 و 200 mg/kg در حیوانات دیابتی باعث کاهش، به ترتیب 55% و 63% قند خون ناشتا و 26 و 44% $HbA1c$ گردیده است (۳۲).

استرس اکسیداتیو در پاتولوژی دیابت نقش مهمی دارد و باعث مقاومت به انسولین یا نقص در افراز آن می‌شود (۳۳). از طرفی دیابت با افزایش پراکسیداسیون لیپیدها مرتبط است که استرس اکسیداتیو و سطوح بالای رادیکال‌های آزاد باعث تضعیف سیستم انتی‌اکسیدانی بدن و موجب صدمه به ارگان‌های حجروی و انزایم‌ها و افزایش مقاومت به انسولین و منجر به ایجاد و پیشرفت عوارض دیابت می‌گردد (۳۴ و ۳۵). در چاقی افزایش تجمع لیپیدها به‌ویژه در انساج چربی وجود دارد که باعث افزایش اندازه حرات چربی، گسترش نسج چربی و افراز تغییر یافته ادیپوکاین و سایتوکین‌های التهابی اولیه و همچنین رها سازی بیش از حد اسیدهای چرب آزاد (FFA) می‌شوند. FFA و سایتوکین‌های التهاب اولیه بر روی انساج متابولیکی مانند کبد و انساج عضلانی عمل کرده و از همین طریق پاسخ التهابی و همچنین متابولیسم چربی‌ها را تغییر داده و در سندرم متابولیک نقش دارند. علاوه بر این، چاقی افزایش نفوذ ماکروفاژ به نسج چربی را نشان می‌دهد که در پاسخ به چاقی باعث افزایش تولید و افراز سایتوکین‌ها می‌شوند (۱۴).

سایتوکین‌های التهاب اولیه که در نسج چربی توسط ماکروفاژها ترشح می‌شوند شامل، رزیستین، تومور نکروز فاکتور ($TNF-\alpha$)، انترلوکین‌های ۶، ۱۸ و $\beta 1$ ، مونوسایت کمو تاکتیک پروتئین ۱ و $Ang II$ می‌شوند. این عوامل از یک طرف در التهاب موضعی و عمومی نقش دارند و از طرف

سایتوکین‌ها، میزان قند خون، استرس اکسیداتیو و بهبود مقاومت می‌گردد (۳۰).

استرس اکسیداتیو ناشی از عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و مکانیسم‌های دفاعی انتی‌اکسیدانی است و عامل مهمی در بسیاری از امراض مزمن از جمله دیابت و عوارض مرتبط با آن می‌باشد. فلاونوئیدها، آکالوئیدها، ترپنوئیدها، ساپونین‌ها، گلیکوزیدها، ترکیبات استروئیدی، ساپونین‌ها، فنل‌ها و تانن‌های موجود در عصاره آبی نخود کوهی در کاهش پراکسیداسیون لیپیدی موثر هستند و ممکن است فعالیت آنزیم‌های انتی‌اکسیدانی را افزایش داده و در نتیجه سطح *MDA* را کاهش دهند. این قدرت انتی‌اکسیدانی می‌تواند به دلیل آرایش گروه‌های هایدروکسیل بر روی حلقه بنزن در این ترکیبات باشد (۳۱).

پراکسیداسیون لیپیدی نشانگر آسیب اکسیداتیو حجروی است که توسط گونه‌های فعال اکسیجن آغاز می‌شود. افزایش سطح پراکسیداسیون لیپیدی با افزایش رادیکال‌های پراکسی و رادیکال‌های هایدروکسیل باعث آسیب اکسیداتیو می‌شود. فلاونوئیدهای موجود در عصاره آبی نخود کوهی در کاهش پراکسیداسیون لیپیدی موثر هستند و ممکن است فعالیت آنزیم‌های انتی‌اکسیدانی را افزایش دهند و در نتیجه منجر به کاهش سطح *MDA* گردد. این قدرت انتی‌اکسیدانی فلاونوئیدها می‌تواند به دلیل آرایش گروه‌های هایدروکسیل بر روی حلقه بنزن باشد. هایپرگلیسمی می‌تواند از طریق تشکیل محصول نهایی گلیکاسیون پیشرفته (*AGEs*) و افزایش مسیر پلیول و هگزوزامین، استرس اکسیداتیو را القا کند. *AGE*ها *ROS* و سوپراکساید تولید می‌کنند و افزایش متعاقب آن در استرس اکسیداتیو ممکن است منجر به اختلال عملکرد

اندوتلیال و در نهایت امراض قلبی عروقی (*CVD*) از طریق مکانیزم‌های مختلف شود. سوپراکساید دیسموتاز (*SOD*) سوپراکساید را به پراکساید هایدروجن (H_2O_2) تبدیل می‌کند که سپس به آب تبدیل می‌شود. پراکساید هایدروجن همچنین می‌تواند باعث ایجاد رادیکال‌های هایدروکسیل در حجرات شود. بنابراین حذف H_2O_2 برای دفاع انتی‌اکسیدانی در حجرات یا سیستم غذایی بسیار مهم است. H_2O_2 می‌تواند از غشاها عبور کند و ممکن است تعدادی از ترکیبات را اکساید نماید. حیوانات دیابتی تحت مداوی با عصاره آبی نخود کوهی میزان قند خون فعالیت *SOD* بهبود یافته را نشان دادند که می‌تواند به انتی‌اکسیدان موجود در عصاره آبی نخود کوهی باشد. کاهش گلوکاتیون (*GSH*) برای حفظ یکپارچگی ساختاری و عملکردی حجرات سرخ ضروری است. در طول هایپرگلیسمیا، *ROS* به آخذه‌های متصل می‌شوند که باعث افزایش استرس اکسیداتیو و تولید اکسیدان‌های داخل حجروی می‌گردند. افزایش فعالیت مسیر پلیول در طول هایپرگلیسمیا به دلیل افزایش فعالیت آلدوز ردوکتاز (*AR*) در انساج است که با مصرف *NADPH* گلوکز را به سوربیتول کاهش می‌دهد. گزارش شده است که آلدوز ردوکتاز به متابولیزه کردن ترکیبات افزایشی آلدیدی مشتق از *GSH*-لیپیدی منجر می‌شود که منجر به کاهش *GSH* و متعاقباً افزایش استرس اکسیداتیو می‌گردد. در دیابت، فعالیت‌های تغییر یافته این آنزیم‌ها و کاهش سطح *GSH* مشاهده شده است که بر توانایی دفاع در برابر استرس اکسیداتیو تأثیر می‌گذارد. حیوانات دیابتی تحت مداوی با عصاره آبی نخود کوهی افزایش قابل ملاحظه سطوح *GSH* را در خون و بافت هموزن نشان دادند. *FRAP* اندازه‌گیری ظرفیت



- Trigonella foenum-graecum with glibenclamide on serum triglyceride, HDL and creatinine levels in type-2 diabetes mellitus patients. Pak J Pharmacol. 2012 Jan;29:1-6.
2. Yasir M, Shrivastava R, Jain P, Das D. Hypoglycemic and antihyperglycemic effects of different extracts and combinations of *Withania coagulans* Dunal and *Acacia arabica* Lamk in Normal and Alloxan induced diabetic rats. Pharmacognosy Communications. 2012 Apr;2(2):61-6.
3. Sunarwidhi AL, Sudarsono S, Nugroho AE. Hypoglycemic effect of combination of *Azadirachta indica* A. Juss. and *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. ethanolic extracts standardized by rutin and quercetin in alloxan-induced hyperglycemic rats. Advanced pharmaceutical bulletin. 2014 Dec;4(Suppl 2):613.
4. Latifi E, Mohammadpour AA, Fathi B, Nourani H. Antidiabetic and antihyperlipidemic effects of ethanolic *Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin extract in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019 Feb 1;110:197-202.
5. Iranshahy M, Iranshahi M. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of asafoetida (*Ferula assa-foetida* oleo-gum-resin)—A review. Journal of ethnopharmacology. 2011 Mar 8;134(1):1-0.
6. Datta A, Bagchi C, Das S, Mitra A, De Pati A, Tripathi SK. Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of hydroalcoholic extract of *Withania coagulans* Dunal dried fruit in experimental rat models. Journal of Ayurveda and integrative medicine. 2013 Apr;4(2):99.
7. Jaiswal D, Rai PK, Watal G. Antidiabetic effect of *Withania coagulans* in experimental rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2009 Jan;24:88-93.
8. Bahmani M, Zargarani A, Rafieian-Kopaei M, Saki K. Ethnobotanical study of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in the Urmia, Northwest Iran. Asian Pacific journal of tropical medicine. 2014 Sep 1;7:S348-54.
9. Aguirre F, Brown A, Cho N, Dahlquist G, Aguirre B, Cho D, Dodd D. Whiting (2013) IDF Diabetes Atlas. IDF Diabetes Atlas, 6th Edition, International Diabetes Federation, Basel.:74-90.
10. World Health Organization. World Health Organization Global Report on Diabetes. Geneva: World Health Organization. 2016.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2014 Jan 1;37(Supplement 1):S81-90.
12. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes care. 2004 May 1;27(5):1047-53.
13. Ghorbani A, Rashidi R, Shafiee-Nick R. Flavonoids for preserving pancreatic beta cell survival and function: A mechanistic review.

کل انتی‌اکسیدانی است که بر اساس کاهش ایون‌های آهن توسط اثر قدرت کاهنده ترکیبات پلاسما، و توسط انتی‌اکسیدان‌های با وزن مالیکولی کم با ماهیت آبدوست و/یا آبگریز کمک می‌کند. گفته می‌شود که *FRAP* اطلاعات بیولوژیکی مرتبط بهتری نسبت به اندازه‌گیری‌های انتی‌اکسیدانی فردی ارائه می‌دهد و ممکن است تعادل پویا بین پرو اکسیدان‌ها و انتی‌اکسیدان‌ها را در پلاسما توصیف کند. دیابت منجر به کاهش فعالیت *FRAP* می‌گردد، در حالی که تعدیل میزان *FRAP* پس از مداوی با عصاره آبی نخود کوهی در حیوانات مبتلا دیابت ممکن است به دلیل ترکیبات موجود در آن باشد (۳۱).

نشان داده شده است که مداوی موش‌های دیابتی با دوزهای ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، منجر به افزایش سطح انسولین خون و کاهش میزان قند خون شده است (۳۲). به‌نظر می‌رسد که نخود کوهی با افزایش افراز انسولین از حجرات بتای پانکراس و برداشت گلوکز خون توسط انساج محیطی و کبد در کاهش میزان قند خون و بهبود دیابت موثر باشد.

۵. نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، عصاره هایدروالکلی نخود کوهی افغانستان با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم باعث کاهش معنی‌دار میزان قند خون ناشتا در موش‌های صحرایی دیابتی می‌گردد. از این میان دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره‌ی آبی-الکلی نخود کوهی در تمام روزهای آزمایش اثر کاهشی میزان قند خون در حیوانات دیابتی داشته است.

۶. منابع

1. Memon AR, Shah SS, Memon AR, Naqvi SH. Effect of combination of *Nigella sativa* and



14. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019 Mar 1;111:947-57.
15. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*. 2018 Oct 1;98(4):2133-223.
16. Modi P. Diabetes beyond insulin: review of new drugs for treatment of diabetes mellitus. *Current drug discovery technologies*. 2007 Jun 1;4(1):39-47.
17. Hui H, Zhao X, Perfetti R. Structure and function studies of glucagon-like peptide- 1 (GLP- 1): the designing of a novel pharmacological agent for the treatment of diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2005 Jul;21(4):313-31.
18. Kane MP, Abu-Baker A, Busch RS. The utility of oral diabetes medications in type 2 diabetes of the young. *Current Diabetes Reviews*. 2005 Jan 1;1(1):83-92.
19. Dey L, Attele AS, Yuan CS. Alternative therapies for type 2 diabetes. *Alternative medicine review*. 2002 Feb 1;7(1):45-58.
20. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*. 1999 Aug 17;131(4):281-303.
21. Zhao YY. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and quality control of *Polyporus umbellatus* (Pers.) Fries: a review. *Journal of ethnopharmacology*. 2013 Aug 26;149(1):35-48.
22. Gupta PC. *Withania coagulans* Dunal-an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2012;12(2):68-71.
23. Peerzade N, Sayed N, Das N. Antimicrobial and phytochemical screening of methanolic fruit extract of *Withania coagulans* L. Dunal for evaluating the antidiabetic activity. *Pharma Innov. J*. 2018;7:197-204.
24. Anwar MM, Meki AR. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: effects of garlic oil and melatonin. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2003 Aug 1;135(4):539-47.
25. national research council guide for the care and use of laboratory animals Washington: DC national academics press 2010.
26. Valentovic MA, Alejandro N, Carpenter AB, Brown PI, Ramos K. Streptozotocin (STZ) diabetes enhances benzo (α) pyrene induced renal injury in Sprague Dawley rats. *Toxicology letters*. 2006 Jul 15;164(3):214-20.
27. Furman BL. Streptozotocin- induced diabetic models in mice and rats. *Current protocols in pharmacology*. 2015 Sep;70(1):5-47.
28. Masiello P, Broca C, Gross R, Roye M, Manteghetti M, Hillaire-Buys D, Novelli M, Ribes G. Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes*. 1998 Feb 1;47(2):224-9.
29. Nakamura T, Terajima T, Ogata T, Ueno K, Hashimoto N, Ono K, Yano S. Establishment and pathophysiological characterization of type 2 diabetic mouse model produced by streptozotocin and nicotinamide. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2006;29(6):1167-74.
30. Hoda Q, Ahmad S, Akhtar M, Najmi AK, Pillai KK, Ahmad SJ. Antihyperglycaemic and antihyperlipidaemic effect of poly-constituents, in aqueous and chloroform extracts, of *Withania coagulans* Dunal in experimental type 2 diabetes mellitus in rats. *Human & experimental toxicology*. 2010 Aug;29(8):653-8.
31. Ojha S, Alkaabi J, Amir N, Sheikh A, Agil A, Fahim MA, Adem A. *Withania coagulans* fruit extract reduces oxidative stress and inflammation in kidneys of streptozotocin-induced diabetic rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2014 Sep 14;2014.
32. Shukla K, Dikshit P, Tyagi MK, Shukla R, Gambhir JK. Ameliorative effect of *Withania coagulans* on dyslipidemia and oxidative stress in nicotinamide-streptozotocin induced diabetes mellitus. *Food and Chemical Toxicology*. 2012 Oct 1;50(10):3595-9.
33. Bharti SK, Kumar A, Sharma NK, Krishnan S, Gupta AK, Padamdeo SR. Antidiabetic effect of aqueous extract of *Withania coagulans* flower in Poloxamer-407 induced type 2 diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2012 Nov 25;6(45):5706-13.
34. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free radical biology and medicine*. 1988 Jan 1;5(2):113-24.
35. Lukačinová A, Mojžiš J, Beňáčka R, Rácz O, Ništiar F. Structure-activity relationships of preventive effects of flavonoids in alloxan-induced diabetes mellitus in rats. *Journal of Animal and Feed Sciences*. 2008 Jun 24;17(3):411-21.
36. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, et al. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia*. 1997; 40(6): 647-53.



Effects of Afghan *Withania coagulans* on Blood Glucose Levels in Diabetic Rats

Mustafa Ansari^{1,2*}, Murtaza Haidary², Taqi Shojaei³

1. Faculty of Medical Technology, Khatam-Al-Nabeien University, Kabul, Afghanistan

2. Medical Research and Technology Center, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan.

Abstract

Introduction: Diabetes is the most common endocrine disease worldwide, responsible for approximately four million deaths annually. Today, diabetes is considered one of the most significant health, therapeutic, and socio-economic challenges globally. The importance of diabetes primarily lies in its high prevalence and the numerous complications it causes. Throughout history, various plants have been traditionally used to lower blood glucose levels and alleviate diabetes-related complications. *Withania coagulans* is a unique medicinal plant species that has been studied in several countries for its compounds and effects on blood sugar reduction. This plant is also native to Afghanistan, yet no research has been conducted on it to date. This study aimed to investigate the effects of Afghan *Withania coagulans* extract on blood glucose levels.

Material and methods: This research was conducted at the Research and Technology Center of Khatam-Al-Nabeien University on 30 rats divided into five groups (healthy control, diabetic control, and three extract-receiving groups). Diabetes was induced in the rats with a single dose of 60 mg/kg streptozotocin. The extraction of *Withania coagulans* was carried out using the hydroalcoholic method. Fasting blood glucose levels were measured using a glucometer on days 0, 7 and 14.

Results: The findings indicate that the diabetic control group showed a significant increase in blood glucose levels compared to the healthy control group, while the groups receiving *Withania coagulans* extract demonstrated a significant reduction in blood glucose levels compared to the diabetic control group ($P < 0.001$).

Discussion: Considering the bioactive compounds present in *Withania coagulans*, such as flavonoids, alkaloids, saponins, coumarins, tannins, proteins, amino acids, and withanolides, it is hypothesized that these compounds may reduce blood glucose levels through mechanisms such as beta-cell repair, increased insulin secretion, enhanced glucose uptake by peripheral tissues, and decreased intestinal glucose absorption.

Keywords: *Withania coagulans*, Afghanistan, Blood Glucose, Streptozotocin, Diabetes

Corresponding Author: Mustafa Ansari

Medical Research and Technology Center, Khatam Al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan.

Email Address: mustafa72ansari72@gmail.com