

## بررسی اثر آنتی هیپرگلیسمیک و هیپولیپیدمیک تجویز خوراکی فلفل قرمز (*Capsicum frutescens* L.) در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرایی نر

مهرداد روغنی<sup>۱\*</sup>، توراندخت بلوچ نژاد مجرد<sup>۲</sup>، زهرا سهرابی<sup>۳</sup>، مریم صادقی<sup>۳</sup>

۱- استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

۲- استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۳- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

\*آدرس مکاتبه: تهران، بلوار کشاورز، خیابان شهید عبداللهزاده (دهکده)، دانشکده پزشکی شاهد

کدپستی: ۷۴۳۵-۱۴۱۵۵، تلفن: ۸۹۶۴۷۹۲ (۰۲۱) داخلی ۲۳۳، نمابر: ۸۹۶۶۳۱۰ (۰۲۱)

### چکیده

شواهد تحقیقاتی معدود مبنی بر اثر ضددیابتی گیاه فلفل (Red Pepper) وجود دارد. لذا در تحقیق حاضر بر آن شدیم تا اثر تجویز خوراکی فلفل قرمز (*Capsicum frutescens* L.) را بر میزان گلوکز، تری‌گلیسیرید و کلسترول سرم در مدل تجربی دیابت قندی مورد بررسی قرار دهیم. برای این منظور موش‌های صحرایی نر (n=۳۶) به طور تصادفی به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با فلفل، دیابتی و دیابتی تحت درمان با فلفل تقسیم‌بندی شدند. برای دیابتی شدن از داروی استریتوزوتوسین به میزان ۶۰ mg/Kg به طور داخل صفاقی استفاده گردید. دو گروه تحت تیمار با فلفل نیز پودر فلفل مخلوط شده با غذای استاندارد موش را با یک نسبت وزنی ۱/۱۵ دریافت نمودند. میزان گلوکز، تری‌گلیسیرید، و کلسترول سرم قبل از انجام آزمایش دو و چهار هفته پس از انجام بررسی تعیین گردید. نتایج آنالیز آماری نشان داد که میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی افزایش معنی‌داری را در هفته‌های دوم و چهارم در مقایسه با هفته قبل از آزمایش نشان می‌دهد (p<۰/۰۰۱). در حالی‌که میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت درمان با فلفل کاهش معنی‌دار را در مقایسه با گروه دیابتی تنها در هفته دوم نشان داد (p<۰/۰۰۱). به علاوه هیچ‌گونه کاهش معنی‌دار در سطح گلوکز سرم در گروه کنترل تحت درمان با فلفل در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نگردید. آنالیز داده‌های تری‌گلیسیرید و کلسترول نشان داد که سطح تری‌گلیسیرید در گروه دیابتی افزایش معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) را در هفته چهارم نسبت به هفته قبل بررسی نشان می‌دهد و سطح تری‌گلیسیرید در هفته چهارم در گروه دیابتی تحت درمان با فلفل در مقایسه با گروه دیابتی به طور معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) پایین‌تر است. به علاوه هیچ‌گونه کاهش معنی‌دار در سطح کلسترول سرم در گروه دیابتی تحت درمان با فلفل در مقایسه با گروه دیابتی مشاهده نشد. نتایج این بررسی نشان داد که تجویز خوراکی گیاه فلفل در مدل تجربی دیابت قندی در کوتاه مدت می‌تواند موجب کاهش سطح گلوکز سرم در موش‌های دیابتی گردد. در حالی‌که در دراز مدت پس از گذشت یک ماه می‌تواند کاهش معنی‌دار میزان تری‌گلیسیرید سرم را در موش‌های دیابتی ایجاد نماید. لذا استفاده از این گیاه در رژیم غذایی افراد جهت کاهش عوارض ناشی از هیپرگلیسمی در کوتاه‌مدت و هیپرلیپیدمی (افزایش سطح تری‌گلیسیرید) در دراز مدت در بیماران مبتلا به دیابت قندی توصیه می‌گردد.

کلواژگان: فلفل، دیابت قندی، گلوکز، تری‌گلیسیرید، کلسترول، موش صحرایی

## مقدمه

بیماری دیابت قندی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود که بر اساس پیش‌بینی به‌عمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت [۱]. کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری، با عوارض متابولیکی حاد نظیر کتواسیدوز و اغمای هیپراسمولار و با یک اختلال متابولیک مزمن و عوارض نامطلوب در درازمدت نظیر رتینوپاتی، گرفتاری عروق کلیوی، نوروپاتی، ضایعات پوستی، اختلالات سیستم قلب و گردش خون همراه است [۲]. عوارض متابولیک دیابت قندی با هیپرگلیسمی و بروز اختلال در متابولیسم مواد غذایی شامل پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها، و لیپیدها مشخص می‌گردد [۳]. هر چند که در حال حاضر درمان اصلی و موثر برای حالت دیابت قندی استفاده از انسولین و عوامل هیپوگلیسمیک می‌باشد، ولی این ترکیبات دارای عوارض نامطلوب متعدد هستند و در درازمدت بر روندهای ایجاد عوارض ناتوان‌کننده دیابت تاثیر ندارند [۴]. با توجه به افزایش دانش بشری در مورد تنوع این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات موثر 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، ولی در مورد اثر بخشی قطعی بسیاری از آنها تاکنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نمی‌شود [۵]. نتایج تحقیقات قبلی نشان می‌دهد که تجویز خوراکی کاپسایسین (Capsaicin) (که مهمترین ماده موثر و با مزه تند موجود در فلفل می‌باشد) به موش‌های صحرایی که یک رژیم غذایی پر چربی را دریافت می‌نمایند موجب کاهش معنی‌دار سطح تری‌گلیسیرید سرم در مقایسه با حیوانات سالم می‌گردد [۶].

به‌علاوه تجویز خوراکی میوه فلفل به میزان  $0.5 \text{ g/Kg/day}$  به مدت یک ماه به موش‌های

صحرایی سالم علی‌رغم افزایش دادن میزان مصرف غذا، موجب کاهش بارز در وزن، میزان گلوکز، تری‌گلیسیرید و کلسترول توتال در سرم می‌گردد [۷]. از طرف دیگر اثر هیپوگلیسمیک تزریق کاپسایسین در سگهای دیابتی قبلاً به اثبات رسیده است [۸]. لذا در این تحقیق اثر هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک تجویز خوراکی میوه گیاه فلفل (*Capsicum frutescens* L.) در مدل تجربی دیابت قندی با استفاده از داروی استرپتوزوتوسین در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش کار

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر سفید نژاد Wistar (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی  $230 \pm 35$  میلی‌گرم در شروع بررسی استفاده گردید. تمام حیوانات در آزمایشگاه حیوانات در دمای  $21 \pm 2^\circ \text{C}$  در گروه‌های ۴-۳ تایی در هر قفس قرار داده شدند. ضمناً حیوانات آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش (Standard) pelleted food و یا غذای مخلوط شده با پودر گیاه فلفل به نسبت مشخص دسترسی داشتند. به منظور حصول حالت سازش با محیط، تمامی آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل دو هفته بعد از استقرار حیوانات به انجام رسید.

### روش تهیه غذای فلفل‌دار

پس از خریداری میوه فلفل در مرداد ماه و تایید سیستماتیک آن (گروه زیست‌شناسی دانشگاه شهید بهشتی)، قسمت‌های سالم، سبز و تازه آن جدا و شسته شده و پس از برش زدن به قطعات کوچک، در درجه حرارت اتاق در سایه خشک گردیدند. پس از آسیاب نمودن فلفل، پودر به‌دست آمده با یک نسبت ۱ به ۱۵ با غذای پودر شده و استاندارد موش مخلوط و مجدداً غذای پلتد (Pelleted) تولید گردید.

## روش انجام کار

در این تحقیق حیوانات ( $n = 34$ ) به طور تصادفی به ۴ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با فلفل، دیابتی، و دیابتی تیمار شده با فلفل تقسیم شدند. گروه کنترل و دیابتی از غذای عادی و دو گروه دیگر از غذای حاوی فلفل به نسبت وزنی ۱/۱۵ دو روز پس از انجام آزمایش به مدت یک ماه استفاده نمودند. مدل دیابت قندی نوع ۱ (دیابت وابسته به انسولین) در موش صحرایی با یک بار تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (STZ) به میزان ۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایجاد گردید و از سرم فیزیولوژی سرد به عنوان حلال STZ استفاده شد. ملاک دیابتی بودن، میزان گلوکز سرم بالای ۲۵۰ mg/dl بود. نمونه خون مورد نیاز جهت اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی خون، از شبکه رترواریتال چشم موش با استفاده از لوله های مویینه تهیه می‌گردید. پارامترهای مورد بررسی در این تحقیق، میزان وزن، گلوکز، تری‌گلیسیرید و کلسترول سرم حیوانات در هفته قبل بررسی و در طی هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی بود. برای اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی، از کیت‌های آنزیمی (شرکت زیست‌شیمی، تهران) و دستگاه اسپکتروفوتومتر Spectronic 20 استفاده گردید.

## بررسی داده‌ها و آنالیز آماری

از نظر آماری، تمامی نتایج به صورت Mean  $\pm$  S.E.M. بیان گردیده است. برای مقایسه نتایج هر پارامتر در هر یک از گروه‌ها قبل و بعد از بررسی از آزمون student's paired t-test و برای مقایسه گروه‌ها با هم در هر یک از پریودهای زمانی از آزمون One-way ANOVA و Tukey's Post-hoc test استفاده گردید. به‌علاوه سطح معنی‌دار  $p < 0.05$  برای تمامی آنالیزها در نظر گرفته شد.

## نتایج

در بررسی حاضر، وزن موش‌ها در هفته قبل از بررسی و در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی تعیین گردید (جدول شماره ۱). در این رابطه مشخص شد که در هفته قبل از بررسی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها یافت نمی‌شود. به‌علاوه، در موش‌های دیابتی تیمار نشده، یک کاهش معنی‌دار در وزن در هفته دوم ( $p < 0.05$ ) و هفته چهارم ( $p < 0.05$ ) نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. در مورد گروه کنترل نیز افزایش وزن در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی نسبت به هفته قبل از آن مشاهده گردید. گروه‌های دیابتی تحت تیمار با فلفل نیز مشابه گروه دیابتی درمان نشده کاهش وزن را در هفته‌های دوم و چهارم در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند هر چند که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در این بررسی، میزان گلوکز سرم در هفته قبل از بررسی و در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی تعیین گردید (جدول شماره ۱). در این رابطه مشخص شد که در هفته قبل از بررسی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نمی‌شود. به‌علاوه، در موش‌های دیابتی درمان نشده، افزایش معنی‌دار سطح گلوکز در هفته‌های دوم و چهارم ( $p < 0.001$ ) پس از بررسی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. به‌علاوه تیمار با فلفل هیچ‌گونه تغییر معنی‌دار در سطح گلوکز گروه‌های کنترل در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی در مقایسه با گروه کنترل ایجاد ننمود. درمان موش‌های دیابتی با فلفل موجب کاهش معنی‌دار سطح گلوکز فقط در هفته دوم ( $p < 0.05$ ) در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده در همین دوره‌های زمانی گردید. نتایج اندازه‌گیری میزان کلسترول توتال سرم نشان داد که در هفته قبل از بررسی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نمی‌شود (جدول شماره ۲). به‌علاوه، در موش‌های



جدول شماره ۱- اثر تجویز فورانی فلفل قرمز بر میزان وزن و گلوکز سرخه در موش‌های همزایی کنترل و دیابتی.

وزن بدن (g)	گلوکز سرخه (mg/dl)			
	هفته ۰	هفته ۲	هفته ۴	هفته ۶
کنترل	۲۳۸/۱۰ ± ۴/۲۰	۲۵۱/۵۲ ± ۷/۲۰	۲۶۷/۵۰ ± ۵/۹۰	۱۳۱/۵۰ ± ۱۲/۰۵
کنترل + فلفل	۲۲۵/۲۰ ± ۷/۵۳	۲۵۹/۵۰ ± ۱۰/۸۰	۲۶۶/۲۰ ± ۵/۷۰	۱۲۷/۸۸ ± ۹/۲۹
دیابتیک	۲۱۹/۷۰ ± ۵/۴۰	۲۱۱/۳۰ ± ۷/۲۰	۲۰۷/۹۰ ± ۶/۸۰	۱۲۳/۹۰ ± ۱۱/۷۰
دیابتیک + فلفل	۲۶۰/۶۰ ± ۸/۳۰	۲۳۷/۶۰ ± ۹/۶۰	۲۳۵ ± ۱۱/۲۲	۲۸۷/۲۰ ± ۲۲/۵۰

\*\*\*p < ۰/۰۰۱، \*\*p < ۰/۰۱، \*p < ۰/۰۵ (از مقایسه با گروه کنترل)

جدول شماره ۲- اثر تجویز فورانی فلفل قرمز بر میزان کلسترول توتال و تری‌گلیسرید سرخه در موش‌های همزایی کنترل و دیابتی

کلسترول کل (mg/dl)	تری‌گلیسرید (mg/dl)			
	هفته ۰	هفته ۲	هفته ۴	هفته ۶
کنترل	۵۸/۸۰ ± ۳/۶۹	۵۶/۴۰ ± ۵/۷۰	۵۵/۴۰ ± ۴/۴۸	۱۰۲/۳۰ ± ۷/۸۰
کنترل + فلفل	۳۴/۱۱ ± ۴/۱۱	۵۱/۸۰ ± ۶/۰۲	۴۲/۸۳ ± ۳/۱۹	۸۶/۵۰ ± ۵/۶۰
دیابتیک	۳۰۲/۷۰ ± ۶/۰۴	۷۴/۵۰ ± ۳/۶۰	۷۳/۷۰ ± ۳/۲۰	۱۰۵/۳۰ ± ۶/۲۰
دیابتیک + فلفل	۶۸/۲۵ ± ۹/۱۸	۷۶/۱۰ ± ۶/۸۳	۷۴/۷۰ ± ۳/۵۰	۱۲۳/۳۰ ± ۱۲/۲۰

\*\*\*p < ۰/۰۰۱، \*\*p < ۰/۰۱، \*p < ۰/۰۵ (از مقایسه با گروه کنترل)

دیابتی درمان نشده، افزایش غیر معنی‌دار سطح کلسترول توتال در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. به‌علاوه تیمار حیوانات دیابتی با فلفل موجب کاهش سطح کلسترول سرم در هفته چهارم پس از بررسی در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده نگردید. با اندازه‌گیری میزان تری‌گلیسیرید سرم مشخص گردید که در هفته قبل از بررسی هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها یافت نمی‌شود (جدول شماره ۲). به‌علاوه، تیمار موش‌های کنترل و دیابتی با فلفل به‌ترتیب موجب کاهش معنی‌دار سطح تری‌گلیسیرید سرم در هفته چهارم در مقایسه با گروه‌های کنترل ( $p < 0/001$ ) و دیابتی درمان نشده ( $p < 0/001$ ) شد.

## بحث

نتایج بررسی حاضر نشان داد که میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت درمان با فلفل کاهش معنی‌دار را در مقایسه با گروه دیابتی فقط در هفته دوم نشان می‌دهد و سطح تری‌گلیسیرید در هفته چهارم در گروه دیابتی تحت درمان با فلفل در مقایسه با گروه دیابتی به‌طور معنی‌دار پایین‌تر می‌باشد. به‌علاوه کاهش معنی‌دار در سطح کلسترول سرم در گروه دیابتی تحت درمان با فلفل در مقایسه با گروه دیابتی مشاهده نشد.

نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که پلی‌ساکاریدها، فلاونوئیدها، گلیکوپروتئین و پلی‌پپتیدها، استروئیدها، آکالوئیدها و پکتین موجود در گیاهان دارویی می‌توانند خاصیت هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک برخی از گیاهان موثر در درمان دیابت از جمله میوه گیاه فلفل را از نظر جلوگیری از تغییرات بیوشیمیایی خون به خوبی توجیه کنند [۹،۱۰،۱۱،۱۲]. در این ارتباط مهمترین ماده موثر

موجود در میوه گیاه فلفل، کاپسایسین (Capsaicin) می‌باشد. به‌علاوه، این گیاه دارای مقادیر بالای کاروتنوئیدها (نظیر کاپسانتین، آلفا و بتا-کاروتن و لوتئین)، فلاونوئیدها و ویتامین‌های A, B, C و E می‌باشد که برخی از این مواد می‌توانند اثرات هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک (در خصوص تری‌گلیسیرید) فلفل را در مدل تجربی دیابت قندی تا حدودی توجیه کند [۱۳]. به‌علاوه اثرات آزادکنندگی انسولین از سلول‌های بتای جزیره لانگرهانس در مورد کاپسایسین قبلاً به اثبات رسیده است [۸]. البته با توجه به اینکه تزریق استرپتوزوتوسین با اعمال اثرات توکسیک بر سلول‌های بتا، نهایتاً موجب تخریب آنها و ایجاد مدل دیابت نوع ۱ می‌گردد. لذا خاصیت آزادکنندگی انسولین میوه گیاه فلفل نمی‌تواند توجیه کننده اثرات هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک آن در این مدل از دیابت باشد.

به‌طور خلاصه، استفاده از فلفل قرمز را در رژیم غذایی افراد جامعه انسانی جهت کاهش عوارض ناشی از هیپرگلیسمی و به‌ویژه هیپرلیپیدمی در بیماران مبتلا به دیابت قندی به‌ویژه نوع اولیه آن در کنار استفاده از داروهای هیپوگلیسمیک رایج و انسولین توصیه می‌شود. هم‌چنین انجام تحقیقات وسیع‌تر جهت مشخص نمودن مکانیسم اثر این گیاه و مواد موثر آن در دو حالت نرمال و دیابتی در ارتباط با پارامترهای بیوشیمیایی خون پیشنهاد می‌گردد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بدین‌وسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را از سرکار خانم نورانی (گروه زیست‌شناسی دانشگاه شهید بهشتی) در تایید سیستماتیک نمونه و سرکار خانم انصاری (دانشکده پزشکی شاهد) جهت پیگیری در تهیه وسایل و مواد مورد نیاز اعلام می‌دارند.

1. American Diabetes Association. Clinical practice recommendation, screening for diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 22-4.
2. Gleckman R, Mory J. Diabetes-related foot infection. *Journal of Contemporary Internal Medicine* 1994; 6: 57-62.
3. Yanardag R, Bolkent S, Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O. The effect of chard (*Beta vulgaris* L. var. cicla) extract on the kidney tissue, serum urea, and creatinine levels of diabetic rats. *Phytotherapy Research* 2002; 16: 758-61.
4. Rang HP, Dale MM. *The endocrine system pharmacology*. UK. Longman Group Limited. 1996; pp: 504-8.
5. Grover JK, Yadav S, Vats V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *Journal of Ethnopharmacology* 2002; 81: 81-100.
6. Kawada T, Hagihara K, Iwai K. Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *J Nutr*. 1986; 116: 1272-8.
7. Monsreenusom Y. Subchronic toxicity studies of capsaicin and capsicum in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1983; 41: 95-110.
8. Tolan I, Ragoobirsingh D, Morrison EY. The effect of capsaicin on blood glucose, plasma insulin levels and insulin binding in dog models. *Phytother Res*. 2001; 15: 391-4.
9. Tomoda M, Shimada K, Konno C, Hikini H. Structure of panaxan B: a hypoglycemic glycan of Panax ginseng roots. *Phytochemistry* 1985; 24: 2431-3.
10. Shimizu M, Ito T, Terashima S, Mayashi T, Arisawa M, Morita N, Kurokawa S, Ito K, Hasimoto Y. Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids. *Phytochemistry* 1984; 23: 1885-8.
11. Hikino H, Kobayashi M, Suzuki Y, Konno C. Mechanisms of hypoglycemic activity of aconitan A, a glycan from *Acanthium carmichaeli* roots. *Journal of Ethnopharmacology* 1989; 25: 295-304.
12. Karawya MS, Wahab SAA. Diphenylamine, an antihyperglycemic agent from onion and tea. *Journal of Natural Products* 1984; 47: 775-80.
13. Kuhn MA, Winston D. *Herbal Therapy and supplements: A scientific and traditional approach*. Lippincott. USA. 2000, pp: 85-8.