

بررسی تأثیر مکمل‌یاری پودر گیاه شوید بر مقاومت انسولینی و نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

لاله پیاھو^۱، یاسر خواجه بیشک^۱، دکتر مجید مبصری^۲، دکتر علیرضا استادرحیمی^۳،
دکتر محمد اصغری جعفرآبادی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: بیماری دیابت اختلالی است که با بروز بسیاری از بیماری‌های مزمن ارتباط دارد. افزایش سطوح سیتوکین‌های التهابی، از جمله اینترلوکین ۶ (IL-6 یا Interleukin-6)، عامل نکروز توموری-آلفا (TNF- α یا Tumor necrosis factor alpha) و پروتئین واکنشی C (hs-CRP) یا High-sensitivity C-reactive protein، بر حساسیت انسولینی تأثیر می‌گذارد. در سال‌های اخیر، استفاده از گیاهان سنتی به دلیل عوارض جانبی پایین، رواج بیشتری یافته است. مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تأثیر مکمل‌یاری پودر گیاه شوید بر مقاومت انسولینی و نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور، بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ در شهر تبریز انجام شد. افراد حایز شرایط، به صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. افراد گروه مورد، روزانه ۳/۳ گرم پودر گیاه شوید و افراد گروه شاهد، مقادیر مشابه پودر نشاسته را به مدت ۸ هفته دریافت کردند. در ابتدا و انتهای مطالعه، غلظت انسولین ناشتا، IL-6 و TNF- α با استفاده از روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) و hs-CRP با استفاده از اسپکترومتری اندازه‌گیری شد. شاخص مقاومت انسولینی با استفاده از فرمول گلوکز ناشتا (mg/dl) \times انسولین ناشتا (μ U/ml) به دست آمد.

یافته‌ها: کاهش معنی‌داری در غلظت انسولین ناشتا و سیتوکین‌های التهابی IL-6، TNF- α و hs-CRP در گروه مورد مشاهده شد ($P < 0/05$). پس از تعدیل بر روی مقادیر پایه و متغیرهای مخدوشگر، این معنی‌داری تأیید شد. شاخص مقاومت انسولینی در هر دو گروه تغییرات آماری معنی‌داری نشان نداد.

نتیجه‌گیری: پودر گیاه شوید، تأثیر مفیدی در کاهش نشانگرهای التهابی و غلظت انسولین ناشتا داشت. با این وجود، انجام مطالعات بیشتر برای تأیید نتایج به دست آمده پیشنهاد می‌گردد.

واژگان کلیدی: پودر گیاه شوید، مقاومت انسولینی، نشانگرهای التهابی، دیابت نوع ۲

ارجاع: پیاھو لاله، خواجه بیشک یاسر، مبصری مجید، استادرحیمی علیرضا، اصغری جعفرآبادی محمد. بررسی تأثیر مکمل‌یاری پودر گیاه شوید بر مقاومت انسولینی و نشانگرهای التهابی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۲۰): ۲۴۸۳-۲۴۷۳

- ۱- دانشجوی دکترای تخصصی، گروه علوم تغذیه، مرکز تحقیقات علوم تغذیه و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
 - ۲- فوق تخصص غدد و بیماری‌های متابولیسم، مرکز تحقیقات استخوان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
 - ۳- دانشیار، گروه علوم تغذیه، دانشکده‌ی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
 - ۴- دانشیار، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات مدیریت سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
- Email: Illlpayahoo44@gmail.com نویسنده‌ی مسؤول: لاله پیاھو

مقدمه

دیابت ملیتوس (DM یا Diabetes mellitus) به عنوان شایع‌ترین مشکل سلامتی عمومی، با بروز بسیاری از اختلالات مزمن از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی و بیماری‌های عروق محیطی ارتباط دارد. در طی چند دهه‌ی اخیر، شیوع دیابت رو به افزایش است و تخمین زده شده است که تعداد افراد مبتلا به دیابت در عرض ۱۵ سال، دو برابر خواهد شد (۱). در سال ۲۰۰۳ حدود ۱۹۴ میلیون فرد بزرگسال مبتلا به دیابت (در سنین ۷۹-۲۹ سال) وجود داشت و برآورد شده است که در سال ۲۰۳۰ این تعداد به بیش از ۳۳۳ میلیون نفر افزایش یابد (۲). بر طبق آمارها، شیوع دیابت در ایران ۷/۷ درصد بوده است (۳). اختلال عمل و ترشح انسولین علاوه بر چاقی و سطوح بالای گلوکز خون، از مشخصه‌های بیماران مبتلا به دیابت است (۴-۵). بین مقاومت انسولینی و اختلالات لیپیدی در افراد مبتلا به دیابت ارتباط وجود دارد (۶-۷).

افزایش سطوح سیتوکین‌های در گردش منجر شونده به التهاب، به عنوان یکی دیگر از مشخصه‌های بیماران مبتلا به دیابت است (۸). سیتوکین‌های التهابی از جمله اینترلوکین ۶ (IL-۶ یا Interleukin-۶)، عامل نکروزه‌ی توموری (TNF- α) یا Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) و پروتئین واکنشگر C (C-reactive protein یا CRP) به عنوان یکی از پروتئین‌های مرحله‌ی حاد در سلول‌های مختلف به عنوان تنظیم کننده‌های متابولیسم در اعضای مختلف بدن می‌باشند (۹).

افزایش میزان در گردش این سیتوکین‌ها به میزان ۲-۳ برابر منجر به التهاب سیستمیک با درجه‌ی پایین

می‌گردد (۱۰). بر طبق مطالعات متعدد، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، مقادیر بالایی از سیتوکین‌های التهابی و CRP را دارند (۱۱-۱۶). افزایش نشانگرهای التهابی از طریق اثر بر مسیرهای سیگنالی انسولین می‌تواند بر حساسیت انسولینی تأثیرگذار باشد (۱۷). اگر چه بیماری دیابت به عنوان یک اختلال چند علتی تعریف می‌شود، اما مشخص شده است که رژیم غذایی نقش اساسی در پیشرفت یا پیشگیری از بیماری دارد (۱۸). با در نظر گرفتن عوارض جانبی داروهای مصرفی به خصوص در طولانی مدت، استفاده از طب مکمل و گیاهان سنتی می‌تواند روش مؤثری در کاهش عوارض و پیشگیری از رخداد ناهنجاری‌ها در بیماران مبتلا به دیابت باشد (۱۹-۲۰). استفاده از گیاهان سنتی به عنوان طب مکمل در ۲۵-۲۰ سال گذشته در دنیا گسترش یافته است (۲۱).

شوید گیاهی از خانواده‌ی چتریان (Apiaceae) است. تنها گونه‌ی این گیاه جنس Anethum است که در ایران به صورت کاشته شده وجود دارد (۲۲). در زبان انگلیسی Dill (از کلمه‌ی Dylla یا Dilla به معنی آرام‌بخش) (۲۳) و در زبان فارسی با نام شوید یا شبت خوانده می‌شود. شوید برای اولین بار در فلسطین کشت شد و احتمال می‌رود از رم باستان به سایر کشورهای اروپایی منتقل شده باشد. انتشار جغرافیایی آن در ایران به صورت طبیعی در نواحی مختلف مانند صائین قلعه، تبریز، خراسان و تفرش ذکر شده است (۲۴). شوید گیاهی یک ساله، علفی و معطر به ارتفاع ۴۰-۱۲۰ cm با ساقه‌ی توخالی، مستقیم استوانه‌ای شکل و بدون کرک، برگ‌های کوچک سبز رنگ، نازک و نخی شکل است. گل گیاه

روش‌ها

این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی مداخله‌ای دو سو کور، بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ با محدوده‌ی سنی ۶۵-۱۸ سال انجام شد. افراد واجد شرایط از بین مراجعه کنندگان به انجمن دیابت استان آذربایجان شرقی، که پس از تأیید متخصصین مربوط در این مرکز ثبت می‌شدند، انتخاب گردیدند. معیارهای عدم ورود به مطالعه، استفاده از انسولین در ابتدا و در طی مطالعه، مصرف سیگار و الکل، باردار و شیرده بودن، مصرف مکمل‌های گیاهی و آنتی‌اکسیدانی در طی ۳ ماه گذشته و وجود بیماری مزمن و حاد کلیوی، کبدی، قلبی-عروقی و گوارشی بود. پس از توضیح در مورد نحوه‌ی انجام مطالعه، از افراد رضایت‌نامه‌ی کتبی جمع‌آوری شد و برای افراد این امکان وجود داشت که در هر مرحله در صورت عدم تمایل، از مطالعه خارج شوند.

حجم نمونه بر اساس داده‌های مشابه مطالعه‌ی قبلی (۴۱) و با احتساب حدود اطمینان ۹۵ درصد و $\alpha = 0/050$ ، برای هر گروه ۲۵ نفر به دست آمد، که با احتساب احتمال ریزش ۲۰ درصد، در نهایت در هر گروه ۳۰ بیمار در نظر گرفته شد.

برگ‌ها و ساقه‌های سبز و تازه‌ی گیاه شوید از بازار محلی شهر تبریز خریداری شد و پس از شستشو و خشک شدن به صورت پودر درآمدند. پودرهای تهیه شده، توسط دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به قرص‌های ۱/۱ g تبدیل شدند. گروه دارونما، مقادیر مشابهی نشاسته دریافت کردند. اندازه و شکل قرص‌ها شبیه هم بود و قرص‌ها در ظروف مشابهی به افراد هر دو گروه

شوید کوچک و به رنگ زرد، میوه از نوع فندقه و رنگ میوه‌ی رسیده، قهوه‌ای تیره می‌باشد (۲۶-۲۵). تمام بخش‌های تازه‌ی گیاه شوید شامل ساقه، برگ‌ها، دانه و میوه‌ی آن در طب سنتی قدیم برای درمان بسیاری از بیماری‌ها به کار می‌رفته است و به عنوان طعم دهنده و چاشنی به غذاها اضافه می‌شده است (۲۸-۲۷).

برگ‌های تازه‌ی گیاه منبعی غنی از مواد معدنی، پروتئین و فیبر می‌باشد (۳۰-۲۹). آنتوفرون (Anethoferon)، کاروون (Carvone) و لیمونن (Limonene) مهم‌ترین اجزای تشکیل دهنده‌ی روغن گیاه شوید با اثرات مفید و سلامت‌بخش می‌باشند (۳۵-۳۱). میریستیسین (Myristicin)، آنتول (Anethole) و آمبلی‌فرون (Umbelliferone) دیگر ترکیبات تشکیل دهنده‌ی گیاه محسوب می‌شوند (۴۰-۳۶).

در کنار بسیاری از اثرات مفید گیاه شوید از جمله اثرات ضد سرطانی، آنتی‌هیپرلیپیدمی و آنتی‌هیپرکلسترولمیا، پیشگیری از کولیک (در نوزادان)، تحریک ترشح شیر در مادران (۳۸) و اثرات ضد میکروبی (۴۰-۳۹)، مطالعات محدودی نشان داده‌اند که عصاره‌ی گیاه شوید می‌تواند بر پاسخ‌های التهابی مؤثر باشد (۴۱).

با در نظر گرفتن عوارض جانبی داروهای مصرفی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و نیز محدود بودن مطالعاتی که اثرات گیاه شوید را بر مقاومت انسولینی و نشانگرهای التهابی بررسی کرده باشند، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر مکمل‌یاری پودر گیاه شوید بر این متغیرها در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

جدا و تا زمان انجام آزمایش در فریزر 70°C در مرکز تحقیقات علوم تغذیه‌ی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نگهداری شدند. غلظت انسولین ناشتا، اینترلوکین ۶ و $\text{TNF-}\alpha$ توسط روش الایزا (ELISA) یا Enzyme-linked immunosorbent assay و (High-sensitivity C-reactive protein) hs-CRP توسط اسپکترومتری و با استفاده از کیت مخصوص (تهران، ایران) اندازه‌گیری شد. HOMA-IR (Homeostatic model assessment- insulin resistance) به عنوان شاخص مقاومت انسولینی با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{ناشتا } 405 / (\mu\text{U/ml}) \text{ انسولین ناشتا } \times (\text{mg/dl}) \text{ گلوکز}$$

از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) برای وارد کردن و تحلیل داده‌ها استفاده شد. با استفاده از آزمون آماری Kolmogorov-Smirnov، طبیعی بودن توزیع داده‌ها بررسی شد. داده‌های کمی به صورت میانگین (انحراف معیار) و داده‌های کیفی به صورت فراوانی (درصد) ارائه شدند. از آزمون t مستقل برای مقایسه‌ی متغیرها بین دو گروه در ابتدای مطالعه و از آزمون t زوجی برای مقایسه‌ی میانگین متغیرهای بیوشیمیایی قبل و بعد از مداخله در هر گروه استفاده شد. از تحلیل کوواریانس (ANCOVA یا Analysis of covariance) نیز به منظور مقایسه‌ی میانگین متغیرهای بیوشیمیایی بعد از مداخله با تعدیل بر روی اندازه‌گیری‌های پایه‌ی متغیرها و عوامل مخدوشگر استفاده شد. برای hs-CRP به دلیل غیر طبیعی بودن، از آزمون Mann-Whitney و از آزمون χ^2 برای بررسی اختلاف در دو جنس استفاده شد.

تحویل داده شد. فرد سومی که از جزییات مطالعه اطلاعی نداشت، قرص‌ها را به صورت تصادفی بین دو گروه تقسیم کرد.

افراد واجد شرایط توسط نرم‌افزار تخصیص تصادفی (RAS یا Random allocation software) (۴۲)، به دو گروه ۳۰ نفری مورد و شاهد تقسیم شدند. افراد گروه مورد پس از هر وعده‌ی غذایی (صبحانه، نهار و شام) یک قرص شوید و افراد گروه شاهد، نشاسته دریافت کردند. در ابتدای مطالعه، از افراد خواسته شد تا تغییری در رژیم غذایی معمول و داروهای مصرفی خود ایجاد ننمایند. ۸ نفر از بیماران به دلایل مختلف نتوانستند مدت زمان مداخله را طی کنند و در مجموع، نمونه‌های جمع‌آوری شده از ۵۲ بیمار (۲۶ نفر در هر گروه) مورد آنالیز و ارزیابی بیوشیمیایی قرار گرفت. شکل ۱ دیاگرام کلی مربوط به نحوه‌ی جمع‌آوری و تخصیص تصادفی بیماران را نشان می‌دهد.

در ابتدای مطالعه، پرسش‌نامه‌ی مشخصات فردی شامل سن، جنس، داروهای مصرفی کاهنده‌ی قند و چربی خون و نیز شاخص‌های تن‌سنجی توسط افراد شرکت‌کننده تکمیل شد. جهت ارزیابی شاخص‌های تن‌سنجی شامل قد، وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی، وزن افراد با حداقل لباس و بدون کفش توسط ترازوی Seca (Seca, Hamburg, Germany) و قد افراد بدون کفش، توسط قدسنج (Seca) که متر نواری غیر الاستیک بود، اندازه‌گیری شد. نمایه‌ی توده‌ی بدنی از تقسیم وزن (kg) بر مجذور قد (m^2) به دست آمد.

از افراد در ابتدا و انتهای ۸ هفته، ۵ cc نمونه‌ی خون پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی جمع‌آوری و بلافاصله در اثر سانتریفوژ کردن، نمونه‌های سرمی

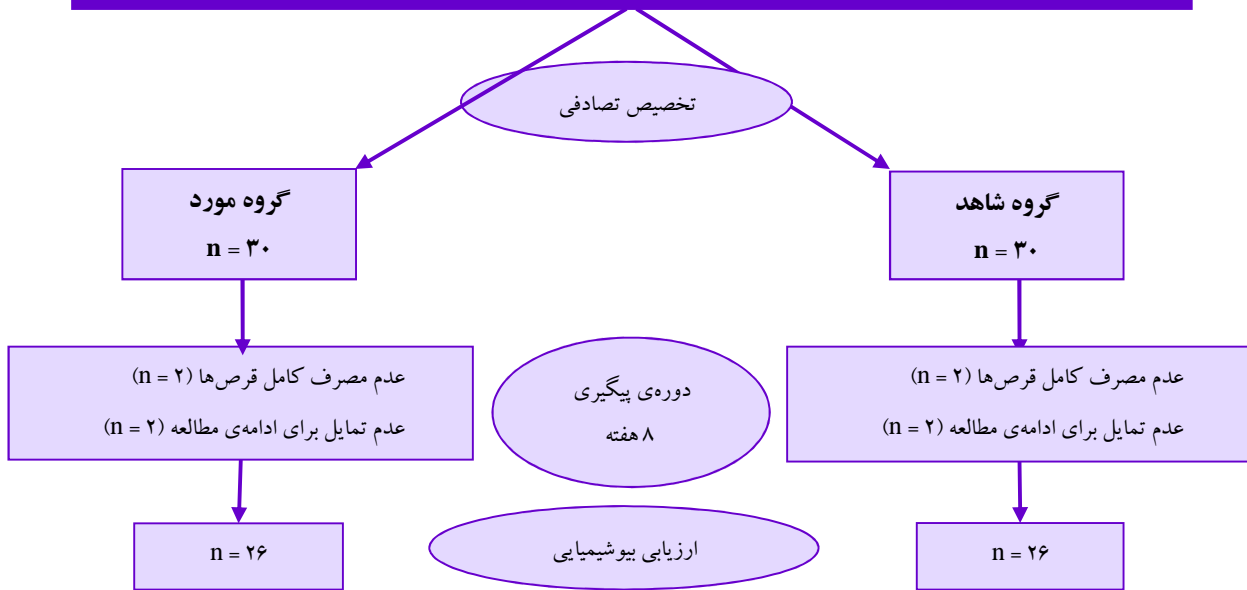
شرکت کننده در مطالعه $53/11 \pm 7/51$ سال بود. بر طبق نتایج آزمون χ^2 اختلاف آماری معنی‌داری بین مردان و زنان در هر گروه وجود نداشت ($P = 0/582$). مشخصات عمومی بیماران در جدول ۱ آمده است.

$P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری تعریف شد.

یافته‌ها

جدول ۱ مشخصات عمومی افراد شرکت کننده در ابتدای مطالعه را نشان می‌دهد. میانگین سنی افراد

انتخاب ۶۰ نفر بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ بر طبق معیارهای عدم ورود به مطالعه و تکمیل رضایت‌نامه کتبی



شکل ۱. دیاگرام مربوط به نحوه‌ی انتخاب و تخصیص افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ شرکت کننده در مطالعه

جدول ۱. مشخصات عمومی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در ابتدای مطالعه ($n = 52$)

متغیر	گروه مورد $n = 26$	گروه شاهد $n = 26$	مقدار P^*
سن (سال)	$53/12 \pm 7/23$	$53/11 \pm 7/93$	1/000
جنس [فراوانی (درصد)]	۱۱ (۴۲/۳)	۱۳ (۵۰/۰)	0/582
وزن (kg)	$74/13 \pm 12/83$	$79/38 \pm 16/97$	0/241
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (kg/m^2)	$28/20 \pm 3/93$	$30/63 \pm 5/19$	0/062
IL-6 (pg/ml)	$8/20 \pm 2/59$	$7/59 \pm 2/86$	0/420
TNF- α (pg/ml)	$20/47 \pm 4/57$	$19/12 \pm 5/60$	0/345
hs-CRP (pg/ml)	$3/78 \pm 3/42$	$2/78 \pm 3/95$	0/336
انسولین ($\mu U/ml$)	$11/59 \pm 2/66$	$11/86 \pm 3/21$	0/274

IL-6: Interleukin-6; TNF- α : Tumor necrosis factor alpha; hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده‌اند؛ *آزمون t مستقل

جدول ۲. نتایج تأثیر مکمل‌یاری پودر گیاه شوید بر روی نشانگرهای التهابی و سایر متغیرهای بیوشیمیایی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (n = ۵۲)

متغیر	گروه مورد n = ۲۶		گروه شاهد n = ۲۶		مقدار ^a P	مقدار ^b P
	قبل	بعد	قبل	بعد		
IL-۶ (pg/ml)	۸/۲۰ ± ۲/۵۹	۷/۲۷ ± ۲/۱۵	۷/۵۹ ± ۲/۸۶	۷/۹۳ ± ۲/۶۸	۰/۰۰۱*	۰/۴۲۷
TNF-α (pg/ml)	۲۰/۴۷ ± ۴/۵۷	۱۸/۸۴ ± ۴/۶۲	۱۹/۱۲ ± ۵/۶۰	۱۹/۹۸ ± ۵/۳۲	۰/۰۲۰*	۰/۲۱۴
hs-CRP (pg/ml)	۳/۷۸ ± ۳/۴۲	۲/۷۳ ± ۲/۷۱	۲/۷۸ ± ۳/۹۵	۲/۱۳ ± ۲/۲۲	۰/۰۱۷*	۰/۳۱۲
انسولین (μU/ml)	۱۱/۵۹ ± ۲/۶۶	۱۰/۴۷ ± ۲/۷۳	۱۱/۸۶ ± ۳/۲۱	۱۲/۵۵ ± ۳/۴۷	۰/۰۰۱*	۰/۱۵۰
HOMA-IR	۳/۹۸ ± ۱/۸۰	۴/۰۴ ± ۱/۸۷	۴/۱۴ ± ۱/۹۳	۵/۱۳ ± ۲/۳۹	۰/۸۳۳	۰/۰۰۵

IL-۶: Interleukin-۶; TNF-α: Tumor necrosis factor alpha; hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein; HOMA-IR: Homeostatic model assessment- insulin resistance

*معنی‌دار از نظر آماری، a آزمون t زوجی، b آزمون ANCOVA بین دو گروه با تعدیل بر روی مقادیر پایه و عوامل مخدوشگر (سن، جنس، داروهای کاهنده‌ی گلوکز و لیپیدهای خون)

نیز افزایش سطوح نشانگرهای التهابی همراه است (۴۳-۴۴). التهاب یا درجه‌ی پایین در بیماری‌زایی و عوارض متعدد بیماری دیابت از جمله آتروترومبوز نقش مهمی دارد (۴۵). در این مطالعه غلظت نشانگرهای التهابی به طور معنی‌داری کاهش یافت. مطالعات تجربی محدودی اثرات ضد التهابی گیاه شوید را بررسی کرده‌اند. ولدی و همکاران (۴۱) نشان دادند که عصاره‌ی هیدروالکلی دانه‌ی شوید (۵۰۰، ۴۰۰، ۲۰۰، ۱۰۰) mg/kg در موش‌ها منجر به کاهش معنی‌دار التهاب به خصوص در غلظت ۵۰۰ mg شد. در برخی از مطالعات، اثرات ضد التهابی کاروون و لیمونن تأیید شده است (۴۶-۴۸).

لیمونن به عنوان یکی از اصلی‌ترین ترکیبات گیاه شوید، می‌تواند مسیرهای سیکلوکسیژناز ۱ و ۲ را سرکوب کند و رهاسازی واسطه‌های التهابی را کاهش دهد (۴۹). دریافت خوراکی میریستیسین به طور واضحی لیپوپلی ساکاریدها و D-گالاکتوز آمین‌های القاکننده‌ی TNF-α را در موش‌ها مهار می‌کند (۵۰). علاوه بر این، مشاهده شده است که سبزی‌های سبز برگ از جمله گیاه شوید، غنی از ترکیبات

غلظت نشانگرهای التهابی (IL-۶، TNF-α و hs-CRP) پس از ۸ هفته مکمل‌یاری با پودر گیاه شوید، کاهش معنی‌داری نشان داد که این معنی‌داری پس از تعدیل نتایج بر روی متغیرهای پایه و عوامل مخدوشگر تأیید شد ($P < ۰/۰۵۰$). غلظت انسولین ناشتا بعد از مداخله، کاهش معنی‌داری نشان داد که این کاهش بر اساس نتایج ANCOVA و تعدیل بر روی متغیرهای پایه و عوامل مخدوشگر تأیید شد. با این وجود، تغییرات آماری معنی‌داری در گروه شاهد مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵۰$). ۸ هفته مکمل‌یاری با پودر گیاه شوید تأثیر واضحی بر شاخص مقاومت انسولینی نداشت ($P = ۰/۸۳۳$). جدول ۲ نتایج تأثیر مکمل‌یاری پودر گیاه شوید بر شاخص‌های بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را نشان می‌دهد.

بحث

دیابت نوع ۲ به عنوان اختلال متابولیکی شایع با آسیب سلول‌های بتا منجر شونده به کاهش یا عدم ترشح انسولین و یا اختلال عملکرد این هورمون و

گرفتن این موارد، تفسیر نتایج به دست آمده قوی‌تر می‌شد.

نتیجه‌ی نهایی این که در گروه دریافت‌کننده‌ی پودر گیاه شوید، غلظت نشانگرهای التهابی (۶-IL، TNF- α و hs-CRP) و انسولین ناشتا در طی ۸ هفته مداخله، کاهش معنی‌داری نشان داد، اگر چه در گروه شاهد، تغییرات آماری معنی‌داری مشاهده نشد. شاخص مقاومت انسولینی تغییر معنی‌داری نشان نداد. با توجه به شیوع روزافزون رخداد بیماری دیابت در نتیجه‌ی تغییرات شیوه‌ی زندگی و از طرفی نوآوری مطالعه‌ی حاضر، انجام مطالعات آتی با حجم نمونه‌ی بیشتر و در نظر گرفتن سایر متغیرهای تأثیرگذار پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات علوم تغذیه‌ی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که حمایت مالی این طرح را بر عهده گرفتند، سپاسگزاری می‌شود. شایان ذکر است که مقاله‌ی حاضر، بخشی از داده‌های طرح تحقیقاتی مصوب این مرکز با عنوان «بررسی اثر مکمل‌یاری پودر گیاه شوید بر روی برخی شاخص‌های بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲» به شماره‌ی ثبت IRCT۲۰۱۱۱۲۳۱۲۰۱۷N۶ می‌باشد.

آنتی‌اکسیدانی از جمله ویتامین C، پلی‌فنول‌ها و کاروتنوئیدها هستند (۵۱-۵۲). رادیکال‌های فعال اکسیژن با پاسخ‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در این بیماران مرتبط است (۵۳-۵۴).

استفاده از گیاهان برای افزایش حساسیت انسولینی در طی سال‌های اخیر افزایش یافته است. دارچین و ریشه‌ی کورتیدیس (Cortidis) نمونه‌هایی از گیاهان شناخته شده با اثرات محرک ترشح انسولین هستند (۵۵-۵۶). در مطالعه‌ی حاضر، غلظت انسولین سرمی به طور معنی‌داری کاهش یافت. اگر چه شاخص مقاومت انسولینی تغییر آماری معنی‌داری نداشت که شاید مربوط به تأثیر پودر گیاه شوید بر روی غلظت گلوکز خون در این بیماران باشد. علاوه بر اثرات آنتی‌اکسیدانی گیاه شوید، ترکیبات زیستی فعال موجود در گیاه شوید می‌توانند در ترمیم سلول‌های بتای آسیب دیده و ترشح انسولین مؤثر باشند (۵۷-۵۹).

این مطالعه اولین کارآزمایی بالینی بود که اثرات ضد التهابی و حساسیت انسولینی پودر گیاه شوید را در بیماران مبتلا به دیابت بررسی کرد. از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، حجم کم نمونه‌های مورد بررسی و عدم امکان بررسی سایر عوامل بیوشیمیایی تأثیرگذار بر پاسخ‌های التهابی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و هموگلوبین A1C بود که با در نظر

References

1. Zimmet PZ, McCarty DJ, de Court. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J Diabetes Complications* 1997; 11(2): 60-8.
2. International Diabetes Federation. Diabetes e-Atlas [Online]. [cited 2005 Jul 14]; Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
3. Chaturvedi N. The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(Suppl 1): S3-12.
4. Puglisi MJ, Fernandez ML. Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and adiponectin by diet, exercise, and weight

- loss. *J Nutr* 2008; 138(12): 2293-6.
5. Rosal MC, Borg A, Bodenlos JS, Tellez T, Ockene IS. Awareness of diabetes risk factors and prevention strategies among a sample of low-income Latinos with no known diagnosis of diabetes. *Diabetes Educ* 2011; 37(1): 47-55.
 6. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(3): 238-46.
 7. Farmer JA. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9(2): 162-8.
 8. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
 9. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285(3): E527-E533.
 10. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98(4): 1154-62.
 11. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40(11): 1286-92.
 12. Grau AJ, Bugge F, Becher H, Werle E, Hacke W. The association of leukocyte count, fibrinogen and C-reactive protein with vascular risk factors and ischemic vascular diseases. *Thromb Res* 1996; 82(3): 245-55.
 13. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22(12): 1971-7.
 14. Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102(1): 42-7.
 15. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23(12): 1835-9.
 16. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; 46(12): 1594-603.
 17. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Vidal H, Hainque B. Variations in plasma soluble tumour necrosis factor receptors after diet-induced weight loss in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2(5): 323-5.
 18. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001; 44(7): 805-17.
 19. Saxena RS, Gupta B, Saxena KK, Singh RC, Prasad DN. Study of anti-inflammatory activity in the leaves of *Nyctanthes arbor tristis* Linn.--an Indian medicinal plant. *J Ethnopharmacol* 1984; 11(3): 319-30.
 20. Yeh GY, Eisenberg DM, Davis RB, Phillips RS. Use of complementary and alternative medicine among persons with diabetes mellitus: results of a national survey. *Am J Public Health* 2002; 92(10): 1648-52.
 21. Rios JL, Recio MC. Medicinal plants and antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol* 2005; 100(1-2): 80-4.
 22. Mozafarian V. Dictionary of Iranian plant names. Tehran, Iran: Farhang Moaser Publications; 1995. p. 44.
 23. Singh MP, Panda H. Medicinal herbs with their formulations. Delhi, India: Daya Publishing House; 2005; vol. 1. p. 97-100, 408-410.
 24. Omidbaigi R. Production and Processing of Medicinal Plants. 2nd ed. Mashhad, Iran: Astan Quds Razavi Publications; 2000; vol. 3. p. 48-60. [In Persian].
 25. Brown D. Encyclopedia of herbs and their uses. London, UK: Dorling Kindersley; 1995. p. 238.
 26. Zargari A. Medicinal plants. 6th ed. Tehran, Iran: Tehran University Press; 1999. p. 528-31.
 27. Saleh-e-In M, Sultana A, Husain M, Kumar Roy S. Chemical constituents of essential oil from *Anethum sowa* L. herb (Leaf and stem) growing in Bangladesh. *Bangladesh J Sci Ind Res* 2010; 45(2): 173-6.
 28. Yazdanparast R, Bahramikia S. Evaluation of the effect of *Anethum graveolens* L. crude extracts on serum lipids and lipoproteins profiles in hypercholesterolaemic rats. *DARU J Pharm Sci* 2001; 16(2): 88-94.
 29. Rekha MN, Yadav AR, Dharmesh S, Chauhan AS, Ramteke RS. Evaluation of Antioxidant Properties of Dry Soup Mix Extracts Containing Dill (*Anethum sowa* L.) Leaf. *Food Bioprocess Technol* 2010; 3(3): 441-9.
 30. The Wealth of India: a dictionary of Indian raw materials and industrial products, New Delhi, India: Council of Scientific and Industrial Research; 1986.
 31. Kang R, Helms R, Stout MJ, Jaber H, Chen Z, Nakatzu T. Antimicrobial activity of the volatile constituents of *Perilla frutescens* and its synergistic effects with polygodial. *J Agric Food Chem* 1992; 40(11): 2328-30.
 32. Gundidza M, Deans SG, Kennedy AI, Mavi S, Waterman PG, Gray AI. The essential oil from *Heteropyxis natalensis* harv: Its antimicrobial activities and phytoconstituents. *J Sci Food Agric* 1993; 63(3): 361-4.

33. Singh G, Upadhyay RK, Narayanan CS, Padmkumari KP, Rao GP: Chemical and fungitoxic investigations on the essential oil of *Citrus sinensis* (L.) Pers. *Deutsche Zeitschrift fuer Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz* 1993; 100(10):69-74.
34. Neirotti E, Moscatelli M, Tiscornia S. Antimicrobial activity of the limonene. *Arqu Biol Technol* 1996; 39(2): 233-237.
35. Zheng GQ, Kenney PM, Lam LK. Anethofuran, carvone, and limonene: potential cancer chemopreventive agents from dill weed oil and caraway oil. *Planta Med* 1992; 58(4): 338-41.
36. Bouwmeester HJ, Davies JAR, Toxopeus H. Enantiomeric Composition of Carvone, Limonene, and Carveols in Seeds of Dill and Annual and Biennial Caraway Varieties. *J Agric Food Chem* 1995; 43(12): 3057-64.
37. Mahran GH, Kadry HA, Thabet CK, El-Olemy MM, Al-Azizi MM, Schiff PL, et al. GC/MS Analysis of Volatile Oil of Fruits of *Anethum graveolens*. *Pharmaceutical Biology* 1992; 30(2): 139-44.
38. Jeet Kaur G, Singh Arora D. Bioactive potential of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi* belonging to the family Umbellifera -Current status. *J Med Plants Res* 2010; 4(2): 87-94.
39. Delaquis PJ, Stanich K, Girard B, Mazza G. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils. *Int J Food Microbiol* 2002; 74(1-2): 101-9.
40. Delaquis PJ, Stanich K, Girard B, Mazza G. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils. *Int J Food Microbiol* 2002; 74(1-2): 101-9.
41. Valadi A, Nasri S, Abbasi N, Amin GR. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of hydroalcoholic extract of anethum graveolens L seed. *J Med Plants* 2010; 9(2): 124-30.
42. Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 2004; 4: 26.
43. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52(1): 102-10.
44. Hanley SC, Austin E, Assouline-Thomas B, Kapeluto J, Blachman J, Moosavi M, et al. {beta}-Cell mass dynamics and islet cell plasticity in human type 2 diabetes. *Endocrinology* 2010; 151(4): 1462-72.
45. Ray A, Huisman MV, Tamsma JT, van Asten J, Bingen BO, Broeders EA, et al. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2009; 20(3): 253-60.
46. Nasri S, Ramezan M, Yasa N. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of hydro-alcoholic extract of *Apium graveolens*. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2009; 10(4): 25-32. [In Persian].
47. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicine*. London, UK: Pharmaceutical Press; 1996. p. 149-50.
48. Golshani S, Karamkhani F, Monsef-Esfehani HR, Abdollahi M. Antinociceptive effects of the essential oil of *Dracocephalum kotschyi* in the mouse writhing test. *J Pharm Pharm Sci* 2004; 7(1): 76-9.
49. do Amaral JF, Silva MI, Neto MR, Neto PF, Moura BA, de Melo CT, et al. Antinociceptive effect of the monoterpene R-(+)-limonene in mice. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(7): 1217-20.
50. Morita T, Jinno K, Kawagishi H, Arimoto Y, Suganuma H, Inakuma T, et al. Hepatoprotective effect of myristicin from nutmeg (*Myristica fragrans*) on lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced liver injury. *J Agric Food Chem* 2003; 51(6): 1560-5.
51. Agte VV, Tarwadi KV, Mengale S, Chiplonkar SA. Potential of Traditionally Cooked Green Leafy Vegetables as Natural Sources for Supplementation of Eight Micronutrients in Vegetarian Diets. *Journal of Food Composition and Analysis* 2000; 13(6): 885-91.
52. Kidmose U, Knuthsen P, Edelenbos M, Justesen U, Hegelund E. Carotenoids and flavonoids in organically grown spinach (*Spinacia oleracea* L) genotypes after deep frozen storage. *J Sci Food Agric* 2001; 81(9): 918-23.
53. Agrawal N, Singh SK, Singh N, Kalra S, Srivastava G. Oxidative stress and diabetes. *Int J Geriatr Gerontol* 2010; 6(10).
54. Ceriello A. Oxidative stress and diabetes-associated complications. *Endocr Pract* 2006; 12 Suppl 1: 60-2.
55. Ko BS, Choi SB, Park SK, Jang JS, Kim YE, Park S. Insulin sensitizing and insulinotropic action of berberine from *Cortidis rhizoma*. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(8): 1431-7.
56. Kirkham S, Akilen R, Sharma S, Tsiami A. The potential of cinnamon to reduce blood glucose levels in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(12): 1100-13.
57. Teuber H, Herrmann K. Flavonol glycosides of leaves and fruits of dill (*Anethum graveolens* L.). II. Phenolics of spices (author's transl). *Z Lebensm Unters Forsch* 1978; 167(2): 101-4.

58. Rashidlamir A, Gholamian S, Hashemi Javaheri A, Dastani M. The effect of 4-weeks aerobic training according with the usage of Anethum Graveolens on blood sugar and lipoproteins profile of diabetic women. *Annals Biological Research* 2012; 3(9): 4313-19.

59. Madani H, Ahmady Mahmoodabady N, Vahdati A. Effects of hydroalcoholic extract of anethum graveolens [Dill] on plasma glucose and lipid levels in diabetes induced rats. *Iran J Diabetes Lipid Disord* 2005; 5(2): 109-16.

The Effects of Anethum Graveolens L Supplementation on the Insulin Resistance and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes

Laleh Payahoo MSc¹, Yaser Khaje-Bishak MSc¹, Majid Mobasseri MD²,
Alireza Ostadrahimi MD, PhD³, Mohammad Asghari-Jafarabadi PhD⁴

Original Article

Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is associated with many chronic disorders. Increasing the concentration of circulatory cytokines such as interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) can effect on the insulin sensitivity. Recently, the use of herbs as complementary and alternative medicine, due to low level of side effects, has been prevailed. This study was designed to investigate the effects of Anethum graveolens supplementation on the insulin resistance and inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes.

Methods: This randomized-double blind-placebo controlled study was conducted on 60 patients with type 2 diabetes in Tabriz, Iran. The eligible patients randomly divided to two intervention and control groups. Intervention group received 3.3 g/day powder of Anethum for 8 weeks and control group received the same amounts of starch. At the onset and end of the study, serum concentrations of insulin, IL-6 and TNF- α was determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method; and hs-CRP was measured using spectrometry. The homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), as an index of insulin resistance, was calculated as fasting concentrations of blood glucose (mg/dl) \times fasting insulin (μ U/ml)/405.

Findings: Serum concentration of insulin, IL-6, TNF- α and hs-CRP decreased significantly at the end of study in intervention group ($P < 0.05$). This decreasing was confirmed after adjusting for baseline and confounding factors. Changes in HOMA-IR were not significant in none of the groups.

Conclusion: Supplementation of Anethum graveolens had beneficial effects on the concentration of insulin concentration and inflammatory biomarkers. However, further clinical studies are suggested to confirm the results.

Keywords: Anethum Graveolens, Diabetes, Inflammatory biomarkers, Insulin resistance

Citation: Payahoo L, Khaje-Bishak Y, Mobasseri M, Ostadrahimi A, Asghari-Jafarabadi M. **The Effects of Anethum Graveolens L Supplementation on the Insulin Resistance and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(320): 2473-83

1- PhD Student, Department of Nutritional Sciences, Nutrition Research Center AND Student Research Committee, School of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Endocrinologist, Bone Research Center, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4- Associate Professor, Department of Nutritional Sciences, School of Nutrition, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran

5- Associate Professor, Department of Biostatistics, Health Management Research Center, School of Health, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding Author: Laleh Payahoo MSc, Email: lllpayahoo44@gmail.com