

بررسی اثر میوه هندوانه ابوجهل [Citrullus colocynthis (L.) Schrad.] بر کاهش قند خون در بیماران دیابتی نوع دوم: کارآزمایی بالینی دو سو کور

حسن فلاح حسینی^{۱*}، رامین حشمت^۲، باقر لاریجانی^۳، حسین فخرزاده^۴، زهرا جعفری آذر^۵، فرزانه درویش زاده^۶، مظاہر رحمانی^۷، امیر هوشنگ شیخ‌سامانی^۸

۱- استادیار پژوهش، گروه فارماکولوژی و طب کاربردی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی

۲- دستیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- استاد، گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- استادیار قلب و عروق، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- استادیار، گروه داروسازی صنعتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران

۶- پژوهش عمومی، محقق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۷- کارشناس آزمایشگاه، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۸- کارشناس ارشد بیوشیمی، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

* آدرس مکاتبه: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان قدس، خیابان بزرگمهر غربی، شماره ۹۷

صندوق پستی: ۱۴۴۶-۱۳۱۴۵، تلفن: ۰۲۱-۶۶۴۶۲۱۷۹، ۰۲۱-۶۶۹۵۰۴۴۷، نمبر: ۶۶۴۶۵۵۵۴

پست الکترونیک: huseini_fallah@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۸۴/۵/۳۱

تاریخ دریافت: ۸۴/۱/۲۳

چکیده

مقدمه: هندوانه ابوجهل توسط بسیاری از عطاری‌ها به بیماران دیابتی جهت کاهش قند خون تجویز می‌شود ولی اطلاعات علمی بالینی معتبر در مورد اثر ضد دیابتی و سمیت این گیاه وجود ندارد.

هدف: هدف این طرح بررسی اثر ضد دیابتی، عوارض جانبی و سمیت هندوانه ابوجهل روی بیماران دیابتی نوع دوم می‌باشد.

مواد و روش‌ها: دو گروه ۲۵ نفری بیماران دیابتی نوع دوم به شکل تصادفی به مدت ۲ ماه تحت درمان با هندوانه ابوجهل و دارونما قرار گرفتند. گروه اول علاوه بر داروهای خوراکی معمول خود، ۳ عدد کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی هندوانه ابوجهل سه بار در روز همراه با غذا و گروه دوم به طور مشابه کپسول دارونما دریافت کردند. بیماران هر دو گروه از نظر میزان مارکرهای سرولوژیکی از قبیل میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون و میزان قند، کلسترول، LDL، HDL، تری‌گلیسرید، SGOT، SGPT، ALK BUN و کراتینین خون در حالت ناشتا قبل و در پایان مطالعه آزمایش شدند.

نتایج: در گروه هندوانه ابوجهل میانگین میزان HbA_{1c} خون به طور معنی‌داری از ۱۰/۴ درصد به ۹/۰ درصد کاهش یافت. در گروه دارونما میانگین میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون قبل و بعد از درمان تغییر معنی‌داری نداشت. در گروه هندوانه ابوجهل میانگین میزان قند خون ناشتا قبل از درمان ۱۸۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به طور معنی‌داری به ۱۷۴ کاهش یافت. در بیماران گروه دارونما میانگین میزان قند خون ناشتا قبل و بعد از درمان تغییر معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: تجویز مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز هندوانه ابوجهل به بیماران دیابتی نوع دوم موجب کاهش میزان HbA_{1c} و قند خون ناشتا در این بیماران شد. تجویز این میزان دوز به مدت ۲ ماه به این بیماران بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی گوارشی، کبدی و کلیوی بود. جهت اطمینان بیشتر آزمایش این دوز هندوانه ابوجهل بر روی تعداد زیادتری بیمار در مدت طولانی تر پیشنهاد می‌شود.

گل واژگان: هندوانه ابوجهل، دیابت، گیاهان دارویی کارآزمایی بالینی



مقدمه

تصادفی در دو گروه ۲۵ نفری دارونما و ۲۵ نفری هندوانه ابوجهل تقسیم شدند. در این مطالعه تنها بیماران دیابتی نوع دوم بر اساس معیارهای ADA با سن ۴۰-۶۰ سال دارای قند خون ناشتا کمتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و حداقل مدت زمان دو سال ابتلا به دیابت انتخاب شدند [۱۳]. بیمارانی که مبتلا به عفونت‌های جانبی و بیماری‌های قلبی - عروقی و خانم‌های باردار و شیرده وارد طرح نگردیدند.

برای هر بیمار پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات شخصی، داروهای مصرفی، سایر بیماری‌ها، سابقه خانوادگی بیماری‌ها و ... تکمیل گردید. همچنین به منظور حفظ ملاحظات اخلاقی با توضیح تاثیر و عوارض احتمالی دارو، رضایت‌نامه‌ای تنظیم و به امراض بیماران رسید. به بیماران گروه هندوانه ابوجهل بعد از ورود به مطالعه روزانه ۳ عدد کپسول هندوانه ابوجهل ۱۰۰ میلی گرمی و به گروه دارونما روزی ۳ عدد کپسول دارونما تجویز شد. در طول مدت این مطالعه که دو ماه بود، بیماران از نظر عوارض جانبی احتمالی که عمدت‌ترین آنها اسهال بود با پژشک در ارتباط بودند. کپسول و جعبه دارو و دارونما از نظر ظاهر مشابه بوده و با کد مخصوص مشخص و توسط منشی پژشک بدون آگاهی از نوع آنها و براساس جدولی که از پیش طراحی شده به بیماران معرفی شده داده و کد مخصوص در پرونده مريض درج می‌شد.

بیماران هر دو گروه از نظر میزان هموگلوبین گلیکوزیله و میزان قند، کلسترول، LDL، HDL، تری‌گلیسرید، Creatinine، ALK، BUN، SGPT، SGOT، متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی تهران در بیمارستان شریعتی انجام شد.

آنالیز آماری داده‌ها

اطلاعات جمع‌آوری شده و اعداد خام وارد نرم‌افزار آماری کامپیوتری SPSS شد و سپس میانگین انحراف معیار به دست آمد. برای مقایسه میان متغیرها گروه تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل با توجه به نوع توزیع متغیر از آزمون‌های

میوه هندوانه ابوجهل^۱ که به حنظل معروف است دارای خواص مسنهای بسیار قوی است. تجویز دوز بالای این گیاه دارویی موجب اسهال، دل‌پیچه دردناک و در دوز بالاتر موجب اسهال خونی در انسان می‌شود [۱،۲]. در حیوانات آزمایشگاهی دوز بیش از حد و کشنده آن موجب ایست قلبی و مرگ حیوان می‌شود [۳،۴،۵،۶]. پوسته میوه این گیاه حاوی ترکیب تلخی به نام کولوسیتین و کولوسیتین و ترکیبات دیگری شامل فیتواسترول‌های گلیکوزیدی، گام، پکتین، آلمونینویدها و غیره می‌باشد [۷،۸،۹]. حدود ۷۰ درصد از وزن خشک میوه گیاه را هسته تشکیل می‌دهد که خواص دارویی ندارد. هندوانه ابوجهل توسط بسیاری از عطاری‌ها در اکثر شهرهای ایران با دوزهای متفاوت به بیماران دیابتی جهت کاهش قند خون تجویز می‌شود ولی اطلاعات علمی بالینی معتبر روی اثر ضدیابیتی و دوز سمی این گیاه وجود ندارد. این در حالی است که تعداد محلوده مقاله منتشر شده است و اثر ضدیابیتی این گیاه را روی حیوانات آزمایشگاهی گزارش نموده‌اند [۱۰،۱۱،۱۲].

مواد و روش‌ها

تهیه شکل دارویی هندوانه ابوجهل و دارونما: گیاه هندوانه ابوجهل در مزرعه تحقیقاتی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی کشت داده و میوه رسیده جمع‌آوری و خشک گردید. میوه خشک گیاه به صورت پودر درآورده و فرمولاسیون کپسول ۱۰۰ میلی گرمی از آن انجام شد. کپسول‌ها به صورت بسته‌بندی‌های ۹۰ عددی تهیه گردید. کپسول دارونما در شکل و رنگ مشابه ولی بدون داروی گیاهی ساخته و در بسته‌بندی‌های ۹۰ عددی تهیه شد.

روش اجرای طرح: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی^۲ به شیوه دو سویه کور^۳ در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران و واحد دیابت بیمارستان شریعتی اجرا شد.

تعداد ۵۰ بیمار دیابت مراجعه‌کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان شریعتی انتخاب و جهت کارآزمایی بالینی به صورت

¹ *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad.

² Randomized Clinical Trial

³ double-blind



در بیماران گروه دارونما میزان HbA_{1C} خون قبل از درمان $1/9 \pm 9/1$ درصد بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به $1/6 \pm 1/6$ افزایش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این افزایش معنی‌دار نبوده است.

قند خون ناشتا: در بیماران گروه هندوانه ابوجهل میزان قند خون ناشتا قبل از درمان 189 ± 57 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به 174 ± 64 کاهش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این کاهش معنی‌دار است.

در بیماران گروه دارونما میزان قند خون ناشتا قبل از درمان 172 ± 44 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به 177 ± 62 افزایش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این افزایش معنی‌دار نبوده است.

آزمایش‌های بیوشیمیایی: همچنین در هر دو گروه بیماران میزان کلسترول، LDL، HDL، تری‌گلیسرید، ALK، BUN، SGPT، SGOT و کراتینین خون در حالت ناشتا در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه تغییرات معنی‌داری نداشتند.

پارامتریک و غیرپارامتریک مناسب استفاده شد. مقادیر قبل و بعد از درمان در هر یک از گروه‌ها با استفاده از آزمون‌های زوج مقایسه شدند و $p < 0.05$ به عنوان سطح اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه بیماران مصرف‌کننده دارو و دارونما از مصرف آن اعلام رضایت نموده و عنوان کردند که مصرف این دارو برای آنها مشکلات گوارشی نداشته است. تعداد ۴ نفر از بیماران در گروه هندوانه ابوجهل مبتلا به اسهال خفیف شده که با ادامه درمان این مشکلات رفع شد. در گروه دارونما تعداد ۴ بیمار مرد و ۲۱ بیمار زن با میانگین سن ۵۵ سال و در گروه هندوانه ابوجهل تعداد ۷ بیمار مرد و ۱۸ بیمار زن با میانگین سن ۵۳ سال وجود داشت.

در این مطالعه میانگین نتایج آزمایش‌ها روز اول و روز بعد از دو ماه تجویز داروی هندوانه ابوجهل و دارونما در هر گروه در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

هموگلوبین گلیکوزیله: در بیماران گروه هندوانه ابوجهل میزان HbA_{1C} خون قبل از درمان $1/9 \pm 1/0$ درصد بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به $1/4 \pm 2/0$ کاهش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این کاهش معنی‌دار است.

جدول شماره ۱- میزان مارکرهای سرولوژیکی خون در حالت ناشتا در بیماران گروه هندوانه تلغی و گروه دارونما

دارونما		هندوانه ابوجهل		مارکرهای سرولوژیکی
بعد از دو ماه	شروع	بعد از دو ماه	شروع	
177 ± 72	172 ± 44	$174 \pm 64^*$	189 ± 57	Glucose (mg/dl)
$9/1 \pm 1/6$	$9/1 \pm 1/9$	$9/0 \pm 2/4^*$	$10/4 \pm 1/9$	HbA1c (%)
218 ± 37	195 ± 43	205 ± 40	218 ± 37	Total cholesterol (mg/dl)
115 ± 31	109 ± 24	118 ± 46	132 ± 28	LDL cholesterol (mg/dl)
56 ± 18	66 ± 21	63 ± 17	69 ± 20	HDL cholesterol (mg/dl)
216 ± 97	193 ± 83	170 ± 40	171 ± 74	Triglycerid (mg/dl)
$14/7 \pm 3/5$	$15/0 \pm 3/8$	$15/7 \pm 4/7$	$13/5 \pm 2/1$	BUN (mg/dl)
$0/9 \pm 2/0$	$0/9 \pm 0/1$	$0/9 \pm 0/2$	$0/9 \pm 0/1$	Creatinine (mg/dl)
29 ± 5	28 ± 6	28 ± 7	26 ± 8	SGOT (U/L)
33 ± 8	33 ± 12	31 ± 11	35 ± 7	SGPT (U/L)
175 ± 60	165 ± 62	171 ± 43	183 ± 52	ALK (IU/L)

* $p < 0.05$ میانگین میزان قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله بعد از دو ماه درمان در گروه هندوانه ابوجهل در مقایسه با شروع مطالعه و در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی‌داری کاهش یافت.



بحث

این مطالعه اولین مطالعه‌ای است که در آن تاثیر هندوانه ابوجهل که در طب سنتی جهت کاهش قند خون تجویز می‌شود در درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم که تحت درمان با داروی خوراکی ضددیابت هستند مورد بررسی قرار گرفت. اگر چه اطلاعات علمی بالینی معتبر روی اثر ضددیابتی این گیاه وجود ندارد ولی این گیاه توسط بسیاری از عطاری‌ها به بیماران دیابتی تجویز می‌شود. تعداد محدودی مقاله اثر ضددیابتی این گیاه روی حیوانات آزمایشگاهی گزارش نموده‌اند [۱۰، ۱۱، ۱۲]. هندوانه ابوجهل اثر مسهله شدید دارد و مصرف دوز بالای آن در انسان موجب درد شدید گوارشی و اسهال خونی و تجویز دوز بالای آن در حیوانات موجب مرگ آنان می‌شود [۳، ۴، ۵، ۶]. لذا در این طرح علاوه بر بررسی اثر ضددیابتی، عوارض جانبی گوارشی و سمیت آن روی کبد و کلیه نیز بررسی شد.

در این تحقیق تجویز هندوانه ابوجهل با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به بیماران دیابتی به طور معنی‌داری موجب کاهش میزان قند خون ناشتا و غلظت هموگلوبین گلیکوزیله در آنها شد. اگرچه مکانیسم اثر هندوانه ابوجهل و ماده موثر موجود در آن که باعث کاهش میزان قند خون شده است مشخص نیست، ولی در یک مطالعه آزمایشگاهی هندوانه ابوجهل موجب افزایش ترشح انسولین از سلول‌های لوزالمعده شده است [۱۲]. اثربخشی تجویز هندوانه ابوجهل در محافظت از سلول‌های لوزالمعده گزارش شده است. در این گزارش ادعا شده است که تجویز استرپتوزوتوسین به حیوانات آزمایشگاهی با ایجاد رادیکال آزاد اکسیژن سلول‌های لوزالمعده را نابود می‌کند و موجب افزایش قند خون می‌شود. هندوانه ابوجهل از اثر مخرب استرپتوزوتوسین روی سلول‌های لوزالمعده پیشگیری می‌کند [۱۴، ۱۵]. تاثیر مثبت هندوانه ابوجهل در محافظت از سلول‌های لوزالمعده و پیشگیری از اختلالات متابولیسمی ناشی از قند خون

منابع

- Goldfain D, Lavergne A, Galian A, Chauveinc L and Prudhomme F. Peculiar acute toxic colitis

after ingestion of colocynth: a clinicopathological study of three cases. *Gut*. 1989; 30: 1412-1418.

2. Al Faraj S. Haemorrhagic colitis induced by *Citrullus colocynthis*. *Annual. Tropen. Parasitology.* 1995; 89: 695 – 696.
3. Al-Yahya MA, AL-Farhan AH and Adam SE. Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *Citrullus colocynthis* and *Nerium oleander* in rats. *Fitoterapia.* 2000; 71: 385 - 391.
4. Diwan FH, Abdel-Hassan IA and Mohammed ST. Effect of saponin on mortality and histopathological changes in mice. *Eastern Mediterranean Health Journal.* 2000; 6: 345 - 351.
5. Bakhet AO and Adam SEI. An estimation of *Citrullus colocynthis* toxicity for chicks. *Vet. Hum. Toxicol.* 1995; 37: 356-359.
6. Elawad AA, Abdel Bari EM, Mahmoud OM, Adam SE. The effect of *Citrullus colocynthis* on sheep. *Vet. Hum. Toxicol.* 1984; 26 (6): 481-485.
7. Wasfi IA. Some pharmacological studies on *Citrullus colocynthis*. *Journal of herbs, spices and medical plants* 1994; 2: 65-79.
8. Afifia MD, Sayed MS and Balbaa SI. Nitrogenous bases of different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica.* 1973; 24: 260-265.
9. Darwish SM, Balbaa ST and Afifi MS. The glycosidal content of the different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica.* 1974; 26: 293–298.
10. Ziyyat A, Legssyer A, Mckhfi H, Dassouli A, Serhouchni M and Benjelloum W. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental morocco. *J. Ethnopharmacol.* 1997; 58: 45-54.
11. Abdel-Hassan IA, Abdel-Barry JA and Tariq Mohammeda S. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 71: 325-330.
12. Nnila R, Gross R, Rchid H, Roye M, Manteghetti M, Petit P, Tijane M, Ribes G and Sauvaire Y. Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Planta Med.* 2000; 66: 418 - 423.
13. American diabetes Association. Screening for type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26 (S1): S21-S24.
14. Ramachandran B, Ravi K, Narayanan V, Kandaswamy M and Subramanian S. Protective effect of macrocyclic binuclear oxovanadium complex on oxidative stress in pancreas of streptozotocin induced diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.* 2004; 149 (1): 9-21.
15. Al-Ghaithi F, El-Ridi MR, Adeghate E, Amiri MH. Biochemical effects of *Citrullus colocynthis* in normal and diabetic rats. *Mol. Cell Biochem.* 2004; 261: 143-149.
16. McGarry JD. Banting Lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51, 7 –18.
17. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997; 46: 3 –10.
18. Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ and Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association, and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001; 17: 189 –212.
19. Paolisso G and Giugliano D. Oxidative stress and insulin action. Is there a relationship? *Diabetologia.* 1996; 39: 357 – 363.
20. Barth A, Muller D and Durrling K. In vitro investigation of a standardized dried extract of *Citrullus colocynthis* on liver toxicity in adult rats. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2002; 54: 223-230.
21. Gebhardt R. Antioxidative, antiproliferative and biochemical effects in HepG2 cells of a homeopathic remedy and its constituent plant tinctures tested separately or in combination. *Arzneimittelforschung.* 2003; 53: 823-830.
22. Soto CP, Perez BL, Favari LP and Reyes JL. Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by siliyarin. *Comparative pharmacology & Toxicology.* 1998; 119: 125-129.
23. Packer L, Rosen P, Tritschler H, King GL and Azzi A (Eds): *Antioxidants and Diabetes Management.* New York, Marcel Dekker, 2000.